

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Симакова Елена Леонидовна

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

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Сахаутдинова Индира Венеровна

Уфа - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.2 Этиология и патогенез	20
ГЛАВА 2. СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ	47
4.1. Результаты лечения пациенток I группы, получавших традиционную терапию топическими кортикостероидами	47
4.2 Результаты лечения пациенток после введения диспергированного биоматериала ДБА Аллоплант	59
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83

ВВЕДЕНИЕ

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; A. Virgili, 2015; B.J. Schlosser., 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 научной разработанности темы

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

Консервативные методы лечения включают в себя мазевые 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; L.J. Burrows ., 2011; Стамболиева А.В., 2014; D. Funaro , 2014; A. Virgili , 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; Brodrick, B. , 2013; Bradford J., 2013; Порсохонова Д.Ф., 2015).

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 (Osieska 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) путем гамма-стерилизации, 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; Минигазилов 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.

Вышеизложенное определило выбор темы 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.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

Критериями исключения из групп исследования были:

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

Для решения поставленных задач когорты 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.

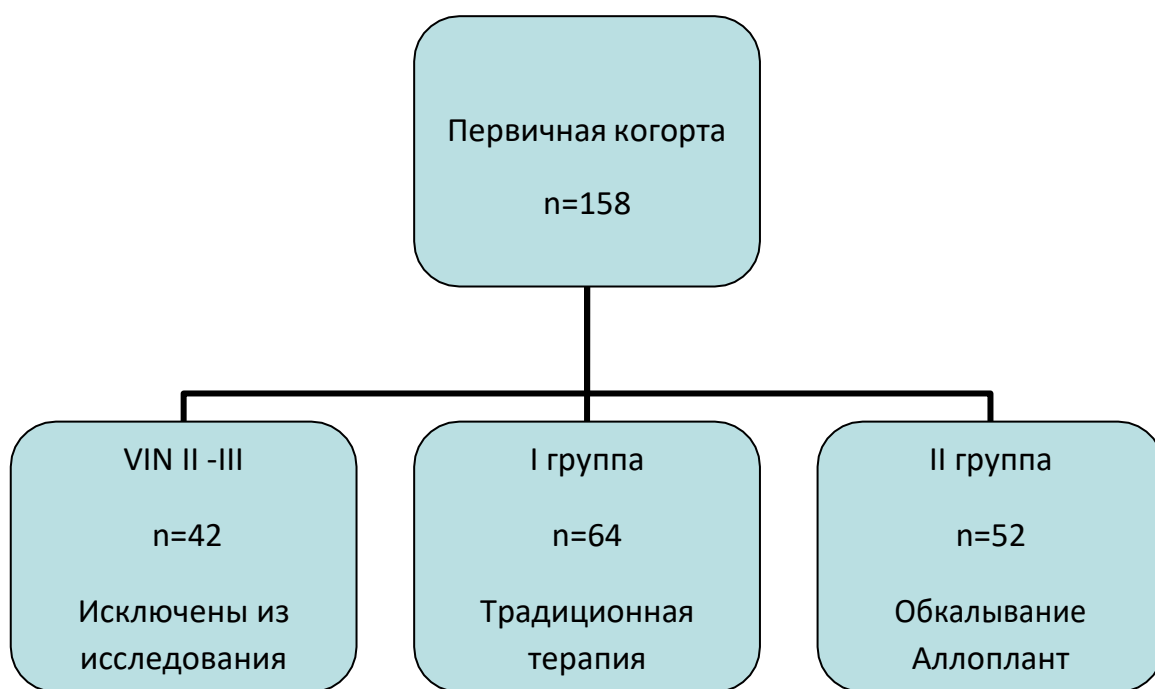


Рисунок 1 – Группы исследованных пациенток.

Методы исследования

Обследование больных начиналось с подробного сбора анамнеза, оценки жалоб, уточнения времени дебюта заболевания, особенностей его клинических проявлений; также уточнялось предшествующее лечение, если оно проводилось, и его эффективность. Изучались данные об условиях труда и быта, перенесенных заболеваниях, вредных привычках, с целью выявления возможных факторов риска развития заболевания.

Нами была разработана шкала с балльной оценкой качественных признаков клинического течения заболевания: где 0 баллов свидетельствовало об отсутствии признака (норма), 1 балл - о слабой степени изменений, 2 балла - об умеренной степени выраженности признака, 3 балла - о значительной степени выраженности (табл. 1). После суммирования баллов проводилась оценка тяжести заболевания и сравнительный анализ эффективности методов лечения.

Всем пациенткам были проведены стандартные общеклинические, лабораторные и специальные методы исследования.

Таблица 1 - Шкала оценки клинических проявлений у пациенток с лейкоплакией вульвы

Симптом	Характеристика	Оценка/ баллы
Зуд интенсивность	Слабо выраженный	1
	Умеренная степень выраженности	2
	Чрезмерный, нестерпимый	3
Сухость	Незначительная	1
	Умеренная степень выраженности	2
	Чрезмерная	3
Дизурические расстройства	Практически отсутствуют	0
	Незначительное беспокойство	1
	Умеренная степень выраженности, дискомфорт	2
	Выраженный дискомфорт, резкая болезненность	3
Диспареуния	Отсутствует	0
	Дискомфорт, усиление зуда	1
	Болезненность	2
	Невозможность близости	3

Выполнялся клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, анализ крови на определение суммарных

антител к *Treponema Pallidum* (IgM и IgG), антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и антиген p24 ВИЧ-1, суммарных антител IgM и IgG к вирусу гепатита С (anti-HCV-total), определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ЭКГ. Все женщины консультированы терапевтом.

При генитальном осмотре оценивались такие симптомы как атрофия, сухость кожи и слизистой вульвы и влагалища, наличие эрозий, трещин, кровоизлияний. Проводилось бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование мазков с вульвы, слизистой экто- и эндоцервикса, обследование методом ПЦР на наличие хламидийной инфекции и вируса папилломы человека 16, 18, 33, 59 типов, простая и расширенная вульвоскопия. В ходе бимануального гинекологического исследования оценивалось состояние матки и придатков. Кроме того, всем женщинам проведено УЗИ органов малого таза.

Клинико-статистический анализ

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной нами статистической карты. Изучаемые параметры отражали: наличие и характер сопутствующей экстрагенитальной патологии, менструальную и репродуктивную функции, характер перенесенных гинекологических заболеваний и операций; клиническое течение лейкоплакии вульвы с уточнением интенсивности проявлений, обстоятельств дебюта заболевания, информацию о предшествующем лечении, его эффективность. Во время лечения оценивалась динамика клинических проявлений лейкоплакии вульвы через 2 недели, спустя 1 месяц, 3 месяца и 12 месяцев.

Вульвоскопия

После осмотра и визуальной оценки состояния кожно-слизистых покровов

была выполнена простая и расширенная вульвоскопия (с применением 3 % уксусной кислоты и затем 2% раствора Люголя) для определения границ йод-негативных участков. Вульвоскопия проводилась кольпоскопом «Leisegang», с разрешающей способностью увеличения в 15 раз. На этапе простой вульвоскопии определялась общая структура многослойного плоского эпителия, цвет и рельеф слизистой, особенности сосудистого рисунка.

Таблица 2 - Шкала оценки данных вульвоскопии у пациенток с лейкоплакией вульвы

Данные вульвоскопии	Характеристика симптома	Оценка /баллы
Кожный рисунок	Усиление кожного рисунка	1
	Радиальная складчатость	2
	Радиальная складчатость с наличием трещин	3
Кровоизлияния, петехии	Единичные	1
	Обширные очаги	2
Эрозии и трещины	Отсутствуют	0
	Выявляются	2
Наличие протоков потовых и сальных желез	Единичные	1
	Отсутствуют	2

На этапе расширенной вульвоскопии для детальной оценки патологически измененных локусов, для дифференциальной диагностики дополнительно применялась цветная проба Коллинза – смазывание вульвы 1% раствором гематоксилина, через 2-3 минуты краситель удаляли 1% уксусной кислотой. Участки, сохраняющие интенсивную окраску, расценивали как подозрительные на атипию и подлежащие обязательному гистологическому исследованию. Интенсивная окраска сохраняется также при трещинах и эрозиях со

значительными воспалительными изменениями.

Для описания качественных характеристик вульвоскопии и удобства статистической обработки была произведена оценка в баллах изменений ткани вульвы, выявляемых при вульвоскопии. Шкала оценки данных вульвоскопии представлена в таблице 2.

Цитология

Всем пациенткам проведено цитологическое исследование. Взятие материала осуществлялось методом скарификации после предварительного удаления поверхностных скоплений масс ороговевших клеток. Содержимое наносили на предметные стекла тонким, ровным слоем. Приготовленные на предметных стеклах мазки высушивали на воздухе, после чего проводилось их окрашивание гематоксилином и эозином. При цитологическом исследовании большое внимание уделялось выявлению увеличения ядерно-цитоплазматического индекса, полиморфизму ядер, наличию анизохромии цитоплазмы и ядер, распределению хроматина в ядрах клеток, увеличению числа ядрышек, обнаружению фигур митотического деления в препаратах. Результаты цитологического исследования описывались согласно классификации Бетесда.

Полимеразная цепная реакция

Материал для исследования методом ПЦР на *Chlamydia trachomatis*, вирус папилломы человека 16, 18, 33 и 59 типы забирали методом скарификации стерильными щеточками с поверхности вульвы и преддверия влагалища, а также из цервикального канала, далее в пробирку с транспортной средой, после чего материал доставлялся в лабораторию. Исследование проводилось в лаборатории «INVITRO».

Гистологическое исследование

Гистологические срезы тканей, изготовленные на микротоме LEICA RM 21459 (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. Микроскопические исследования проводились с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Leica Microsystems, Германия). Для электронно-микроскопического исследования кусочки тканей фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, приготовленного на кокадилатном буфере (РН 7,2-7,4) с дофиксацией в 15-м растворе OsO₄ на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812.

Предварительно готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали их раствором толуоидинового синего на 2,5%-м растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме EM UC7 (Leica, Германия). Ультратонкие срезы контрастировали 2%-м водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-100CXII (Jeol, Япония).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку клинического материала проводили при помощи статистических программ Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований [18]. При статистической обработке материала применялись как методы параметрической, так и непараметрической статистики. Достоверность различий определяли путем сравнения средних величин и относительных показателей в группах с применением t- критерия Стьюдента, критерия z соответственно. Для анализа зависимых групп использован дисперсионный анализ повторных измерений и, в случае выявления статистически значимых различий,

проводилось множественное сравнение критерием Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: M - среднее, σ - стандартное (среднеквадратичное) отклонение, m - ошибка средней арифметической; n – объем анализируемой подгруппы, p – полученный уровень значимости.

Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,05. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между показателями отвергалась и принималась альтернативная гипотеза.

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.

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.

2. Применение диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант привело к восстановлению структуры тканей вульвы, пораженных лейкоплакией, что подтверждается результатами морфологических исследований.

Степень достоверности, апробация работы, внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации обсуждены на следующих научных мероприятиях:

IV Общероссийская конференции «Репродуктивный потенциал России» (Казань, 2014);

X Международный конгресс «Human reproduction» (Берлин, 2015);

Республиканская конференция «Актуальные вопросы современной гинекологии» (Стерлитамак, 2015);

Республиканская конференция «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины» (Уфа, 2016).

Апробация результатов исследования состоялась на заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, плода и новорожденного» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 8 ноября 2016 года.

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 ГКБ №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамака.

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, 5 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 12 рисунками. Библиографический список содержит 116 работ отечественных и 82 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лейкоплакия вульвы - одно из наименее изученных заболеваний женской половой сферы [16, 20, 85, 101, 168]. По данным результатов медицинских профилактических осмотров установлено, что частота данного заболевания составляет от 0,29 до 5,2 случаев на 1000 осмотренных женщин [9,22, 85, 104]. В структуре общей гинекологической патологии дистрофия вульвы составляет, по данным разных авторов, от 0,6% до 9%. Основная возрастная группа - женщины в возрасте 45-55 лет [4, 21, 23, 65]. В последние годы отмечается заметный рост числа больных с лейкоплакией вульвы, все чаще встречаются упоминания о случаях развития заболевания у детей и женщин репродуктивного возраста [2, 13, 21, 29, 36, 59]. Рост заболеваемости и «омоложение» патологии вульвы подчеркивают остроту проблемы поиска эффективных методов лечения[4,16, 29, 37, 51].

1.2 Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Поскольку трофические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности тканей, происходят под контролем нервной, гуморальной и иммунных систем, логично предположить, что патологический процесс развивается вследствие изменений функции одной или нескольких контролирующих систем [2,6,21,25,78]. В соответствии с этим выделено несколько теорий: гормональная, аутоиммунная, вирусно-инфекционная, генетическая, нейро-эндокрино-обменная [69,81,86].

Долгое время развитие лейкоплакии вульвы связывали с дефицитом половых стероидов. Однако, на сегодняшний день установлено, что у определенной части женщин и в возрасте постменопаузы присутствует

протективное действие эстрогенов. Н. Gordon (1998) провел цитологическое исследование вагинального эпителия у 148 женщин в постменопаузе, и лишь у 20% выявил полную атрофию. По данным Ашрафян Л.А. и соавт. (2006), у трети пациенток постменопаузального периода ткань вульвы сохраняет высокий уровень эстрогеновых рецепторов вне зависимости от продолжительности постменопаузы [87]. Было установлено, что при лейкоплакии вульвы наблюдается высокий уровень рецепторов эстрогенов в сочетании с гиперэстрогенией, что в совокупности увеличивает популяцию пролиферирующих клеток. Тем не менее, автор не исключает инфекционно-биологической составляющей в процессе формирования дистрофических заболеваний вульвы [10, 13, 38, 95].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что развитие инволютивно-атрофических процессов вульвы может происходить и при достаточном уровне эндогенных эстрогенов [2,7,20].

По мнению ряда авторов, развитие данного заболевания, в первую очередь, связано с инфицированием вирусами папилломы человека и простого герпеса [12, 26, 31,39]. Этот факт объясняет «омоложение» патологии вульвы. По мнению некоторых авторов, частота инфицирования ВПЧ при лейкоплакии вульвы составляет не более 15-22% [32, 37, 48, 61]

По мнению ряда зарубежных исследователей, именно воспалительный генез лейкоплакии вульвы играет ведущую роль [10, 18, 23, 38,70].

Согласно существующей нейрогенной теории развития лейкоплакии вульвы, в нервных волокнах и нервных окончаниях происходят морфологические изменения, описанные в 1965 году Л.И. Декстер и Э.Л. Нейштадт. В 1974 г. Бургуджиева Т.А. с помощью метода сенсорной хронаксиметрии доказала, что при лейкоплакии вульвы имеется функциональное изменение центрального и периферического отделов кожного анализатора. И.В. Ушаков (1990) в своих исследованиях выявил, что при зуде вульвы возникает состояние, характерное для повышенного тонуса всего парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В последнее время появились новые направления в изучении влияния

различных факторов в развитии данной патологии. A. Zurdia et al. (2010), A. Terlou et al. (2012), A. Gambichler et al. (2014) считают лейкоплакию вульвы иммуноопосредованным заболеванием [34, 46, 121]. Одной из особенностей функционирования иммунной системы у женщин с лейкоплакией вульвы являются закономерные изменения параметров Т-клеточного звена иммунитета, проявляющиеся достоверным падением уровня CD3/4+ Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы) и CD3/19+ В-лимфоцитов. Л.Е Шарапова (2010) в своих исследованиях отмечает, что в случае лейкоплакии вульвы отмечается уменьшение количества Т-хелперов/индукторов при нарастании титра аутоантител в сыворотки крови [46,71,78,95,101].

S.S. Ozalp (2015г) установлено, что при лейкоплакии вульвы имеет место наследственный дефект ороговения, повышающий проницаемость эпидермиса, что и является пусковым моментом в развитии заболевания [189].

Классификация

Еще в 1875г. Weier R.F. в своих работах рассмотрел все доброкачественные повреждения вульвы, и назвал их хронической дистрофией. Но до сих пор морфологами не разработана единая классификация, а среди клиницистов не определена конкретная концепция этиологии и патогенеза дистрофических заболеваний вульвы, нет единого подхода к лечению [4, 8, 133, 190]. В разное время для обозначения дистрофических заболеваний вульвы были предложены следующие термины: крауроз, лейкоплакия, склерозирующий лихен, атрофический вульвит, гиперпластический вульвит, склеротический дерматит, гиперпластическая дистрофия.

В 1999 г. М.Н. Костава предложила разделить все дистрофические [21, 37] заболевания вульвы на три группы:

1. Гиперпластическая форма
2. Склеротический лишай

3. Смешанная форма.

В 1993 г Международное общество по изучению патологии вульвы (ISSVD) совместно с Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) разработали классификацию заболеваний наружных половых органов, которая принята и используется в настоящее время во всем мире [52,71, 73,122].

I. Доброкачественные поражения вульвы: Склерозирующий лишай. Плоскоклеточная гиперплазия Другие дерматиты и дерматозы

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN)

1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия
VIN 1 – легкая дисплазия вульвы

VIN 2 – умеренно выраженная дисплазия вульвы VIN 3 – тяжелая дисплазия и Cancer in situ

2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия

- Болезнь Педжета

- Меланома in situ

III. Инвазивный рак

Согласно этой классификации, которая основывается на морфологических и клинических критериях, к доброкачественным заболеваниям вульвы относятся:

1.Склеротический лишай (Lichen sclerosus et atrophicus)

2.Плоскоклеточная гиперплазия (Squamos cell hyperplasia)

3.Другие дерматиты и дерматозы.

Смешанная форма дистрофии в данной классификации отсутствует, и указано, что очаговая плоскоклеточная гиперплазия часто сопутствует склеротическому лишаю [10, 90].

Согласно Международной классификации болезней (X пересмотр) выделено две формы дистрофического заболевания вульвы: крауроз и лейкоплакия. Решением IX конгресса Международного сообщества по изучению заболеваний вульвы (ISSVD, 1999г) крауроз и лейкоплакия вульвы отнесены к

доброкачественным заболеваниям [131, 196].

Частота случаев развития плоскоклеточного рака вульвы на фоне имеющегося дистрофического заболевания составляет, по данным различных авторов, от 9 до 49% [1, 31,60, 134]. Целесообразно рассматривать дистрофические заболевания вульвы в качестве индикатора риска развития злокачественных новообразований. Своевременное и комплексное лечение дистрофических заболеваний вульвы снижает вероятность возникновения злокачественных трансформаций [60,80,82,126].

Методы лечения дистрофических заболеваний вульвы

Несмотря на то, что первые сообщения о дистрофическом поражении вульвы появились почти полторы сотни лет назад, проблема поиска эффективных методов сохраняет свою актуальность и сегодня [3,8,45,79,100,153]. Многообразие взглядов на проблему патогенеза развития дистрофических заболеваний вульвы, способствовало появлению различных методов лечения [6,81,88,96,115].

Одни ученые считают, что на начальных этапах заболевания следует проводить консервативную терапию [51,115,125,136,148]. По мнению других исследователей, более обоснованным является применение хирургических методов [39,186].

Одним из наиболее распространенных консервативных методов лечения лейкоплакии вульвы, является гормонотерапия (местное применение эстрогенсодержащих препаратов и мазевых форм тестостерона) [47,162]. В 1945 г. В.L. Cinberg впервые отметил эффективность местного применения тестостерона для лечения дистрофических заболеваний вульвы. Позже E.G. Friederich (1994) теоретически обосновал возможность его применения, показав, что у больных ХДЗВ снижен уровень дигидротестостерона в крови, который повышается после местного использования 2% тестостерона пропионата. Тем не менее, данные об эффективности андрогенов в лечении лейкоплакии вульвы противоречивы. В

одних исследованиях сообщается о снижении симптоматики, улучшении клинической и гистологической картины [47], по другим данным, использование тестостерона не дает положительных эффектов по сравнению с плацебо [124]. R. Rouzier и соавт. (2012) выполнили контрольную биопсию и гистологическое исследование тканей вульвы через 6 недель после завершения курса лечения андрогенсодержащими мазями. Согласно полученным результатам исследования, положительной динамики гистологических изменений ни у одной из пациенток выявлено не было, хотя у 63% из них на фоне лечения было отмечено значительное снижение чувства зуда.

При назначении данного вида терапии, авторы опирались на данные о роли снижения уровня половых стероидов в патогенезе заболеваний вульвы. При исследовании рецепторного аппарата выявлено наличие рецепторов к эстрогенам, андрогенам и кортикостероидам в эпителии и строме вульвы. Анализ количественного соотношения показал значительное преобладание рецепторов к кортикостероидам на фоне единичных рецепторов к эстрогенам и прогестерону [87]. Полученные данные объясняют низкую эффективность половых стероидов в терапии лейкоплакии вульвы. Местное применение препаратов женских половых гормонов обосновано в комплексной терапии пациенток с лейкоплакией вульвы, при таких проявлениях гипоэстрогении, как атрофия слизистой влагалища, диспареуния [2,5,27]. Результаты рандомизированных исследований не показали значительного эффекта при применении мазевых форм тестостерона или эстрогенов, витаминных комплексов, циклоспоринов, ретиноидов или антибиотиков [136,183].

По мнению Saunders N.A. et al. (2009) и других исследователей [119, 129, 164] для лечения лейкоплакии вульвы наиболее часто используются современные кортикостероидные мази. В свете современных представлений о патогенезе дистрофических заболеваний вульвы все больше авторов рекомендуют топические кортикостероиды в качестве терапии первой линии [127]. Впервые кортикостероид (кортизон) был синтезирован в 1935 году. В 1948 г в литературе появилось первое сообщение об использовании кортизона и АКТГ при лечении

ревматоидного артрита с положительным клиническим эффектом. В 1952 г. местное применение кортизона демонстрирует высокую клиническую эффективность при лечении дерматозов. Местное применение кортикостероидов прочно укоренилось в дерматологии. На сегодняшний день описано 37 стероидных препаратов для наружного применения [128]. Первые попытки лечения лейкоплакии вульвы путем наружного применения кортикостероидов предпринимались с середины 50-х годов [118]. Местное применение кортикостероидных мазей оказывает противовоспалительное, антиэкссудативное, фибростатическое действие, вследствие чего отмечается снижение интенсивности зуда.

Противовоспалительный эффект при наружном применении кортикостероидов достигается непрямым действием. Молекула стероидного препарата соединяется со специфическими цитоплазматическими стероидными рецепторами и транспортируется к ядру клетки, где она взаимодействует с участками ДНК ядра, имеющими высокую способность к связыванию. Белки, называемые липокортинами, под влиянием стероидов начинают синтезироваться клетками-мишенями. Имеются убедительные свидетельства [137] что эти белки ингибируют фосфолипазу A2 и ферменты, необходимые для образования арахидоновой кислоты. Это ингибирование приводит к уменьшению формирования определенных активных медиаторов воспаления, включая простагландины, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов. Есть данные [33, 138] что эти белки уменьшают проницаемость стенок сосудов. Стероидные молекулы способны прикрепляться к мембранам клеток, нарушая их функцию. Возможно, именно таким способом стероиды вызывают патологическое слипание клеток, уменьшение клеточного фагоцитоза и подавление высвобождения лизосомальных ферментов. Другой немедленный эффект местного применения кортикостероидов — длительный ангиоспазм, приводящий, соответственно, к уменьшению отека ткани. Применяемые местно стероиды оказывают также глубокое влияние на клетки воспаления. Наблюдается снижение миграции нейтрофильных лейкоцитов, фагоцитоза, прилипания и сокращение их числа в

местах воспаления. Кроме того, снижаются функция и число моноцитов, лимфоцитов и клеток Лангерганса в местах воспаления [47,139,141]. Стандартным тестом на выраженность противовоспалительного действия местного стероидного препарата является проверка на сосудосуживающий эффект. Этот эффект и положен в основу классификации топических кортикостероидов [130,143].

Американские авторы выделяют 7 классов препаратов в зависимости от степени активности: 1) сверхактивные, 2) высокоактивные, 3) высоко-среднеактивные, 4) среднеактивные, 5) низко-среднеактивные, 6) умеренно активные, 7) низкоактивные. Более приемлемой, по мнению российских авторов, является классификация, предусматривающая 4 класса активности: сверхактивные, высокоактивные, среднеактивные и кортикостероиды низкой степени активности [132]. При выборе кортикостероида для наружной терапии главенствующее значение имеет наполнитель. В зависимости от применяемого наполнителя стероиды определенного молекулярного строения могут иметь как менее, так и более высокий коэффициент активности. Наибольшую эффективность препарата обеспечивает мазевая основа для молекул стероида, за ней следуют смягчители, гели, кремы, лосьоны, растворы и аэрозоли. Различия в эффекте зависят от ряда факторов, включая окклюзию, биологическую доступность, растворимость в жирах и коэффициент распределения наносимого продукта. Мази лучше всего действуют на хронические, уплотненные кожные образования (сухая, атрофичная, потрескавшаяся кожа), но их применение недопустимо при остром дерматозе с пузырями и мокнутием. На участках дерматоза, покрытых волосами, применяются лосьоны, гели и аэрозоли; при воспалительных изменениях на слизистых - гели и аэрозоли [146]. Инструментом для подсчета дозы препарата является ногтевая фаланга. 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. Эмпирическое правило гласит: такая доза равна 0,5 г лекарственного средства, ею можно обработать поверхность,

равную площади двух ладоней взрослого человека [139].

Начиная с середины 50-х гг. молекулы кортикостероидов множество раз модифицировались путем галогенизации, эстерификации, гидроксирования и изменения боковых цепей, изменялись и лекарственные формы, что привело к значительному усилению местного противовоспалительного эффекта кортикостероидной терапии. Однако вместе с увеличением активности молекул возросли и побочные эффекты. При местном применении сверхсильных стероидов в течение 7 дней может наблюдаться истончение эпидермиса. После 3-х недель местного применения активных стероидов все слои эпидермиса уменьшают свою толщину примерно в два раза. Истончение эпидермиса, особенно рогового слоя, нарушает барьерную функцию эпидермиса, увеличивая, таким образом, трансэпидермальную потерю жидкости и раздражимость кожи [143]. Кортикостероиды при наружном применении оказывают влияние и на дерму. В течение 1-3-х недель при местном применении сверхактивных стероидов объем дермы заметно уменьшается. Это происходит в связи с уменьшением выработки фибробластами основного вещества дермы, в первую очередь гиалуроновой кислоты, и понижением содержания воды в дерме. После многих недель местного применения стероидов уже не происходит нормального синтеза коллагена и эластина, что приводит к атрофии дермы, истончению кожи, появлению атрофических полосок кожи, телеангиэктазий, ухудшению кровоснабжения с образованием кожной пурпуры и замедленному заживлению ран [131, 174]. Местные побочные эффекты со стороны кожи — самая распространенная проблема при применении стероидов. Существенным недостатком данного вида лечения является необходимость длительного, практически непрерывного применения. По данным литературы в течение первого года лечения более 30% пациентов не выполняют предписания врача, вследствие чего снижается эффективность терапии [175]. С целью нивелирования побочных эффектов и повышения эффективности лечения применение топических кортикостероидов дополняют вспомогательной терапией. Эффективными и безопасными вспомогательными веществами являются

увлажнители (эмоленты), которые увеличивают содержание влаги в роговом слое кожи, что усиливает ослабленную барьерную функцию кожи и уменьшает субклиническое воспаление. Исследование, проведенное Т. Simonart с соавт. (2008), привело к выводу, что более 50% женщин, использовавших ежедневный увлажняющий крем вместе с топическими кортикостероидами, сохраняли ремиссию в среднем на протяжении 58 месяцев.

В качестве терапии второй линии применяются топические ингибиторы кальциневрина (1% крем пимекролимус). Основным механизмом действия этих препаратов является блокада активации Т-клеток, что приводит к уменьшению интенсивности зуда, жжения и воспаления. Но длительное его использование приводит к повышению риска развития плоскоклеточной карциномы из-за подавления местного иммунитета [149, 172, 180]. Имеются данные об эффективности длительного применения ретиноидов при лечении гиперкератоза или рубцов, которые не отвечают на кортикостероиды [148]. Предпринимались попытки использования физиотерапевтических процедур при лечении склероатрофического лишая (фонофорез, электрофорез, дарсонвализация, импульсный электрический ток, КУФ, УФО). Эффективность физиотерапии в лечении дистрофических заболеваний вульвы невысока. Ввиду отсутствия влияния на морфологические изменения в тканях достигается кратковременный клинический эффект [40,45,88,90].

Сторонники нейрогенной теории предлагают включить в состав патогенетической терапии лейкоплакии вульвы чрескожную электростимуляцию нейрональных структур для восстановления нарушенной парасимпатической иннервации [75]. На сегодняшний день доступна единственная публикация, накоплен небольшой клинический опыт, что не позволяет достоверно судить о доказанной эффективности метода [69].

Методика денервации вульвы 95% раствором этилового спирта является технически несложным, доступным, недорогостоящим и достаточно эффективным вмешательством, помогающим женщинам разорвать порочный круг при устойчивом зуде вульвы. Однако длительность клинического эффекта

спиртовой денервации составляет 1-3 месяца [24].

С середины 60-х годов с внедрением в гинекологическую практику лазерной техники появились, как казалось, обнадеживающие результаты лечения зуда, крауроза и лейкоплакии вульвы [45,79,81]. В разные годы, различными авторами были предложены схемы применения низкоинтенсивного лазерного излучения как эффективного, патогенетически обоснованного метода лечения дистрофических заболеваний вульвы. Описаны методики с применением гелий-неонового, гелий-кадмиевого лазера, лазера на парах меди [88,89]. Под действием лазера улучшается микроциркуляция в тканях, снижается пролиферативная активность эпителия. Лазерное излучение оказывает нормализующее действие на функцию коры надпочечников, что патогенетически обосновывает применение данного метода при дистрофических заболеваниях вульвы. Ввиду отсутствия влияния на морфологические изменения в тканях наблюдалась непродолжительная ремиссия. Частота рецидивирования, согласно данным литературы, достигала 65% в первые три месяца после завершения курса, что требовало проведения длительных, повторных курсов лазеротерапии [65, 80]. С целью повышения эффективности лечения было предложено сочетанное воздействие лазерной и ультразвуковой терапии [65].

Ни один из предложенных методов консервативной терапии не может считаться абсолютным, так как не дает стойкого клинического эффекта и не решает проблему рецидивирования, что является, по мнению ряда авторов, основанием для оперативного вмешательства.

Первый опыт хирургического лечения зуда наружных половых органов – денервация, был описан W. Boll еще в 1894 г. Данная методика в дальнейшем была усовершенствована и получила свое развитие благодаря усилиям G. Burger (1954) и G. Mering (1956). В России первая денервация вульвы по поводу крауроза была проведена в 1920 г. Марковым Н.В. В 1931 г. Молотковым А.Г. описан случай односторонней резекции срамного нерва, а в 1936 г. В.И. Кудина произвела двустороннюю резекцию срамного нерва.

В 1946 г. Гиговский Е.Е. сообщил о 16 случаях резекции срамного нерва,

произведенной им с положительным клиническим результатом. Высокую эффективность данного метода в своей работе подтвердил Панфамиров Ю.К., 2012 г, сообщив о 20 успешно пролеченных пациентках с дистрофическими заболеваниями вульвы, не поддающимися консервативной терапии. Однако, длительность безрецидивного периода не превысила 3 месяцев. Данные методы не находят поддержки в связи с осложнениями (некроз, нагноение, уплотнение, склероз подкожной жировой клетчатки, дегенеративные изменения в нервах), которые причиняют страдания больным не меньше, чем само заболевание [1,156].

Гробель О.В. (2000) предложил способ хирургического лечения крауроза и лейкоплакии вульвы, включающий удаление вульвы в пределах кожно-слизистых покровов и денервацию вульвы путем пересечения веточек срамного нерва и промежностных заднебедренного кожного нерва, полового нерва. Данный вид лечения снимал патологическую импульсацию и, по мнению автора, являлся надежной профилактикой озлокачествления. Радикальное хирургическое лечение

– иссечение очагов лейкоплакии в объеме от экономных резекций до вульвэктомии не оправдало ожиданий клиницистов. При выполнении экономных резекций вульвы частота рецидивов доходила от 29,2 до 57,9% [180]. Сама же вульвэктомия – травматичная операция, характеризуется большим числом ранних и отсроченных послеоперационных осложнений, образованием грубых рубцов с клиникой анулярных стенозов и неудовлетворительными косметическими результатами [123,180,181].

Все это заставило хирургов пересмотреть подходы и послужило поводом для разработки различных вариантов резекции вульвы только при одиночных очаговых поражениях [158]. Существуют комбинированные вульвэктомии сочетающиеся с реконструктивно-пластическими операциями [180]. Данная методика позволяет избежать негативных последствий после обширных резекций вульвы и вульвэктомии и добиться хороших функциональных и косметических результатов. Но в связи с высоким процентом рецидивирования (от 29,2 до 57,9%), травматичностью оперативного вмешательства этот метод используется редко. В целом, отношение к хирургическому лечению дистрофических

заболеваний вульвы неоднозначно в связи с высоким риском возникновения послеоперационных осложнений и рецидивов, и обосновано только при высоком риске озлокачествления[180].

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения сочетанного лазерного излучения в терапии дистрофических заболеваний вульвы, однако, данные проведенных исследований противоречивы. Частота рецидивирования, по данным разных авторов, колеблется от 12% до 39%, межрецидивный период не превышает 3 месяцев [11,45,88].

На современном этапе, наиболее эффективным деструктивным методом лечения дистрофических заболеваний вульвы считается фотодинамическая терапия [30, 33, 44, 54,56, 63, 159]. Преимуществом данного метода является возможность воздействия на большие по площади или мультифокальные изменения без повреждения соседних тканей [17,57, 67, 97, 100, 103]. После проведения ФДТ имеет место хороший косметический эффект, в отличие от лазеровапоризации участков вульвы, пораженных дистрофическим процессом [17, 40, 63,106]. Данный факт имеет большое значение для пациенток молодого возраста [108]. В последние годы активно развивается новое направление в медицине - регенеративная хирургия. Встречаются публикации, демонстрирующие эффективность данного подхода при коррекции дегенеративно-дистрофических процессов в тканях [65].

История регенеративной хирургии уходит в далекое прошлое, однако активное развитие данное направление получило в течение последних 20 лет. Более ста лет назад, немецкий хирург Август Бир заметил, что переломы срастаются быстрее, если травмированная кость окружена гематомой. Гениальный хирург, профессор Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (Св. Лука) описал методику аутогемостимуляции в «Очерках гнойной хирургии». В 1994 году Тауарongsak с соавт. предложил добавлять аутогенный фибриновый клей к губчатой кости при обширных реконструктивных вмешательствах на нижней челюсти. Рентгенографически была показана более ранняя консолидация кости в 33 случаях. Данный эффект объяснили улучшением остеокондуктивных

свойств костного материала благодаря фибриновой сети аутогенного фибринового клея (АФК). В 2003 году российские ученые создали инъекционную форму богатой тромбоцитами плазмы для применения в челюстно-лицевой хирургии для лечения воспалительных и атрофических заболеваний, в послеоперационном периоде [3,151]. Тогда же было придумано оригинальное название методики Plazmolifting™. Метод демонстрирует эффективность в косметологии при лечении алопеции, фотодерматоза, угревой сыпи, отмечен эффект омоложения кожи [151]. Разработана методика лечения лейкоплакии вульвы с применением технологии Plazmolifting™, демонстрирующая обнадеживающие клинические результаты [114]. Еще одним, не менее популярным направлением регенеративной хирургии является SPRS-терапия (от англ. Service for Personal Regeneration of Skin), так называемая клеточная терапия. В основе метода лежит применение аутологичных дермальных фибробластов для коррекции возрастных и других структурных изменений кожи [14,151]. Литературных данных о применении клеточной терапии при лейкоплакии вульвы мы не встретили.

Согласно определению ВОЗ, лейкоплакия вульвы представляет собой хроническое воспалительное заболевание вульвы неизвестной этиологии с периодами обострений и ремиссий. В основе данной патологии лежит хронический аутоиммунный воспалительный процесс в дерме [27,155]. Установлено, что причиной нарушения функции, хронизации и даже малигнизации процесса в очаге воспаления являются дегенеративно-дистрофические изменения тканей, приводящие к формированию грубо-волокнуистого (рубцового) регенерата [69, 78, 178]. Перспективным направлением коррекции дегенеративно-дистрофических изменений в тканях является стимуляция регенерации, путем использования различных видов биогенных материалов [43,66]. Многочисленными исследованиями установлено, что имплантированные биоматериалы постепенно резорбируются и замещаются новообразованной тканью – регенератом [53,68], однако структура и свойства регенерата во многом зависят от степени иммунного воспаления, развивающегося

после пересадки [85, 191]. Разработанные по оригинальной технологии обработки тканей биоматериалы Аллоплант позволяют снизить степень иммунного ответа, стимулировать регенеративный потенциал тканей и улучшить заживление. За счет гамма стерилизации изменяются иммуногенные свойства биоматериалов и нивелируется иммунный компонент клеточной реакции []. Эффект диспергированного биоматериала Аллоплант обусловлен непосредственным воздействием на стволовые клетки и клеточный матрикс коллагена, протеогликанов и структурных гликопротеинов, высвобождающихся при его резорбции макрофагами и регуляторной ролью цитокинов, секретируемых активированными макрофагами в зоне его введения. На сегодняшний день существуют 74 вида биоматериалов. Накоплен большой многолетний опыт применения аллогенных биоматериалов в различных областях хирургии, подкреплённый успешными результатами экспериментальных исследований. Одним из наиболее часто применяемых видов биоматериала является его диспергированная форма в виде порошка. Используется в виде суспензии инъекционно как стимулятор регенерации тканей при дегенеративно-дистрофических процессах [42,50,53,103]. Морфологические и иммуногистохимические исследования [49] показали, что ключевым фактором, обуславливающим полноценную регенерацию тканей и ингибицию фиброза, являются фенотипически зрелые макрофаги, нормализующие межклеточные взаимодействия при регенерации. Отмечена высокая экспрессия фактора некроза опухолей конкурентно подавляющая экспрессию трансформирующего фактора роста – индуктора фиброза [43]. Авторами также был описан двухкомпонентный механизм формирования коллагеновых волокон при регенерации и материальный субстрат этого процесса - субпопуляция «матриксформирующих» макрофагов, синтезирующих протеогликановый компонент новообразующихся коллагеновых волокон [85].

На сегодняшний день, биоматериалы Аллоплант широко применяются и демонстрируют высокую клиническую эффективность в различных областях медицины: при лечении цирроза печени, язвенной болезни желудка и

двенадцатиперстной кишки; в урологии челюстно-лицевой хирургии и косметологии, оториноларингологии, рефлексологии и реабилитологии, травматологии и ортопедии, кардиологии и кардиохирургии [105],

В гинекологии регенеративный подход пока не получил достаточного развития и биоматериалы Аллоплант в основном применяются для замещения дефектов яичников после удаления кист больших размеров [53], для замещения дефектов миометрия после консервативной миомэктомии [49,85].

Резюме

Анализ данных литературы показал, что на фоне роста заболеваемости и «омоложения» лейкоплакии вульвы, применяемые методы лечения характеризуются высокой частотой рецидивирования (до 65%), а в более 30% случаев отмечается полная неэффективность проводимого лечения. Отсутствует научно обоснованная система ведения женщин с лейкоплакией вульвы.

Проблема поиска новых методов лечения дистрофических поражений вульвы, основанных на патогенетических подходах, продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего изучения.

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

ГЛАВА 2. СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ

За исследуемый период 2013–2015 гг. в рамках настоящего исследования было обследовано и пролечено 116 пациенток с лейкоплакией вульвы. Средний возраст на момент включения в исследование составил $53,9 \pm 9,1$ года ($M \pm SE$). Доля пациенток постменопаузального возраста составила 9,5%, в репродуктивном возрасте находились 6% пациенток. Средний возраст в первой группе составил $54,2 \pm 11,1$ лет, во второй группе – $53,5 \pm 10,4$ лет ($p > 0,05$). Распределение пациенток по возрастам представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение пациенток по возрастам

Возрастные группы	Количество больных	
	n=116	
	абс.ч.	в %
35-39	8	6
40-44	19	16,4
45-49	28	19
50-54	32	26
55-59	19	14,6
60-64	6	11,2
65-68	4	3,4
Всего	116	100,0

Анализ менструальной функции показал, что средний возраст менархе соответствовал популяционному и составил в среднем $13,1 \pm 1,3$ года. Позднее менархе (в возрасте старше 15 лет) отмечалось у 6 пациенток (5,7%). Средняя продолжительность менструального цикла составила $29,3 \pm 2,2$ дней. Длительность менструации $4,1 \pm 1,9$ дней. Нарушения менструальной функции в виде

ациклических маточных кровотечений отметили 27,6% женщин, первичная дисменорея диагностирована у 4 женщин (3,4%). Среди пациенток климактерического возраста, средний возраст наступления менопаузы составил $48 \pm 3,7$ лет. При анализе репродуктивной функции выявлено: 8 женщин страдали первичным бесплодием (6,9%). Среднее количество беременностей $3,5 \pm 2,2$; среднее количество родов $1,8 \pm 0,9$. Структура перенесенных гинекологических заболеваний представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Структура перенесенных гинекологических заболеваний

Гинекологическая патология	Абс. число	%
Нарушения менструальной функции (аномальные маточные кровотечения, нерегулярные менструации, дисменорея)	32	27,6%
Миома матки	16	13,8%
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	44	38%
Аденомиоз	6	5,1%
Доброкачественные новообразования яичников	2	1,7%
Гиперпластические процессы эндометрия	5	4,3%
Несостоятельность мышц тазового дна	11	9,5%

Таким образом, обращает внимание высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний (38%). Наиболее часто выявлялись неспецифические кольпиты, усиливающие выраженность клинических проявлений лейкоплакии вульвы.

Частота выявления гормонозависимых заболеваний, таких как миома матки (13,8%), аденомиоз (5,1%), гиперпластические процессы эндометрия и эндоцервикса (4,3%) ставит под сомнение общепринятые представления о связи лейкоплакии вульвы с гипоестрогенным состоянием.

Гинекологические операции по поводу доброкачественных новообразований выполнены 34 пациенткам (29,3%), из них гистерэктомия – 26 больным, операции на придатках 8 пациенткам. Связи оперативного вмешательства с дебютом заболевания выявлено не было.

При анализе экстрагенитальной патологии наиболее часто выявлялась патология ЖКТ и органов дыхания. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Основные экстрагенитальные заболевания у обследуемых женщин

Нозологическая форма	n	%
Заболевания органов пищеварения (хронический холецистит)	19	16,4
Заболевания органов сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, варикозная болезнь вен нижних конечностей)	9	7,75%
Заболевания органов эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение I-IV)	14	12%
Заболевания органов дыхания (бронхиальная астма)	12	10,4%

При анализе экстрагенитальной патологии обращает внимание высокая частота эндокринных и аутоиммунных заболеваний. Они были выявлены у 22,4% больных, что является предпосылкой для развития и прогрессирования лейкоплакии вульвы и согласуется с литературными данными [78, 177].

Наличие вируса папилломы человека высокоонкогенных типов выявлено у 17 (14,6%) обследованных пациенток, причем наибольшее количество инфицированных - 12 (70,6%) были пациентки репродуктивного возраста; 4- в перименопаузальном (23,5%) и лишь 1 случай инфицирования в постменопаузальном возрасте (5,9%).

Резюме

В подавляющем большинстве случаев заболевание развилось в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде, доля пациенток постменопаузального периода составила 9,5%, лишь 6% пациенток находились в репродуктивном возрасте. Анализ менструальной и репродуктивной функций не выявил корреляционной зависимости между частотой нарушений и развитием лейкоплакии вульвы. В структуре гинекологической заболеваемости обращает внимание высокая частоты перенесенных воспалительных заболеваний (38%). Нами не было выявлено зависимости частоты развития лейкоплакии вульвы от инфицированности ВПЧ. При анализе экстрагенитальной патологии, у 22,4% больных были выявлены аутоиммунные и эндокринные заболевания, что могло явиться предпосылкой для развития и прогрессирования лейкоплакии вульвы, и согласуется с литературными данными [78, 177].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические проявления лейкоплакии вульвы у пациенток исследованных групп

Длительность заболевания у пациенток составила от 1 года до 9 лет, средняя продолжительность - 3,4 года $\pm$ 2,9года. В подавляющем большинстве случаев заболевание развилось в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. Обращает на себя внимание позднее обращение и, соответственно, связанное с этим запоздалое начало лечения. Время с момента манифестации заболевания до обращения к врачу и начала лечения у пациенток репродуктивного периода составило менее одного года, у пациенток постменопаузального периода составило от 3 лет до 7 лет. Большинство из пациенток впервые обратились с уже выраженными клиническими проявления и местными изменениями. Начало лечения было запоздалым, что возможно явилось причиной рецидивирования и резистентности к проводимой терапии.

Основным клиническим симптомом являлся зуд вульвы, усиливающийся в ночные часы; данное проявление заболевания наблюдалось у всех (100%) больных. Степень выраженности зуда была различной и зависела от давности заболевания и степени выраженности процесса. Интенсивный зуд отмечали 38 женщин (73%) II группы, и 44 пациентки (69%) I группы; умеренный зуд вульвы беспокоил 11 пациенток (21%) II группы и 19 женщин (29,7%) I группы. У 28 больных (54%) II группы и 36 пациенток I группы (56%) зуд вульвы был постоянным или почти постоянным, а у 18 пациенток II группы (34,6%) и у 20 женщин (31,5%) I группы - зуд носил периодический характер.

Помимо зуда вульвы все пациентки отмечали ощущение сухости в области наружных половых органов: резко выраженное оно было у 34 женщин (65,4%) II группы и у 34 женщин (53,1%) I группы, умеренное – у 11 женщин (21%) II группы и у 19 женщин (36,5%) I группы. Дизурические расстройства болезненное

и затрудненное мочеиспускание), связанные с распространением зоны атрофии и склерозирования тканей вульвы отмечали 33 пациентки (63,5%) II группы и 43 пациентки (67,2%) I группы. При вовлечении в дистрофический процесс перианальной области отмечались болезненность, травмы при дефекации, подобные жалобы предъявили 9 женщин (17,3%) II группы и 13 женщин (20,3%) I группы.

Неприятные ощущения и болезненность при половых контактах вследствие развивающихся склероатрофических изменений тканей вульвы испытывала 41 пациентка (79%) II группы и 45 женщин (70,3%) I группы; усиление зуда при половых контактах отметили 23 женщины II группы (44,3%) и 27 женщин I группы (42,2%); невозможность половой жизни ввиду стеноза преддверия влагалища и болезненности полового акта выявлен у 7 (13,5%) женщин II группы и у 4 (6,2%) I группы. Предпочитали редкие и кратковременные половые контакты в связи с болевыми ощущениями 19 пациенток II группы и 13 пациенток I группы, (36,5% и 20,3% соответственно).

Длительное, часто рецидивирующее течение заболевания, сопровождающееся мучительными клиническими симптомами, способствовало истощению нервной системы и появлению многообразной неврологической симптоматики, и, как следствие, нарушению трудоспособности.

Повышенная раздражительность и нервозность отмечалась у 29 пациенток I группы (55,8%) и у 39 женщин II группы (61%). Нарушение сна (бессонница, частые пробуждения ночью) отмечались у всех 100% пациенток. Все обследуемые связывали данные патологические особенности с усилением зуда вульвы в вечерние и ночные часы.

При изучении семейного анамнеза пациенток, роль наследственного фактора заболевания не установлена. Однако, в 9,5% случаев выявлена несостоятельность мышц тазового дна, и другие признаки дисплазии соединительной ткани, обусловленные генетическим дефектом коллагеногенеза, что могло явиться предрасполагающим фактором в развитии лейкоплакии вульвы [183].

После оформления информированного добровольного согласия, женщины заполняли анкету, где согласно разработанной шкале количественно описывали интенсивность симптомов заболевания до начала лечения, в сроки через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца и 1 год. Для оценки эффективности методов лечения выделены четкие объективные критерии, позволяющие количественно оценить исходное состояние и динамику клинического течения заболевания после проведенного лечения. Проведена статистическая обработка полученных данных, вычислены средние значения для характеристики каждого признака (таблица 6).

Таблица 6 - Оценка интенсивности клинических проявлений лейкоплакии вульвы до лечения

Клиническая симптоматика	Состояние до лечения		Статистическая значимость различий
	I группа $M \pm \sigma$	II группа $M \pm \sigma$	
Интенсивность зуда	$2,671 \pm 0,506$	$2,673 \pm 0,590$	$p > 0,05$
Ощущение сухости	$2,359 \pm 0,764$	$2,519 \pm 0,727$	$p > 0,05$
Дизурия	$1,328 \pm 1,099$	$1,308 \pm 1,094$	$p > 0,05$
Диспареуния	$1,281 \pm 0,984$	$1,481 \pm 0,960$	$p > 0,05$
Данные вульвоскопии			
Кожный рисунок	$2,344 \pm 0,801$	$2,384 \pm 0,874$	$p > 0,05$
Кровоизлияния петехии	$1,751 \pm 0,732$	$1,654 \pm 0,590$	$p > 0,05$
Эрозии и трещины	$1,047 \pm 0,746$	$2,154 \pm 0,607$	$p < 0,001^{***}$

Примечание: различия статистически значимые: $p < 0,001^{***}$; различия статистически незначимые - $p > 0,05$.

При первичном осмотре кожно-слизистых покровов вульвы у всех больных эпителий вульвы легкоранимый, истонченный; выражен «крауротический треугольник». Очаги множественных кровоизлияний выявлены – у 45 (70,3%) больных I группы и у 37 пациенток II группы (71%); единичные мелкие

кровоизлияния у 9 пациенток (17,3%) II группы и у 17 пациенток I группы (26,5%). Эрозии и трещины определялись у 32 женщин (61,5%) II группы и у 30 пациенток I группы (48,4%). У 17 больных II группы и у 23 пациенток I группы определялась гипотрофия клитора (32,7% и 36% соответственно), атрофия и сглаживание малых половых губ определялось у 40 (77%) женщин I группы и у 53 пациенток II группы (82,8%).

Результаты вульвоскопии у пациенток исследованных групп

При оценке вульвоскопической картины до начала лечения выраженные изменения кожного рисунка с полной утратой исчерченности, истончением эпителия (3 балла) выявлены у 35 пациенток (54,7%), умеренные изменения - у 16 женщин (25%), незначительные изменения кожного рисунка зафиксированы у 13 пациенток (20,3%). Очаги множественных кровоизлияний выявлены – у 45 (70,3%) больных I группы и у 37 пациенток II группы (71%); единичные мелкие кровоизлияния у 9 пациенток (17,3%) II группы и у 17 пациенток I группы (26,5%). Эрозии и трещины определялись у 32 женщин (61,5%) II группы и у 30 пациенток I группы (48,4%).

Результаты цитологического исследования у пациенток с лейкоплакией вульвы

С целью дифференциальной диагностики всем пациенткам проводилось цитологическое исследование мазков с поверхности вульвы. По данным цитологического исследования наиболее частым признаком были явления гиперкератоза, выявлены у 97 пациенток (83,6%). При этом у 78 пациенток (67,2%) явления гиперкератоза выявлялись на фоне нормального плоского эпителия, на фоне атрофически измененного эпителия гиперкератоз был выявлен у 19 женщин (16,4%).

Результаты гистологического исследования биоптатов вульвы при лейкоплакии

Окончательный диагноз был установлен на основании результатов гистологического исследования. При гистологическом исследовании биоптатов вульвы, пораженных дистрофией, как в эпидермисе, так и в дерме были выявлены следующие морфологические изменения. Обнаруживалась очаговая дисплазия эпидермиса. В наружных слоях многослойного плоского ороговевающего эпителия определялся гиперкератоз и паракератоз. Слой шиповатых клеток был утолщен за счет увеличения рядов эпителиоцитов. Выявлялась усиленная пролиферация камбиального слоя, граничащего с базальной мембраной. Ядра базальных эпителиоцитов имели яркую базофильную окраску, свидетельствующую о напряжении биосинтетической активности. Во всех слоях эпителия выявлялись признаки гидропической дистрофии, характеризующейся перинуклеарным отеком клеток. Интерстициальные пространства между эпителиоцитами были расширены. В них определялись обломки разрушенных клеток и клетки воспалительного ряда – единичные лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты. Определялся акантоз с удлинением эпителиальных выростов вглубь стромы (рисунок 4).

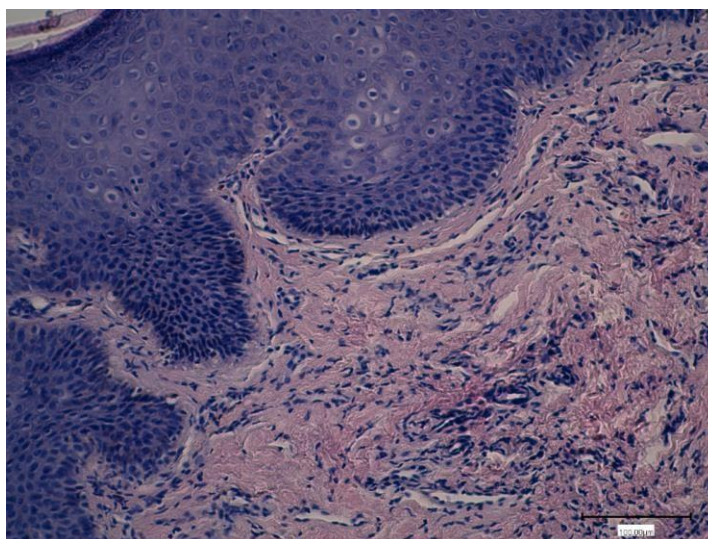


Рисунок 4 – Лейкоплакия вульвы. Акантоз, отек клеток эпителия, гиперкератоз. Окраска гематоксилином и эозином.

Базальная мембрана, граничащая с сосочковым слоем дермы, с трудом определялась на микроскопическом уровне. На ультраструктурном уровне наблюдались признаки ее разволокнения и набухания. Границы эпителиального барьера не имели четкости и были размыты (рисунок 5).

В подлежащей соединительнотканной основе выявлялись признаки дистрофических преобразований. Коллагеновые волокна сосочкового и сетчатого слоев подвергались фибриноидному набуханию или склерозированию. Было выявлено изменение тинкториальных свойств коллагеновых волокон стромы. Так, при окраске по методу Ван-Гизона они окрашивались в ярко-желтый цвет (пикринофильно), что свидетельствовало об их разрушении. В очагах склероза вдоль коллагеновых волокон обнаруживались малочисленные неактивные фиброциты (рисунок 6).

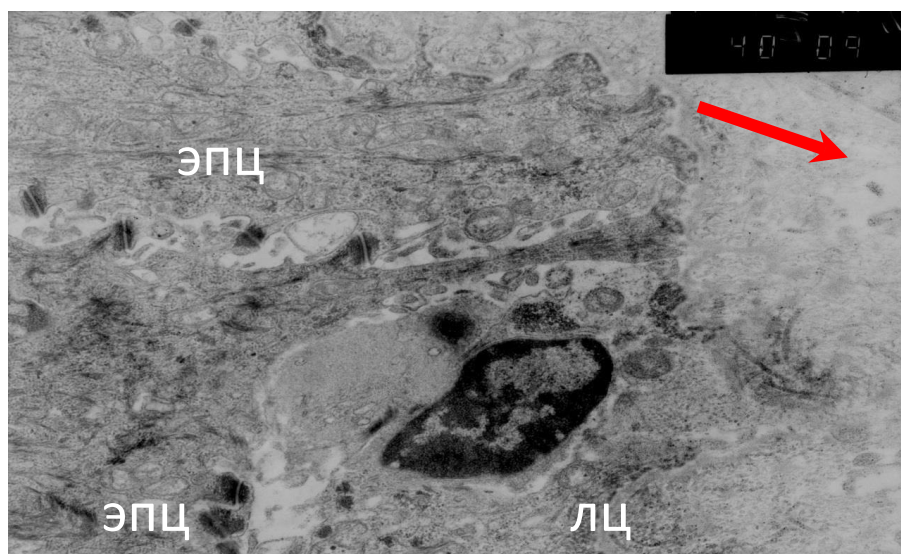


Рисунок 5 - Базальный слой эпидермиса при лейкоплакии вульвы. Расширение интерстициальных пространств между эпителиоцитами (эпц), разрушения межэпителиальных мостиков, набухание базальной мембраны (↑), лимфоцитарная инфильтрация эпителия (лц). Электронограмма. Ув. X 14000.

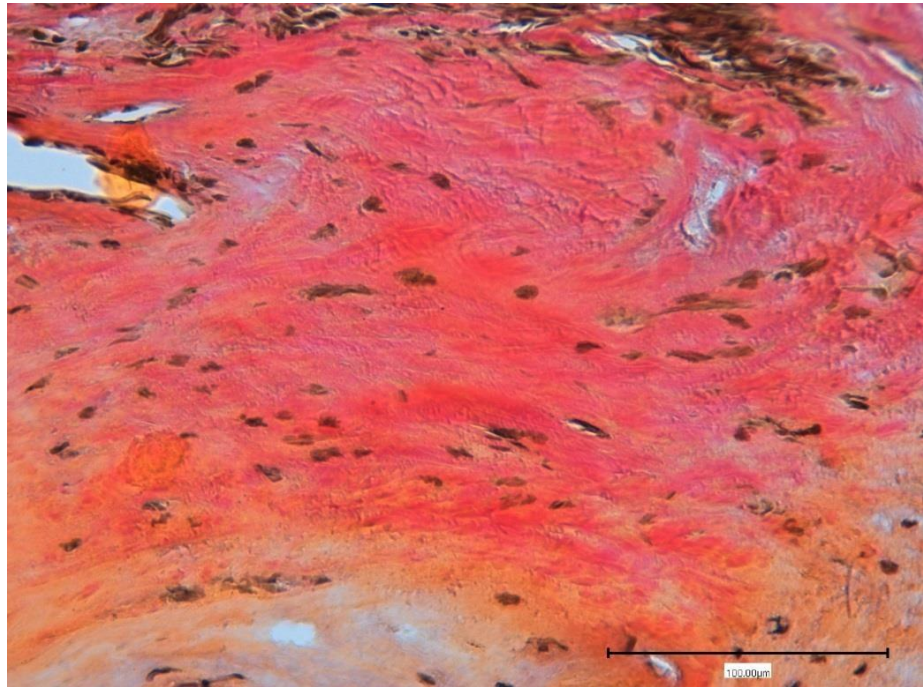


Рисунок 6 – Лейкоплакия вульвы. Пикринофилия, набухание коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы. Окраска по Ван-Гизону.

Резюме

Анализ данных анкетирования не выявил статистических различий в исследуемых группах по интенсивности клинических проявлений, степени выраженности вульвоскопических, цитологических и гистологических изменений в тканях вульвы.

Большинство из пациенток впервые обратились с уже выраженными клиническими проявлениями и местными изменениями. Начало лечения было запоздалым, что возможно явилось причиной рецидивирования и резистентности к проводимой терапии.

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ

4.1. Результаты лечения пациенток I группы, получавших традиционную терапию топическими кортикостероидами

Пациентки I группы (64 женщины) получали традиционную терапию в виде наружного применения топического кортикостероида высокой степени активности (клобетазол 5%) в сочетании с эмоментом («Локобейз»). В качестве стартовой терапии клобетазол 5% наносился наружно в течение 10 дней ежедневно. В дальнейшем проводилась поддерживающая противорецидивная терапия в виде наружного применения клобетазола 2 раза в неделю, с дополнительным использованием эмомента «Локобейз» в промежутках. С целью изучения эффективности лечения проводилась оценка интенсивности клинических симптомов, данных вульвоскопии, цитологическое исследование мазков с вульвы через 2 недели от начала лечения, спустя 1 месяц, 3 месяца и 12 месяцев.

До лечения интенсивность зуда в три балла по предложенной шкале оценили 44 пациентки (68,8%), умеренный зуд беспокоил 19 пациенток (29,7%), легкий зуд отметила 1 женщина (1,5%). Спустя 2 недели, легкий зуд беспокоил 25 пациенток (39%), умеренный зуд отметили 22 пациентки (34,4%), интенсивный зуд (3 балла) сохранялся у 17 женщин (26,6%). Спустя месяц от начала терапии легкий зуд (1 балл) отметили 13 женщин (20%), умеренный зуд беспокоил 28 пациенток (44%), по-прежнему интенсивный зуд (3 балла) отметили 23 женщины (36%). Через три месяца от начала лечения легкий зуд отметили 10 женщин (15,6%), умеренный зуд беспокоил 35 пациенток (54,7%), по-прежнему интенсивный зуд сохранялся у 19 пациенток (29,7%).

Через год от начала терапии кортикостероидами жалобы на легкий зуд предъявляли 9 женщин (14,1%), умеренный характер зуда отметили 34 пациентки (53,1%), жалобы на выраженный зуд (интенсивность 3 балла) сохранялись у 21

пациентки (32,8%). Динамика интенсивности зуда в разные периоды лечения представлена в таблице 7.

Нужно отметить, в целом лечение кортикостероидами способствовало уменьшению выраженности интенсивности у пациенток данной группы. При сравнительном анализе выраженности интенсивности зуда у пациенток в ближайшие и отдаленные периоды после терапии кортикостероидами выявлены статистически значимые различия как в ближайшие, так и в отдаленные периоды после проведенного лечения по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика выраженности интенсивности зуда у пациенток I группы, $M \pm \sigma$

I группа n=64	Выраженность признака, $M \pm \sigma$, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,671 $\pm$ 0,506	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$
Через 2 недели (2)	1,875 $\pm$ 0,807	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$
Через 1 месяц (3)	2,156 $\pm$ 0,739	$P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-5} > 0,05$
Через 3 месяца (4)	2,141 $\pm$ 0,664	$P_{4-5} > 0,05$
Через 12 месяцев (5)	2,188 $\pm$ 0,664	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

Выраженная сухость кожи вульвы и ощущение стягивания до лечения зафиксировано у 34 пациенток (53,1%), умеренная сухость беспокоила 19 женщин (29,7%), легкое ощущение сухости беспокоило 11 женщин (17,2%). Спустя 2 недели выраженная сухость сохранялась у 27 пациенток (42,2%), умеренная (2

балла по шкале) у 17 женщин (26,6%), легкое ощущение сухости отметили при анкетировании 20 женщин (31,2%). Через месяц от начала лечения легкая сухость выявлена у 13 пациенток (20,3%); умеренная сухость беспокоила 27 женщин (42,2%), выраженная сухость сохранялась у 24 пациенток (37,5%). Спустя 3 месяца после начала лечения легкое ощущение сухости отметили лишь 11 женщин (17,2%), умеренная сухость беспокоила 25 пациенток (39,1%), жалобы на выраженную сухость сохранялись у 28 женщин (43,7%). Спустя год от начала лечения легкое ощущение сухости отметили всего 9 женщин (14,1%); умеренное чувство сухости и стягивания отметили 19 женщин (29,7%); выраженная сухость сохранялась у 36 женщин (56,2%). Динамика клинических проявлений в различные периоды лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Динамика выраженности сухости у пациенток I группы

I группа n=64	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,359±0,764	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ > 0,05 P ₁₋₅ > 0,05
Через 2 недели (2)	2,109±0,857	P ₂₋₃ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	2,172±0,747	P ₃₋₄ > 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
Через 3 месяца (4)	2,265±0,739	P ₄₋₅ < 0,05
Через 12 месяцев (5)	2,422±0,730	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

При сравнительном анализе выраженности сухости у пациенток имелись статистически значимые различия в ближайшие периоды после терапии кортикостероидами. Так, статистически значимое уменьшение выраженности сухости у пациенток наблюдалось через 2 недели и через 1 месяц после

проведенного лечения по сравнению с выраженностью этого симптома до лечения ($p < 0,05$), но через 3 месяца после лечения и в отдаленный период - через 12 месяцев – различия статистически не значимы по сравнению с результатами до лечения ($p > 0,05$) (таблица 8).

Жалобы на выраженную болезненность при мочеиспускании до лечения предъявляли 10 пациенток (15,6%), умеренная болезненность (2 балла) беспокоила 22 пациенток (34,3%), незначительная болезненность была выявлена у 11 пациенток (17,1%). Спустя 2 недели после начала лечения, выраженные дизурические расстройства, беспокоили 2 пациенток (3%), умеренную болезненность при мочеиспускании отметила 21 женщина (32,8%), легкую степень дизурии отметили 11 пациенток (17,2%). Через месяц после начала лечения легкую дизурию отметили 12 пациенток (18,7%), умеренная болезненность сохранялась у 23 женщин (35,9%), жалобы на выраженную болезненность при мочеиспускании предъявляли 7 женщин (10,9%). Спустя 3 месяца после начала лечения легкую дизурию отметили при анкетировании отметили 11 женщин (17,2%), умеренная болезненность беспокоила 21 женщину (32,8%), выраженная болезненность при мочеиспускании сохранялась у 5 пациенток (7,8%). Через год после начала лечения легкая болезненность при мочеиспускании сохранялась у 23 женщин (36%), умеренная болезненность беспокоила 16 пациенток (25%), выраженная болезненность при мочеиспускании сохранялась у 8 женщин (12,5%). Динамика выраженности дизурии представлена в таблице 9 (см. ниже).

Жалобы на выраженную болезненность и невозможность половой жизни до начала лечения предъявляли 5 женщин (7,8%), умеренную болезненность отмечали 24 пациентки (37,5%), легкая степень диспареунии отмечена у 13 женщин (20,3%). Спустя 2 недели от начала терапии выраженная болезненность сохранялась у 5 женщин (7,8%), умеренная диспареуния беспокоила 19 женщин (29,7%), легкую степень диспареунии отметили 18 женщин (28%). Через месяц от начала лечения легкая диспареуния беспокоила 23 пациентки (36%), умеренная диспареуния сохранялась у 18 женщин (28%), жалобы на выраженную

болезненность и невозможность половой жизни предъявляли 2 пациентки (3,1%).

Анализ выраженности дизурии у пациенток в ближайшие и отдаленные периоды лечения показал, что лечение кортикостероидами уменьшает выраженность дизурии в ближайшие периоды после лечения. Так, статистически значимое уменьшение выраженности дизурии у пациенток наблюдалось через 2 недели и через 1 месяц после проведенного лечения по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$), но через 3 месяца после лечения и в отдаленный период – через 12 месяцев – различия статистически не значимы ($p > 0,05$). (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика выраженности дизурии у пациенток I группы

I группа n=64	Выраженность признака, $M \pm \sigma$, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	$1,328 \pm 1,099$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{1-5} > 0,05$
Через 2 недели (2)	$0,969 \pm 0,992$	$P_{2-3} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$
Через 1 месяц (3)	$1,234 \pm 1,050$	$P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$
Через 3 месяца (4)	$0,968 \pm 1,031$	$P_{4-5} < 0,05$
Через 12 месяцев (5)	$1,234 \pm 0,979$	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

Через год от начала лечения легкая диспареуния сохранялась у 22 пациенток (34,4%), умеренная выраженность диспареунии сохранялась у 19 женщин (29,7%), жалобы на выраженную болезненность при коитусе предъявляли 7 пациенток (10,9%). Динамика степени выраженности диспареунии представлена в табл. 10. При сравнительном анализе выраженности диспареунии у пациенток

статистически значимые различия наблюдались через 2 недели после проведенного лечения по сравнению с выраженностью этого симптома до лечения ($p < 0,05$), но в другие временные периоды различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Сравнение интенсивности диспареунии через 2 недели по сравнению с результатами лечения через 1, 3 и 12 месяцев также статистически незначимы ($p > 0,05$) (таблица 10).

Таблица 10 - Динамика выраженности диспареунии у пациенток I группы

I группа n=64	Выраженность признака, M $\pm$ σ , балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	1,281 $\pm$ 0,984	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₁₋₄ > 0,05 P ₁₋₅ > 0,05
Через 2 недели (2)	1,109 $\pm$ 0,978	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,016 $\pm$ 0,864	P ₃₋₄ > 0,05 P ₃₋₅ > 0,05
Через 3 месяца (4)	1,203 $\pm$ 0,876	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,266 $\pm$ 0,964	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

При описании вульвоскопической картины использованы следующие критерии: незначительное истончение эпителия с сохранением кожной исчерченности, отсутствие эрозий и трещин соответствовало 1 баллу, истончение эпителия в сочетании с усилением исчерченности соответствовало 2 баллам, значительное истончение и ранимость эпителия, грубая радиальная складчатость, отсутствие протоков сальных и потовых желез, наличие эрозий и трещин 3 балла. При оценке вульвоскопической картины в разные сроки от начала лечения выявлена следующая динамика, представленная в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика вульвоскопической картины у пациенток I группы

I группа n=64	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,344±0,801	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₁₋₄ > 0,05 P ₁₋₅ > 0,05
Через 2 недели (2)	2,313±0,794	P ₂₋₃ > 0,05 P ₂₋₄ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05
Через 1 месяц (3)	2,406±0,877	P ₃₋₄ > 0,05 P ₃₋₅ > 0,05
Через 3 месяца (4)	2,344±0,718	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	2,390±0,658	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₁₋₄ > 0,05 P ₁₋₅ > 0,05

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$; различия статистически не значимы при $p < 0,05$.

До начала лечения выраженные изменения кожного рисунка с усилением исчерченности, истончением эпителия (3 балла) выявлены у 35 пациенток (54,7%), умеренные изменения - у 16 женщин (25%), незначительные изменения кожного рисунка зафиксированы у 13 пациенток (20,3%).

Через 2 недели от начала лечения незначительные изменения кожного рисунка (1 балл) зафиксированы у 13 женщин (20,3%), умеренные изменения (2 балла) выявлены у 18 пациенток (28,1%), выраженные изменения кожного рисунка (3 балла) - у 33 женщин (51,6%).

Через 1 месяц после начала лечения незначительные истончение эпителия и изменения кожного рисунка зафиксированы у 18 женщин (28,1%), умеренные изменения - у 11 пациенток (17,2%), выраженные изменения кожного рисунка

сохранялись у 35 пациенток (54,7%).

Через 3 месяца от начала лечения незначительные изменения кожного рисунка выявлены у 9 пациенток (14,1%), умеренные – у 24 женщин (37,5%), выраженные изменения сохранялись у 31 женщины (48,4%).

Через год после начала лечения незначительные изменения кожного рисунка зафиксированы у 6 пациенток (9,4%), умеренные – у 27 женщин (42,2%), выраженные изменения сохранялись у 31 пациентки (48,4%) (таблица 11).

Динамика вульвоскопической картины в различные периоды лечения в отношении очагов кровоизлияний представлена в таблице 12. Наличие обширной площади кровоизлияний соответствовало 2 баллам, мелкие единичные очаги кровоизлияний оценивались при описании вульвоскопии в 1 балл, отсутствие очагов кровоизлияний соответствовало 0 баллов.

Обширные очаги кровоизлияний до начала лечения выявлены у 47 пациенток (73,4%), мелкие единичные очаги – у 18 женщин (28,1%).

Через 2 недели мелкие единичные очаги кровоизлияний выявлены у 29 пациенток (45,3%), обширные очаги кровоизлияний сохранялись у 24 пациенток (37,5%), при этом у 2 пациенток зафиксировано практически полное исчезновение кровоизлияний (3,1%).

Через 1 месяц после начала лечения обширные очаги кровоизлияний сохранялись у 20 пациенток (31,3%), мелкие единичные очаги выявлены у 33 женщин (51,7%).

Через 3 месяца от начала лечения мелкие единичные кровоизлияния выявлены у 29 пациенток (45,3%), обширные очаги кровоизлияний зафиксированы у 26 пациенток (40,6%). Важно отметить, что у 4 женщин на фоне проводимого лечения вновь появились очаги кровоизлияний.

Через год от начала лечения единичные очаги кровоизлияний зафиксированы у 28 женщин (43,7%), обширные кровоизлияния выявлены у 25 пациенток (39%). Динамика данных вульвоскопии представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Изменения площади и интенсивности кровоизлияний у пациенток I группы

I группа n=64	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	1,751±0,732	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	1,203±0,717	P ₂₋₃ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ > 0,05
Через 1 месяц (3)	1,141±0,687	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ > 0,05
Через 3 месяца (4)	1,266±0,668	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,219±0,723	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

До начала лечения наличие крупных трещин и обширных эрозированных поверхностей на коже вульвы выявлено у 33 женщин (51,6%), мелкие эрозированные участки выявлены 21 пациентки (32,8%), не выявлено эрозированных участков у 10 женщин (15,6%).

Через 2 недели от начала лечения не выявлено эрозированных поверхностей у 29 пациенток (45,3%), мелкие эрозии и трещины зафиксированы у 23 пациенток (36%), сохранялись крупные трещины и обширные эрозии у 12 пациенток (18,7%). Следовательно, полная эпителизация эрозий и трещин выявлена у 19 пациенток (29,7%).

При сравнительном анализе изменения площади и интенсивности кровоизлияний у пациенток I группы в ближайшие и отдаленные периоды после терапии кортикостероидами выявлены статистически значимые различия,

сопоставимые с клиническими проявлениями данного симптома. Нужно отметить, что выраженность этого признака статистически значимо уменьшилась как в ближайшие, так и в отделенные периоды лечения по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Также имелись статистически значимые различия между выраженностью данного признака через 2 недели и через 3 месяца: выраженность этого признака различалась (таблица 12).

Через месяц от начала лечения не выявлено эрозий и трещин при вульвоскопии у 12 пациенток (18,7%), мелкие эрозии и трещины сохранялись у 25 женщин (39,1%), крупные у 27 пациенток (42,2%). Важно отметить, что, несмотря на проводимое лечение у 17 пациенток вновь появились трещины и эрозии (2,6%).

Через 3 месяца от начала лечения не выявлено эрозированных участков и трещин кожи вульвы у 21 пациенток (32,8%), мелкие эрозии выявлены у 27 пациенток (42,2%), крупные эрозированные участки и трещины выявлены у 16 пациенток (25%). На фоне проводимого лечения полная эпителизация эрозированных очагов выявлена у 9 женщин (14,1%).



Рисунок 6 – Вульвоскопическая картина у пациентки I группы через 3 месяца после терапии.

Визуализируется крупная трещина на наружной поверхности левой малой половой губы, сохраняется истончение, гиперемия и ранимость эпителия вульвы.



Рисунок 7а.



Рисунок 7б.

Рисунок 7 – Вульвоскопическая картина у пациентки 48 лет до лечения (а) и спустя 3 месяца после традиционной терапии глюкокортикоидами (б). Увеличение площади поражения, сохраняющиеся очаги кровоизлияний. Эпителий резко истончен, гиперемия и отек слизистой вульвы.

Через год от начала лечения не выявлено эрозированных участков и трещин у 15 пациенток (23,4%), мелкие трещины и эрозии сохранялись у 27 женщин (42,2%), крупные – у 22 женщин (34,4%). В таблице 13 отражена динамика вульвоскопической картины у пациенток I группы.

При сравнительном анализе изменения вульвоскопической картины у пациенток I группы в ближайшие и отдаленные периоды после терапии кортикостероидами выявлены статистически значимые различия. Нужно отметить, что изменения вульвоскопической картины статистически значимо различались уже через 2 недели после лечения, через 3 и через 12 месяцев после лечения по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Изменения вульвоскопической картины у пациенток I группы (эпителизация эрозий и трещин)

I группа n=64	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	1,047±0,746	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	0,734±0,693	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05
Через 1 месяц (3)	1,234±0,751	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
Через 3 месяца (4)	0,922±0,766	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,109±0,816	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

При гистологическом исследовании биоптатов вульвы, спустя 3 месяца применения топических кортикостероидов, были выявлены следующие морфологические изменения. В наружных слоях многослойного плоского ороговевающего эпителия определялись обширные очаги гиперкератоза. Ядра базальных эпителиоцитов сохраняли базофильную окраску, что свидетельствует о напряжении биосинтетической активности. Межэпителиальные мостики были разрушены, интерстициальные пространства между эпителиоцитами были расширены. В них определялись лимфоцитарные инфильтраты. Выявлялся акантоз с удлинением эпителиальных выростов вглубь стромы.

В подлежащей соединительнотканной основе выявлялось склерозирование коллагеновых волокон сосочкового и сетчатого слоев. Коллагеновые волокна стромы сохраняли пикринофильность, что свидетельствует о прогрессировании

дистрофического процесса. В очагах склероза вдоль коллагеновых волокон обнаруживались единичные фиброциты.

При гистологическом исследовании биоптатов вульвы спустя год от начала терапии кортикостероидами наибольшие морфологические изменения обнаруживались в дерме. Структура дермы была нарушена, плотная. Коллагеновые волокна с пикнотическими ядрами, окрашены в розовый цвет. Интерстиций сморщен, с единичными сосудами, скопления лимфоцитов. Базальная мембрана, граничащая сосочковым слоем дермы практически не определялась на микроскопическом уровне, на ультраструктурном уровне выявлялись признаки ее разволокнения. В наружных слоях многослойного плоского эпителия определялись обширные очаги гипер- и паракератоза.

4.2 Результаты лечения пациенток после введения диспергированного биоматериала ДБА Аллоплант

После проведения обследования, верификации диагноза 52 пациенткам II клинической группы было проведено обкалывание измененных участков тканей вульвы по разработанной нами методике диспергированным аллогенным биоматериалом Аллоплант.

Из общего числа женщин II группы у 24 помимо обширной площади поражения, с вовлечением перианальной области, была выявлена более выраженная степень тяжести клинических проявлений. В связи этим, в дополнение к основному методу обкалывания, этим пациенткам было проведено дополнительное введение суспензии аллогенного биоматериала Аллоплант по ходу пудендалных нервов. В среднем на одно обкалывание использовалось не более 3 флаконов. При увеличении дозы до 5 флаконов развилась побочная реакция, которая выражалась в общем недомогании, ломоте в теле в течение первых двух суток, на протяжении 2-3 суток сохранялся незначительный отек тканей вульвы в местах введения препарата (2 пациентки).

У остальных пациенток болевой синдром был не выражен и не требовал применения анальгетиков, также не было отмечено никаких неприятных симптомов. Осложнений в месте введения, аллергических реакций не было выявлено. В первые дни после обкалывания пациенткам рекомендовано применение эмолента «Локобейз».

До лечения интенсивный зуд (при анкетировании 3 балла) отмечали 38 женщин (73%), жалобы на умеренный зуд (оценка 2 балла при анкетировании) предъявляли 11 женщин (21%), и лишь 3 пациентки оценили интенсивность зуда в 1 балл. На сроках спустя 2 недели после обкалывания уменьшение интенсивности зуда отметили всего 4 пациентки (7,7%). Этим пациенткам было проведено дополнительное обкалывание по ходу pudendальных нервов.

Спустя 1 месяц после введения биоматериала клинический эффект в виде уменьшения интенсивности зуда был уже более выраженным. Так, 12 пациенток (23,1%) субъективно отмечали значительное уменьшение интенсивности зуда, жжения и болезненности (оценка 1 балл при анкетировании), умеренный зуд отмечали 24 женщины (46,1%), по-прежнему интенсивный зуд (оценка 3 балла при анкетировании) сохранялся у 16 женщин (30,8%).

Спустя 3 месяца после обкалывания 10 женщин (19,2%) отметили полное исчезновение зуда (0 баллов), легкий зуд (1 балл) беспокоил 14 женщин (27%); умеренный зуд (2 балла) выявлен у 23 женщин (44,2%); жалобы на интенсивный зуд предъявляли всего 5 женщин (9,6%).

Спустя 12 месяцев после обкалывания не предъявляли жалоб на зуд 14 пациенток (27%), легкий зуд отметила 21 женщина (40%), умеренный зуд беспокоил 17 пациенток (33%), жалоб на выраженный зуд (3 балла) не предъявляла ни одна пациентка. Динамика интенсивности зуда в различные периоды лечения отражена в таблице 14 (см. ниже).

Выраженную сухость и ощущение стягивания кожи вульвы (3 балла) до лечения отмечали 34 пациентки (65,4%), умеренная сухость (2 балла) беспокоила 11 пациенток (21,1%), незначительное ощущение сухости выявлено у 7 женщин (13,5%).

Через 2 недели после обкалывания незначительную сухость отметили 11 женщин (21,1%), умеренная сухость беспокоила 16 пациенток (30,8%); предъявляли жалобы на выраженную сухость в области вульвы 25 женщин (48,1%). Спустя 1 месяц после проведенного лечения 25 пациенток отметили незначительную сухость (48,1%), умеренная сухость сохранялась у 16 женщин (30,8%), число пациенток, предъявляющих жалобы на выраженную сухость сократилось втрое - 11 женщин (21,1%).

При сравнительном анализе интенсивности зуда у пациенток II группы лечившихся по разработанной нами методике в ближайшие и отдаленные периоды после лечения выявлены статистически значимые различия. Нужно отметить, что интенсивность зуда статистически значимо уменьшилась как в ближайшие, так и в отдаленные периоды после проведенного лечения по сравнению с интенсивностью зуда до лечения, а также при сравнении с показателями между собой ($p < 0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика интенсивности зуда у пациенток II группы

I группа n=52	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,673±0,590	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	2,423±0,936	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,885±0,856	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
Через 3 месяца (4)	1,442±0,916	P ₄₋₅ < 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,058±0,778	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

Через 12 месяцев после лечения 17 женщин отметили полное исчезновение сухости и стягивания кожи вульвы (32,7%), незначительное ощущение сухости беспокоило 19 пациенток (36,6%), умеренная сухость сохранялась у 11 пациенток (21,1%), жалобы на выраженную сухость предъявляли 5 женщин (9,6%).

Динамика выраженности ощущения сухости кожи вульвы в разные периоды лечения представлена в таблице 15.

При сравнительном анализе выраженности ощущения сухости кожи вульвы у пациенток II группы статистически значимые различия наблюдались в ближайшие и отдаленные периоды лечения ($p < 0,05$). Не наблюдались статистически значимые различия с результатами лечения через 3 и 12 месяцев ($p > 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика выраженности ощущения сухости у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, M $\pm$ σ , балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,519 $\pm$ 0,727	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	2,269 $\pm$ 0,795	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,730 $\pm$ 0,795	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
Через 3 месяца (4)	1,153 $\pm$ 0,777	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,077 $\pm$ 0,967	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

До начала лечения 33 пациентки II группы предъявляли жалобы на болезненность при мочеиспускании, из них 6 женщин отмечали выраженные дизурические расстройства (11,5%), умеренная болезненность при

мочеиспускании выявлена у 23 пациенток (44,3%), легкая степень дизурии выявлена у 4 пациенток (7,7%). 19 женщин не отмечали дизурических расстройств (36,5%). Значимых клинических улучшений через 2 недели после проведенного лечения отмечено не было.

Через месяц после обкалывания выраженная болезненность мочеиспускания сохранялась у 4 пациенток (7,7%), 18 женщин отмечали умеренную болезненность (34,6%), незначительная болезненность при мочеиспускании выявлена у 7 пациенток (13,5%), при этом число женщин, не отмечающих дизурических расстройств, увеличилось до 23 (44,2%).

Спустя 3 месяца после обкалывания 27 женщин исследуемой группы не отмечали болезненности при мочеиспускании (52%), незначительный дискомфорт выявлен у 9 пациенток (17%), умеренная болезненность при мочеиспускании выявлена у 16 женщин (31%), ни одна пациентка не оценила степень выраженности дизурии в три балла.

Через год после обкалывания неприятные ощущения при мочеиспускании (оценка 2 балла) сохраняются у 19 пациенток (36,5%), незначительный дискомфорт испытывали 8 женщин (15,4%), 25 пациенток (48,1%) не отмечали явлений дизурии. Динамика выраженности дизурии у пациенток II группы отражена в таблице 16.

При сравнительном анализе выраженности дизурии у пациенток II группы до лечения и через 2 недели после лечения статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). Имелись статистически значимые различия в более поздние сроки после лечения: через 1, через 3 и через 12 месяцев по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) и подтверждает тот факт, что выраженность дизурических явлений уменьшилась после проведенного лечения по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Однако выраженность дизурии у пациенток через 1, через 3 мес в сравнении с результатами через 12 месяцев после проведенного лечения статистически не различалась ($p > 0,05$) (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика выраженности дизурии у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	1,308±1,094	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	1,288±1,091	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,057±1,056	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ > 0,05
Через 3 месяца (4)	0,788±0,893	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	0,884±0,922	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

До лечения 41 женщина (79%) предъявляла жалобы на боли при половом акте, причем отказ от близости ввиду резкой болезненности (3 балла) отметили 6 пациенток (11,5%). Умеренная болезненность при близости и усиление неприятных симптомов после контакта (оценка 2 балла по предложенной шкале) отметили 24 пациентки (46,1%), легкую болезненность (1 балл) отметили 11 пациенток (21,1%).

Спустя 1 месяц после обкалывания выраженность диспареунии в три балла оценили 2 пациентки (38,5%), умеренная болезненность при коитусе (2 балла) сохранялась у 21 пациентки (40,4%), легкая степень выраженности диспареунии (1 балл) выявлена у 18 пациенток (34,6%). При этом по-прежнему 41 женщина (79%) исследуемой группы предъявляли жалобы на болезненность при половых контактах разной степени выраженности, хотя 17 из них отмечают значительное уменьшение неприятных симптомов.

Спустя 3 месяца после обкалывания выраженность диспареунии в 3 три

балла оценили 2 женщины (3,8%), умеренная болезненность выявлена у 17 пациенток (32,6%), незначительный дискомфорт испытывали 18 пациенток (34,6%), не испытывали неприятных ощущений 15 женщин (29%).

Через год после обкалывания явления диспареунии разной степени выраженности сохранялись у 35 пациенток (67,3%). Выраженная степень диспареунии сохранялась у 2 пациенток (3,8%), умеренную болезненность при близости отметили 19 пациенток (36,5%), незначительную болезненность отметили 14 пациенток (27%), 17 женщин (32,7%) не отмечали неприятных ощущений.

Таблица 17 – Динамика выраженности диспареунии у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, M±σ, балл	P – статистически значимые различия
До лечения (1)	1,481±0,960	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	1,481±0,960	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,269±0,843	P ₃₋₄ > 0,05 P ₃₋₅ > 0,05
Через 3 месяца (4)	1,192±0,878	P ₄₋₅ > 0,05
Через 12 месяцев (5)	1,115±0,922	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при p<0,05.

Данные анкетирования подтверждались данным осмотра и вульвоскопии. При описании вульвоскопической картины использованы следующие критерии: незначительное истончение эпителия с сохранением кожной исчерченности, отсутствие эрозий и трещин соответствовало 1 баллу, истончение эпителия в

сочетании с изменениями кожного рисунка соответствовало 2 баллам, значительное истончение и ранимость эпителия, грубая радиальная складчатость, отсутствие протоков сальных и потовых желез, наличие эрозий и трещин 3 балла.

Таблица 18 – Изменения кожного рисунка по данным вульвоскопии у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, $M \pm \sigma$, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	$2,385 \pm 0,745$	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$
Через 2 недели (2)	$1,481 \pm 0,960$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$
Через 1 месяц (3)	$1,269 \pm 0,843$	$P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$
Через 3 месяца (4)	$1,192 \pm 0,878$	$P_{4-5} < 0,05$
Через 12 месяцев (5)	$1,115 \pm 0,922$	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

До лечения значительное истончение и ранимость эпителия с наличием эрозий и трещин, утрата кожной исчерченности с формированием крупной радиальной складчатости выявлена у 28 пациенток (53,9%), умеренное истончение эпителия и изменения кожного рисунка отмечено в 16 случаях (30,8%), незначительные вульвоскопические изменения в виде истончения эпителия выявлены у 8 пациенток (15,3%).

Спустя 1 месяц после лечения выраженные изменения кожного рисунка выявлены у 17 пациенток (32,7%), умеренные изменения отмечены у 21 пациентки (40,4%), и в 14 случаях (27%) выявлены незначительные изменения

кожного рисунка.

Спустя 3 месяца после проведенного лечения у 9 женщин (17,3%) сохраняются выраженные изменения кожного рисунка, умеренные изменения у 18 пациенток (34,6%), незначительные вульвоскопические изменения отмечены у 19 пациенток (36,5%), нормальная вульвоскопическая картина у 6 женщин (11,5%).

Спустя год после лечения сохраняются выраженные изменения у 7 пациенток (13,5%), умеренные изменения по данным вульвоскопии у 12 женщин (23%), незначительные изменения зафиксированы у 22 женщин (42,3%), нормальная вульвоскопическая картина выявлена у 11 пациенток (21,15%).

Изменения кожного рисунка в различные сроки лечения по данным вульвоскопии у пациенток II группы представлены в таблице 18.



Рисунок 8а.



Рисунок 8б.

Рисунок 8 – Вульвоскопическая картина у пациентки 53 лет до лечения(а) и спустя 3 месяца после обкалывания диспергированным аллогенным биоматериалом (б).

Динамика вульвоскопической картины в различные периоды лечения в отношении наличия очагов кровоизлияний представлена в таблице 19.

Наличие обширной площади кровоизлияний соответствовало 2 баллам, мелкие единичные очаги кровоизлияний оценивались при описании вульвоскопии в 1 балл, отсутствие очагов кровоизлияний соответствовало 0 баллов.

Таблица 19 – Изменения площади очагов кровоизлияний у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	1,654±0,590	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05
Через 2 недели (2)	1,365±0,715	P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ > 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
Через 1 месяц (3)	1,269±0,609	P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
Через 3 месяца (4)	1,057±0,905	P ₄₋₅ < 0,05
Через 12 месяцев (5)	0,635±0,486	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при $p < 0,05$.

Наиболее показательным критерием при оценке эффективности лечения является эпителизация трещин и эрозивных поверхностей. При описании вульвоскопической картины наличие множественных, крупных трещин, обширных эрозивных поверхностей соответствовало 3 баллам, наличие единичных крупных трещин оценивалось в 2 балла, наличие мелких и единичных эрозий и трещин соответствовало 1 баллу, выявление очагов эпителизации также соответствовало 1 баллу. До лечения при вульвоскопии выявлены крупные трещины и обширные эрозии у 14 пациенток (27%), единичные крупные трещины выявлены 32 женщины (61,5%), мелкие эрозии у 6 пациенток (11,5%).

Динамика вульвоскопической картины у пациенток II клинической группы представлена в таблице 20.

Результаты цитологического исследования на сроках 3 и 12 месяцев после обкалывания практически не различались ($p > 0,05$).

Наиболее значимым подтверждением эффективности метода является

исследование динамики морфологических изменений.

Таблица 20 - Динамика вульвоскопической картины у пациенток II группы

II группа n=52	Выраженность признака, M±σ, балл	P - статистически значимые различия
До лечения (1)	2,154±0,607	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05 P ₁₋₅ <0,05
Через 2 недели (2)	2,135±0,627	P ₂₋₃ <0,05 P ₂₋₄ <0,05 P ₂₋₅ <0,05
Через 1 месяц (3)	1,308±0,729	P ₃₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,05
Через 3 месяца (4)	0,653±0,480	P ₄₋₅ >0,05
Через 12 месяцев (5)	0,577±0,499	

Примечание. Статистически значимые различия между показателями при p<0,05.

Через 1 месяц после обкалывания 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 (рисунок 9).

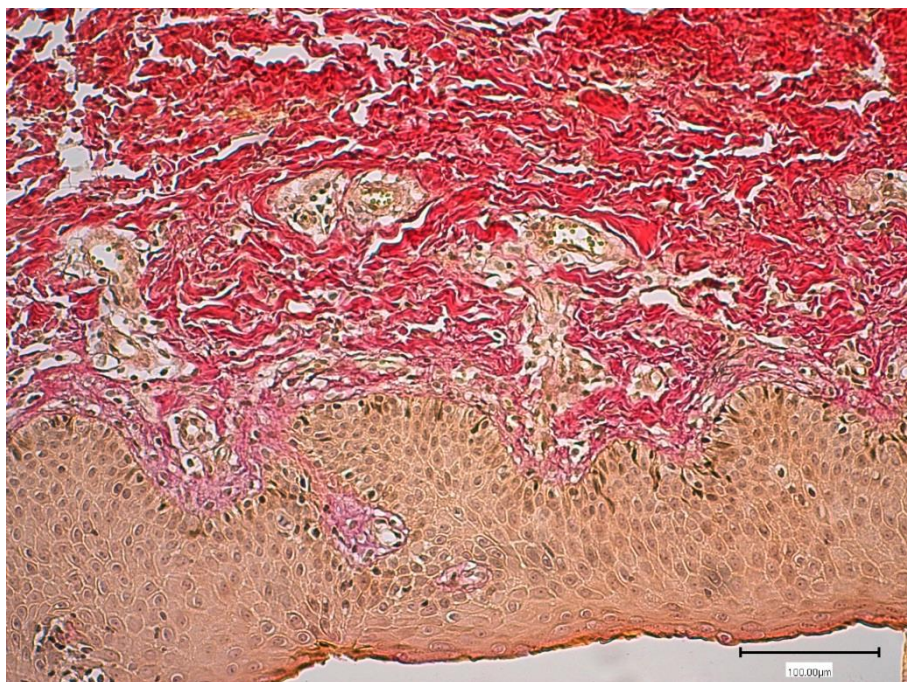


Рисунок 9 - Ткань вульвы после лечения биоматериалом ДБА Аллоплант через 1 месяц. Восстановление стромы дермы (фуксинофилия коллагеновых волокон). Окраска по Ван-Гизону.

Через 3 месяца после лечения биоматериалом ДБА Аллоплант происходило значительное улучшение состояния кожи вульвы. Восстанавливалась общая архитектура и структура 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 10).

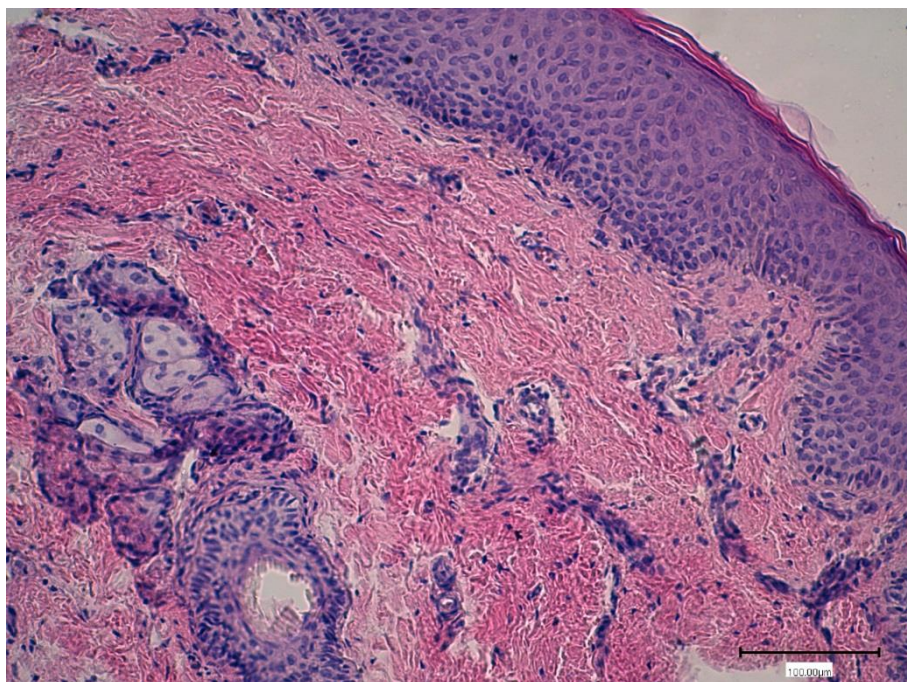


Рисунок 10 - Ткань вульвы спустя 3 месяца после введения биоматериала ДБА Аллоплант. Восстановление структуры кожи вульвы. Окраска гематоксилином и эозином.



Рисунок 11а.



Рисунок 11б.

Рисунок 11 - Лейкоплакия вульвы у пациентки 53 лет до лечения (а) и спустя 3 месяца после обкалывания ДАБМ.

Резюме

Результаты динамического обследования и наблюдения показали, что

топические кортикостероиды в терапии лейкоплакии вульвы обладают недостаточной эффективностью, что обуславливает необходимость проведения длительной поддерживающей терапии в виде ежедневных мазевых обработок. Длительное применение кортикостероидной терапии способствует прогрессированию атрофии и усугублению клинических проявлений. Резистентность к проводимой терапии выявлена в 30 случаях.

Данные гистологического исследования свидетельствуют о прогрессировании процессов склероза. Разработанная нами методика лечения лейкоплакии вульвы с применением диспергированного аллогенного биоматериала ДБА Аллоплант продемонстрировала высокую клиническую эффективность. Достоверное уменьшение клинических симптомов отметили 36 пациенток (69,2%), клиническое выздоровление зафиксировано у 14 пациенток (26,9%), не отметили клинического улучшения 2 женщины (3,9%). В течение года не было зафиксировано ни одного рецидива. Положительная клиническая динамика подтверждена данными морфологического исследования биоптатов тканей вульвы.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лейкоплакия вульвы на современном этапе по-прежнему остается наименее изученным заболеванием женской половой системы и занимает в структуре гинекологической заболеваемости от 0,6 до 9% [1,71,90,170].

Данное заболевание представляет серьезную социальную проблему, поскольку длительное рецидивирующее течение болезни, мучительный характер клинических симптомов значительно ухудшает качество жизни пациенток [67,93]. Данное заболевание встречается во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости наблюдается среди женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода [13]. В исследуемых клинических группах подавляющее большинство пациенток находилось в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. Средний возраст на момент включения в исследование составил $53,9 \pm 9,1$ года. Доля пациенток постменопаузального периода составила 9,5%, лишь 6% пациенток находились в репродуктивном возрасте, что согласуется с данными литературы [9, 57, 88, 171].

Анализ менструальной и репродуктивной функции не выявил корреляционной зависимости между частотой нарушений и развитием лейкоплакии вульвы. При изучении семейного анамнеза пациенток, роль наследственного фактора заболевания не установлена. Однако, в 9,5% случаев выявлена несостоятельность мышц тазового дна, и другие признаки дисплазии соединительной ткани, обусловленные генетическим дефектом коллагеногенеза, что могло явиться предрасполагающим фактором в развитии лейкоплакии вульвы [142, 168, 183].

В структуре гинекологической заболеваемости обращает внимание высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний (38%), что является свидетельством имеющейся хронической иммуносупрессии. Влияние данного факта доказано рядом исследователей [70, 186], и является подтверждением иммуноопосредованной теории развития дистрофических заболеваний вульвы.

Ряд исследователей связывают развитие лейкоплакии вульвы с дефицитом эстрогенов. Однако, суммарная частота выявления гормонозависимых заболеваний, протекающих на фоне гиперэстрогении таких как миома матки (13,8%), аденомиоз (5,1%), гиперпластические процессы эндометрия и эндоцервикса (4,3%) в нашем исследовании составила более 25%. Данный факт ставит под сомнение связь лейкоплакии вульвы с гипоестрогенным состоянием.

В структуре экстрагенитальных заболеваний доля аутоиммунной патологии среди обследованных нами пациенток составила 22,4%. Частота выявления данной группы заболеваний согласуется с литературными данными о роли аутоиммунных экстрагенитальных заболеваний в развитии и прогрессировании лейкоплакии вульвы [9].

Наличие вируса папилломы человека высоко онкогенных типов выявлено у 17 (14,6%) обследованных женщин, причем наибольшее количество инфицированных - 12 (70,6%) были пациентки репродуктивного возраста; 4- в пременопаузальном (23,5%) и лишь 1 случай инфицирования в постменопаузальном возрасте (5,9%). Нами не было выявлено зависимости частоты развития лейкоплакии вульвы от инфицированности ВПЧ. Литературные данные о роли ВПЧ в генезе лейкоплакии вульвы противоречивы [16, 76, 179, 187].

В свете современных представлений о патогенезе дистрофических заболеваний вульвы все больше авторов рекомендуют топические кортикостероиды в качестве терапии первой линии [33, 78]. По данным нашего исследования на начальном этапе достигается быстрое купирование симптомов заболевания. У пациенток, получавших традиционную терапию в виде местного применения кортикостероида высокой степени активности достоверное уменьшения 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%). Данный факт согласуется с данными литературы [33, 141]. Но 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 11.

Динамика интенсивности зуда у пациентов I и II клинических групп

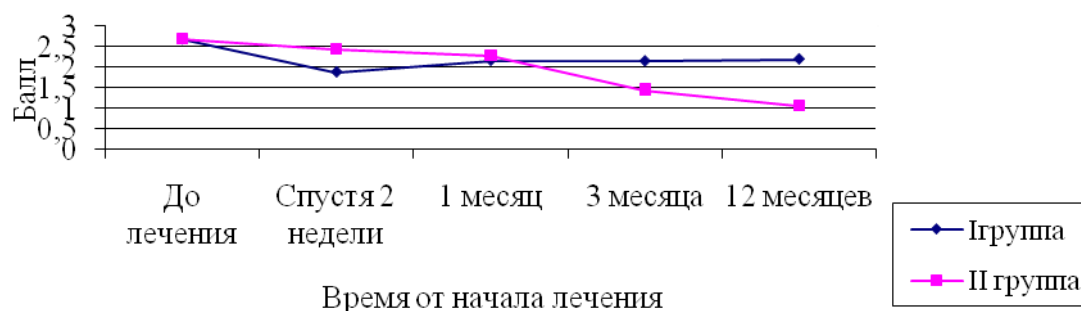


Рисунок 12 - Сравнительный анализ интенсивности зуда у пациенток I и II групп в различные сроки лечения ($p < 0,05$).

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 12.

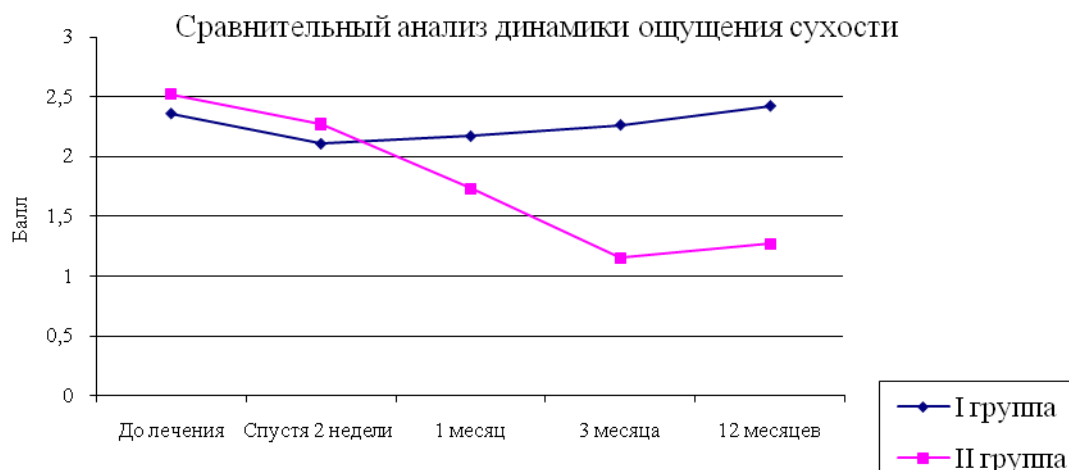


Рисунок 13 - Сравнительный анализ динамики ощущения сухости у пациенток I и II клинических групп ($p > 0,05$).

В группе, получившей терапию с применением ДАБМ, зарегистрировано достоверное уменьшение явлений дизурии и диспареунии ($p > 0,05$). Сравнительный анализ динамики интенсивности таких клинических проявлений как дизурия и диспареуния представлена рисунками 14 и 15.

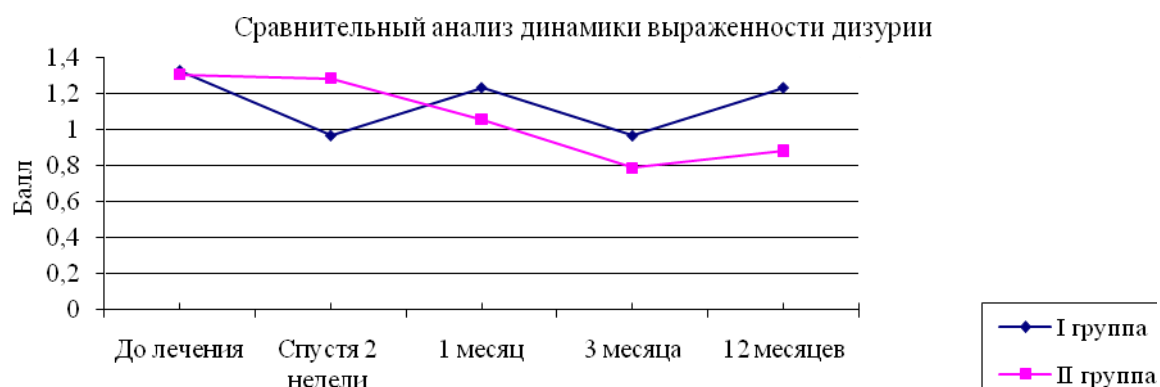


Рисунок 14 – Сравнительный анализ динамики дизурии у пациенток I и II групп ($p > 0,05$).

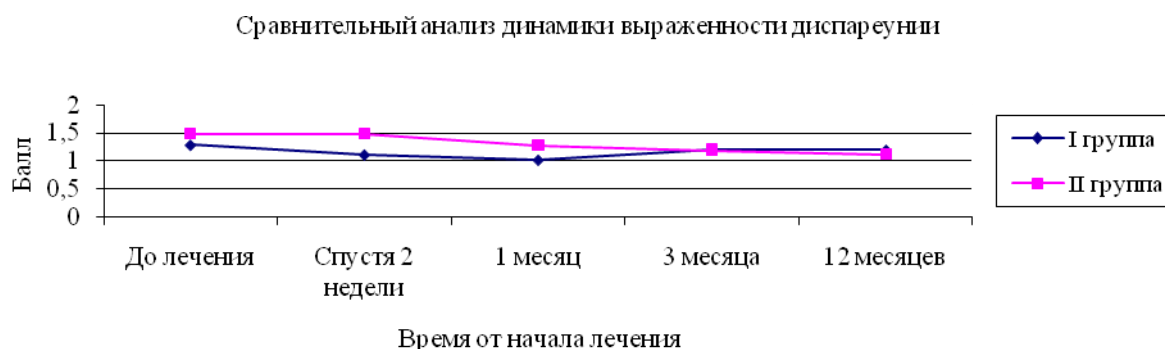


Рисунок 15 – Сравнительный анализ динамики выраженности диспареунии у пациенток I и II групп ($p > 0,05$).

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 ДАБМ 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 прилежала плотная базальная мембрана с четкими контурами.

Резюме

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. Средний возраст на момент включения в исследование составил $53,9 \pm 9,1$ года. Доля пациенток постменопаузального периода составила 9,5%, 6% пациенток находились в репродуктивном возрасте, что согласуется с данными литературы [9,57,88,171]. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сохраняющуюся тенденцию к росту и «омоложению» заболеваний вульвы, неудовлетворительные результаты применяемых методов лечения, проблема терапии данной категории больных не утратит своей актуальности в ближайшем будущем.

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

По результатам проведённого исследования можно сделать следующие **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.

Полученные результаты позволили дать следующие 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 изменений и дисбиоза, 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 шприцом 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 pudendal-ных нервов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренокортикотропный гормон ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ДБА - диспергированный биоматериал Аллоплант

КС - кортикостероиды

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ПЦР - полимеразная цепная реакция

САЛ - склероатрофический лишай

ТТГ - тиреотропный гормон

ФБ - фосфатный буфер

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХДЗВ - хронические дистрофические заболевания вульвы

17 – КС - 17-кортикостероиды

17-ОКС - 17-оксикортикостероиды

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ клинико-патологических особенностей рака вульвы / В.А. Пушкарев, И.М. Мазитов, Ш.М. Хуснутдинов, Е.К. Голов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 50-54.
2. Аполихина, И.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии / И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова // Медицинский совет. - 2014. - № 9. - С. 110-117.
3. Ахмеров, Р.Р. Аутостимуляция регенеративных процессов. Технология Plasmolifting™ / Р.Р. Ахмеров // Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации: материалы III Общероссийского семинара. – Казань, 2013. – С. 305-306.
4. Бадретдинова, Ф.Ф. Оптимизация методов лечения заболеваний аногенитальной области, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / Ф.Ф. Бадретдинова, В.В. Картунова // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: тезисы I Национального конгресса. – М., 2016. - С. 34-35.
5. Балан, В.Е. Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 18. - С. 48-53.
6. Балан, В.Е. Урогенитальная атрофия в климактерии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалёва // Доктор.Ру. - 2014. - № S1 (5). - С. 17-20.
7. Балан, В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии особенности течения / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Гинекология. - 2014. – Т. 16, №1. – С. 81-84.
8. Балан, В.Е. Урогенитальный синдром в климактерии. Возможности терапии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 5. - С. 104-108.
9. Батыршина, С.В. О совершенствовании диагностики вульвовагинального кандидоза у больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища / С.В. Батыршина, Э.Э. Галиханова // Вестник последипломного медицинского образования. - 2014. - № 4. - С. 24-28.

10. Беликова, З.Ф. Комплексная терапия урогенитального кандидоза у женщин репродуктивного возраста с учетом состояния вагинального микробиоценоза / З.Ф. Беликова, Н.З. Кастуева, Л.В. Цаллагова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 2 (144). - С. 24-28.
11. Вельшер, Л.З. Лечение больных предопухолевыми заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных гениталий и промежности с помощью низкоинтенсивного и высокоэнергетического лазерного излучения / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, Е.Н. Крылова // Лазерная медицина. - 2008. - Т. 12, № 1. - С. 21-25.
12. Вергейчик, Г.И. Папилломавирусная инфекция наружных половых органов. Новые подходы к диагностике и лечению / Г.И. Вергейчик // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 5 (53). - С. 18-22.
13. Вирусно-бактериальные ассоциации при генитальной папилломавирусной инфекции / О.С. Абрамовских, М.А. Зотова, Л.Ф. Телешева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. - 2014. – Т. 14, № 2. – С. 36.
14. Возможности гормональной терапии урогенитального синдрома в климактерии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева, Ю.П. Злотникова, Е.В. Тихомирова // Трудный пациент. - 2015. - Т. 13, № 8-9. - С. 20-25.
15. Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева, Ж.С. Амирова, И.В. Рафаэлян // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 6. - С. 113-116.
16. Возможности повышения эффективности терапии пациенток со склеротическим лишаем вульвы / М.И. Багаева, Н.И. Чернова, В.А. Кучеров, С.В. Стовбун // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 6. - С. 68-72.
17. Восстановительная терапия после проведения фотодинамической терапии фоновых и предраковых заболеваний вульвы / В.А. Пурцхванидзе, Н.В. Баткаева, П.Г. Орлова [и др.] // Лазерная медицина. - 2017. - Т. 21, № 2. - С. 26-30.
18. Галиханова, Э.Э. Люминесцентная микроскопия в диагностике урогенитального кандидоза у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища / Э.Э. Галиханова, В.К. Козлов, А.М.

Хромова // Практическая медицина. - 2011. - № 2 (49). - С. 43-45.

19. Гареев, Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации: (краткий обзор в двух частях): учебное пособие для студентов и аспирантов медицинских вузов / Е.М. Гареев. – Уфа: БГМУ. - 346 с.

20. Глазунова, А.В. Вагинальная атрофия / А.В. Глазунова, С.В. Юренева, Е.И. Ермакова // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. - С. 21-26.

21. Глазунова, А.В. Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы к терапии / А.В. Глазунова, С.В. Юренева // Лечащий врач. - 2014. - № 3. - С. 57.

22. Глазунова, А.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщин. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии / А.В. Глазунова, С.В. Юренева // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 11. - С. 29-33.

23. Горбунцов, В.В. Диагностика кожных болезней. Клиническая лекция. Часть вторая. Топический подход при диагностике заболеваний кожи / В.В. Горбунцов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2015. - Т. 3-4. - С. 158-167.

24. Денервация вульвы в лечении дистрофических заболеваний / Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, Ю.А. Кучеренко [и др.] // Здоровье женщины. - 2012. - № 4 (70). - С. 166.

25. Денисова, Е.Д. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: возможности применения при заболеваниях нижних отделов половых путей / Е.Д. Денисова, И.А. Аполихина, Н.Н. Булгакова // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 3. - С. 17-20.

26. Диагностика дистрофических заболеваний, предрака и начального рака вульвы / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, Е.В. Филоненко [и др.] // Справочник врача общей практики. - 2012. - № 5. - С. 47-53.

27. Дистрофические болезни промежности в менопаузальном периоде / Т.А. Блбулян, О.И. Климова, А.Г. Погасов, З.М. Сохова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2016. - № 2. - С. 133-137.

28. Дистрофическое заболевание вульвы и место лазерной ударно-волновой деструкции в лечении плоскоклеточной гиперплазии / В.В. Ежов, А.М. Торчинов, С.В. Белов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 6. - С. 17-22.
29. Добренская, Г.С. Склероатрофический лихен в практике детского гинеколога (клинический случай) / Г.С. Добренская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2009. - № 6. - С. 30-33.
30. Донгузова, Е.В. Применение фотодинамической терапии при лечении дистрофических заболеваний вульвы / Е.В. Донгузова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - Т. 5, № 5. - С. 319.
31. Значение вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска в развитии генитальных папиллом, дисплазии и рака вульвы / Г.И. Вергейчик, Ж.А. Стрибук, В.Ф. Ерёмин [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. - 2010. - № 5. - С. 12-14.
32. Зуйкова, И.Н. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии / И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 18. - С. 54-61.
33. Иванова, Л.В. Опыт применения фотодинамической терапии при дистрофических заболеваниях вульвы / Л.В. Иванова, К.Н. Славиогло // Terra Medica. - 2014. - № 4 (78). - С. 50-51.
34. Интерфероновый статус при хроническом цервиците, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 2 (1). – С.17-18.
35. Исследование кинетики накопления протопорфирина IX в тканях вульвы после перорального приема 5-аминолевулиновой кислоты / Е.Д. Денисова, Н.Н. Булгакова, И.А. Аполихина, К.О. Асланян // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4-2. - С. 83-87.
36. Кедрова, А.Г. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища / А.Г. Кедрова // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 1. - С. 123-126.

37. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова, Е.В. Шибаета [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 5. - С. 80-86.
38. Кононова, И. Инфекционный фактор в генезе дистрофических изменений вульвы / И. Кононова, Т. Обоскалова, И. Иванова // Врач. - 2009. - № 7. - С. 82-83.
39. Картунова, В.В. Оценка эффективности лечения папилломавирусной инфекции гениталий женщин с использованием радиоволнового метода и озонотерапии / В.В. Картунова, В.Б. Трубин, М.Б. Красникова // Медицинская наука и образование Урала. - 2011. - Т. 12, № 4. - С. 72-74.
40. Крылова, Е.Н. Сочетанное применение высокоэнергетического и низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения больных с дистрофическими заболеваниями вульвы / Е.Н. Крылова // Врач-аспирант. - 2006. - № 4. - С. 329-335.
41. Лангергансоклеточный гистиоцитоз вульвы: клиническое наблюдение / И.В. Поддубная, Е.Л. Разумова, Ю.Е. Кижеев [и др.] // Современная онкология. - 2014. - Т. 16, № 3. - С. 90-92.
42. Лебедева, А.И. Восстановление структуры эпителия слизистых оболочек с помощью диспергированного биоматериала аллоплант / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: тезисы V Всерос. Симпозиума с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 268-269.
43. Лебедева, А.И. Посттравматический гистогенез миометрия рога матки кролика, индуцированный аллогенным биоматериалом / А.И. Лебедева // Технологии живых систем. - 2015. - Т. 12, № 1. - С. 34-40.
44. Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии / О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2014. - № 4. - С. 49-52.
45. Манухин, И.Б. Клиническая эффективность применения

лазеротерапии в лечении плоскоклеточной гиперплазии вульвы / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, А.В. Стамболиева // Медицинская помощь. - 2009. - № 1. - С. 26-28.

46. Манухин, И.Б. Показатели эндотоксинемии, антиэндотоксинового иммунитета и вирусной нагрузки у пациенток с вульварной интраэпителиальной неоплазией I степени, ассоциированной с вирусом папилломы человека / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, С.Н. Григорян // Врач скорой помощи. - 2012. - № 2. - С. 051-055.

47. Манухин, И.Б. Роль локальных кортикостероидов в терапии склеротического лишая вульвы в свете современных представлений о патогенезе этого заболевания / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, А.В. Стамболиева // Медицинская помощь. - 2008. - № 5. - С. 51-55.

48. Мониторинг папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта у женщин в различных возрастных группах / О.И. Летяева, О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2012. - № 2. - С. 89-94.

49. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей / С.А. Муслимов, Л.А. Мусина, А.И. Лебедева, О.Р. Шангина // Морфология. — 2008. — Т. 133, № 2. — С. 92–93.

50. Мусина, Л.А. Стимуляция регенерации тканей аллогенными биоматериалами / Л.А. Мусина, С.А. Муслимов, А.И. Лебедева // Морфология. — 2012. - № 3: Материалы докладов XI конгресса международной ассоциации морфологов. – С. 109-110.

51. Некоторые аспекты проблемы диагностики и выбора лечебных мероприятий при склероатрофическом лихене вульвы у детей / З.К. Батырова, Е.В. Уварова, А.А. Колодкина, Н.Х. Латыпова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 5. - С. 34-38.

52. Неопухолевые заболевания вульвы / И.О. Макаров, Е.А. Чулкова, Н.А. Шешукова, И.И. Макарова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. - Т. 6, № 2. - С. 14-17.

53. Нигматуллин, Р.Т. Влияние структуры трансплантата на характер регенерата в мышечном ложе / Р.Т. Нигматуллин, Л.А. Мусина, Д.А. Щербаков // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: тезисы V Всерос. Симпозиума с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 97-98.
54. Никонов, С.Д. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия дистрофических процессов вульвы с помощью сверхярких светодиодов / С.Д. Никонов, Н.М. Пасман // Biomedical Photonics. - 2015. - № S1. - С. 63-64.
55. Оптимизация лечения крауроза и лейкоплакии вульвы / Л.Е. Шарапова, А.А. Чехонацкий, Ю.М. Райгородский, А. Филипов // Здоровье и образование в XXI веке. - 2009. - Т. 11, № 8. - С. 329-330.
56. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, О.Б. Отдельнова, Е.С. Купеева // Лазерная медицина. - 2012. - Т. 16, № 2. - С. 40-44.
57. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении дистрофических заболеваний вульвы / Л.В. Иванова, К.Н. Славиогло, И.М. Васильчук [и др.] // Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М., 2015. - С. 24-26.
58. Особенности микробиоценоза нижних отделов урогенитального тракта при хронических дистрофических заболеваниях вульвы / Л.Е. Шарапова, Е.Н. Андреева, Т.А. Гасанова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2010. - № 5. - С. 60-67.
59. Особенности течения склероатрофического лихена вульвы у детей / Т.В. Чупрова, Л.Н. Анциферова, Т.Г. Санникова [и др.] // Лечащий врач. - 2012. - № 1. - С. 13.
60. Папилломавирусная инфекция и нарушение баланса эстрогенных метаболитов как факторы риска развития рака органов женской репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова [и др.] // Онкология. - 2015. - Т. 4, № 1. - С. 5-12.
61. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта:

эпидемиологические аспекты (обзор) / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 34–39.

62. Параметры качества жизни у больных хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы, совершенствование комплексной терапии / Л.Е. Шарапова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, А.Г. Филлипов // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9-3. - С. 570-574.

63. Первые результаты применения фотодинамической терапии в комплексном лечении опухолей различной локализации / Л.Ю. Свириденко, С.Н. Ромаев, Р.Н. Михайлуков, В.В. Холин // Лазерная медицина. - 2016. - Т. 20, № 3. - С. 52-53.

64. Полиморфный вариант склероатрофического лишена / Н.С. Потекаев, Л.Р. Плиева, Н.П. Теплюк, Ю.Ю. Сергеев // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - Т. 12, № 2. - С. 35-40.

65. Порсохонова, Д.Ф. Основные направления в терапии дистрофических заболеваний вульвы / Д.Ф. Порсохонова, А.М. Меджитова // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 11-16.

66. Применение аллогенных биоматериалов для восстановления баланса в системе «клетки-строма» / С.А. Муслимов, Л.А. Мусина, А.И. Лебедева, Е.А. Волгарева // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: тезисы V Всерос. Симпозиума с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 87-88.

67. Пурцхванидзе, В.А. Восстановительная терапия после проведения фотодинамической терапии (ФДТ) фоновых и предраковых заболеваний вульвы / В.А. Пурцхванидзе, П.Г. Орлова // Biomedical Photonics. - 2016. - № S1. - С. 21-22.

68. Регенеративная герниопластика паховых грыж биологическим материалом Аллоплант / Б.Б. Капустин, Г.Ф. Мингазова, А.В. Анисимов, И.В. Елхов // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т. 20, № 1. — С. 49–50.

69. Результаты электронейромиографических исследований состояния периферической нервной системы при дистрофических заболеваниях вульвы и доброкачественных опухолях мочеиспускательного канала / Л.Е. Шарапова, Е.Н.

Андреева, Г.А. Коршунова, А.А. Чехонацкий // Вестник восстановительной медицины. - 2010. - № 6. - С. 32-35.

70. Реуцкая, М.А. Дистрофия вульвы или хронический вульвит? Микробиологическое и морфологическое обоснование / М.А. Реуцкая, С.И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2012. - Т. 109, № 2. - С. 66-69.

71. Реуцкая, М.А. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы / М.А. Реуцкая, С.И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2012. - Т. 108, № 1. - С. 54-57.

72. Реуцкая, М.А. Новые подходы к диагностике и лечению заболеваний вульвы / М.А. Реуцкая, С.И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2011. - Т. 105, № 6. - С. 277-279.

73. Реуцкая, М.А. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы / М.А. Реуцкая, С.И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т. 97, № 6. - С. 239-242.

74. Роговская, С.И. Лейкоплакия шейки матки, влагалища и вульвы. Современные аспекты / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Доктор.Ру. - 2014. - № S1 (5). - С. 51-55.

75. Роль импульсного электрического тока в патогенетической терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / Л.Е. Шарапова, Е.Н. Андреева, Г.А. Коршунова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2010. - № 5. - С. 58-61.

76. Роль онкогенных типов вируса в развитии и длительности персистирующего течения папилломавирусной инфекции / М.А. Зотова, О.С. Абрамовских, Л.Ф. Телешева [и др.] // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2012. - № 4. - С. 175-180.

77. Русакевич, П.С. Возможности применения фотодинамической терапии с местным применением фотосенсибилизаторов при нейродистрофических заболеваниях вульвы, цервикальной эктопии и метаплазии / П.С. Русакевич, Р.В. Гришанович, В.Ю. Плавский // Онкологический журнал. -

2010. - Т. 4, № 1 (13). - С. 47-53.

78. Середа, Н.Б. Клинико-иммунологическое обоснование топической терапии альфа-интерфероном папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / Н.Б. Середа, Е.В. Маркелова, В.Г. Середа // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2010. - № 1. - С. 60-63.

79. Сидорова, И.С. Современные аспекты диагностики и лечения дистрофических заболеваний вульвы / И.С. Сидорова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2007. - Т. 6, № 1. - С. 168-171.

80. Симачева, С.А. Современные аспекты диагностики и лечения предрака и начального рака вульвы / С.А. Симачева, Г.А. Пучкина // Научная дискуссия: вопросы медицины. - 2016. - № 4 (35). - С. 35-42.

81. Склероатрофический лихен: клиника, диагностика, лечение / В.Г. Панкратов, Е.И. Раковская, А.А. Хартоник [и др.] // Медицинский журнал. - 2014. - № 3 (49). - С. 36-41.

82. Скрининг по выявлению фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов / Н.П. Лапочкина, С.А. Узденова, С.И. Роговская [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012. - Т. 2, № 12. - С. 1013.

83. Славиогло, К.Н. Результаты фотодинамической терапии при дистрофических и атрофических заболеваниях вульвы / К.Н. Славиогло, Л.В. Иванова, И.П. Савинов // Terra Medica. - 2016. - № 1-2 (83-84). - С. 82.

84. Случай применения лазерной ударно-волновой деструкции в лечении гиперпластической дистрофии вульвы / В.И. Вторенко, В.В. Ежов, Е.Е. Елканова, В.А. Салюк // Лазерная медицина. - 2015. - Т. 19, № 2. - С. 42-43.

85. Соединительнотканые трансплантаты аллоплант в оперативном лечении урологических заболеваний / В.Н. Павлов, Э.Р. Мулдашев, Р.И. Сафиуллин, О.Р. Шангина // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: тезисы V Всерос. Симпозиума с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 292-293.

86. Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы / Г.А. Неродо, Е.Ю. Златник, Е.А. Неродо, Г.И. Загора // Международный журнал экспериментального образования. - 2013. - № 11-1. - С. 42-45.
87. Состояние рецепторного аппарата вульвы при склеротическом лишае / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, Н.А. Бабаева [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2006. - № 1. - С. 88-94.
88. Стамболиева, А.В. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / А.В. Стамболиева, И.Б. Манухин, В.Н. Богатырев // Российский онкологический журнал. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 32-36.
89. Стаханов, М.Л. Сочетанное лазерное лечение и реабилитация больных дистрофическими заболеваниями вульвы / М.Л. Стаханов, Л.З. Вельшер, Е.Н. Крылова // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2007. - № 3. - С. 9-15.
90. Стратегия диагностики и лечения вульвовагинальных болезней: пособие для врачей. – М., 2015.
91. Терапия дистрофических изменений вульвы у женщин перименопаузального периода панавиром в форме геля / Д.С. Айвазова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т. 11, № 6. - С. 21-23.
92. Ткачук, Т.Е. Рак вульвы – оптимизация использования современных методов диагностики патологии наружных женских половых органов / Т.Е. Ткачук // Здоровье женщины. - 2012. - № 5 (71). - С. 160.
93. Ударно-волновое воздействие на патологические ткани – новый метод лазерного хирургического лечения дистрофических заболеваний влагалища и вульвы / С.В. Белов, Ю.К. Данилейко, В.В. Ежов [и др.] // Доклады Академии наук. - 2015. - Т. 460, № 6. - С. 651.
94. Уилкинсон, Э.Дж. Заболевания вульвы: клиническое руководство / Э.Дж. Уилкинсон, И.К. Стоун. - М.: Бином, 2009. - 246 с.
95. Уровни цитокинов в цервикальной слизи и периферической крови при ВПЧ-ассоциированном хроническом цервиците / О.С. Абрамовских, Л.Ф.

Телешева, В.Ф. Долгушина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 85.

96. ФДТ заболеваний вульвы / Е.В. Гребёнкина, С.В. Гамаюнов, О.В. Оноприенко [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 13а.

97. Физические аспекты использования фотодинамической терапии при хроническом кандидозном вульвовагините / К.О. Асланян, И.А. Аполихина, Т.А. Тетерина, М.Н. Холодцова // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 3. - С. 42-46.

98. Филатова, Е.Н. Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции / Е.Н. Филатова, О.В. Уткин // Журнал МедиАль. - 2014. - № 2 (12). - С. 172-197.

99. Филоненко, Е.В. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии пациентки с тяжелой дисплазией вульвы / Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2014. - № 4. - С. 31-33.

100. Филоненко, Е.В. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний, предрака и рака вульвы / Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Л.Г. Серова // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: тезисы I Национального конгресса. – М., 2016. - С. 177.

101. Филюшкина, А.Ю. Особенности иммунного гомеостаза у пациенток со склерозирующим лишаем вульвы / А.Ю. Филюшкина, Т.П. Крапошина, М.А. Атанян // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15, № 1. - С. 13-17.

102. Флюоресцентная диагностика с аласенсом предрака и начального рака вульвы / Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова [и др.] // Лазерная медицина. - 2012. - Т. 16, № 3. - С. 35-38.

103. Фотодинамическая терапия заболеваний вульвы / Е.В. Гребёнкина, С.В. Гамаюнов, О.В. Оноприенко [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2012. - № 1. - С. 42.

104. Фотодинамическая терапия как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы / О.В. Макаров, А.З. Хашукоева, О.Б.

Отдельнова, Е.С. Купеева // Лечащий врач. - 2011. - № 11. - С. 28.

105. Хасанов, Р.А. Диспергированные формы аллотрансплантатов аллоплант / Р.А. Хасанов, О.Р. Шангина // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: тезисы V Всерос. Симпозиума с междунар. участием. – Уфа, 2012. – С. 115-116.

106. Хашукоева, А.З. Фотодинамическая терапия в лечении дистрофических заболеваний вульвы / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, О.Б. Отдельнова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2012. - № 1. - С. 31.

107. Хашукоева, А.З. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, М.Р. Нариманова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2013. - № 3. - С. 53-54.

108. Хашукоева, А.З. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы в сочетании с папилломавирусной инфекцией /А.З. Хашукоева, О.Б. Отдельнова, Е.С. Купеева // Лечение и профилактика. - 2012. - № 1. - С. 78-80.

109. Шарапова, Л.Е. Иммуотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / Л.Е. Шарапова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина // Антибиотики и химиотерапия. - 2012. - Т. 57, № 3-4. - С. 25-28.

110. Шарапова, Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы / Л.Е. Шарапова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 10, № 1. - С. 29-34.

111. Шарапова, Л.Е. Состояние клеточного иммунитета и аутоиммунный профиль организма при хронических дистрофических заболеваниях вульвы / Л.Е. Шарапова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2011. - № 3. - С. 335-339.

112. Штемберг, М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы / М.И. Штемберг. - Кишинев: Штиинца, 1980. - 198 с.

113. Эффективность лечения дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, М.Р.

Нариманова [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2014. - № 1. - С. 32.

114. Эффективность применения метода плазмолифтинга у больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта на этапе ортодонтического лечения / Р.Р. Ахмеров, К.Ф. Насибуллина, Р.Ф. Зарудий, И.Н. Рычкова // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 5. – С. 12–13.

115. Юренева, С.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации) / С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, А.В. Глазунова // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С. 138-144.

116. Юцковский, А.Д. Склероатрофический лишай в практике врача-косметолога: клинический случай / А.Д. Юцковский, Я.А. Юцковская, А.Д. Сергеева // Инъекционные методы в косметологии. - 2016. - № 2. - С. 88-92.

117. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus / A.T. Goldstein, A. Creasey, R. Pfau [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64, № 6. – P. e99-104.

118. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus / D. Funaro, A. Lovett, N. Leroux, J. Powell // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 84-91.

119. Alteration of T-cell subpopulations and lipid peroxidation in the blood of patients with vulvar non-neoplastic epithelial disorder / G.T. Li, S.Z. Guo, Y.J. Liu, B. Yang // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 174-6.

120. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus: further support for epigenetic mechanisms / T. Gambichler, S. Terras, A. Kreuter, M. Skrygan // Brit. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 687-93.

121. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155 / A. Terlouw, L.A. Santegoets, W.I. van der Meijden[et al.]// J. Invest. Dermatol. –2012. – Vol. 132, № 3. – P. 658-66.

122. Aoki, Y. New staging system for vulvar neoplasms / Y. Aoki // Gan to

Kagaku Ryoho. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 220-3.

123. Bradford, J. Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosis and lichen planus / J. Bradford, G. Fischer // J. Lower Genit. Tract Dis. –2013. – Vol. 17, № 1. – P. 48-50.

124. Brodrick, B. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies / B. Brodrick, Z.R. Belkin, A.T. Goldstein // Clin. Dermatol. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 780-6.

125. Burrows, L.J. The treatment of vulvar lichen sclerosis and female sexual dysfunction / L.J. Burrows, A. Creasey, A.T. Goldstein // J. Sex. Med. –2011. – Vol. 8, № 1. – P. 219-22.

126. Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms / A. Mitrovic-Jovanovic, B. Stanimirovic, B. Nikolic[et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2011. – Vol. 68, № 12. – P. 1051-6.

127. Clark, T.J. Response of vulvar lichen sclerosis and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids / T.J. Clark, I.J. Etherington, D.M. Luesley // J. Reprod. Med. – 1999. – Vol. 44, № 11. – P. 958-62.

128. Claudin and p53 expression in vulvar lichen sclerosis and squamous-cell carcinoma / J.C. Sadalla, S.V. Lourenco, M.N. Sotto [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 64, № 10. – P. 853-7.

129. Clinical evaluation of vulvar lichen sclerosis: case series / M. Kazandi, C. Sahin, M.C. Terek [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 555-8.

130. Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus / A. Chew, C.M. Stefanato, I. Savarese[et al.] // Brit. J. Dermatol. –2014. – Vol. 170, № 1. – P. 218-20.

131. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosis / A.R. Gunthert, K. Duclos, B.G. Jahns[et al.] // J. Sex. Med. – 2012. – Vol. 9, № 9. – P. 2342-50.

132. Derasilk briefs in vulvar lichen sclerosis: an adjuvant tool / A. D'Antuono, S. Bellavista, F. Negosanti [et al.] // J. Lower Genit. Tract Dis. –2011. – Vol. 15, № 4. – P. 287-91.

133. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise / R.C. Simpson, K.S. Thomas, P. Leighton, R. Murphy // *Brit. J.Dermatol.* –2013. – Vol. 169, № 2. – P. 337-43.
134. Differential hypermethylation of genes in vulvar cancer and lichen sclerosus coexisting or not with vulvar cancer / D. Guerrero, R. Guarch, A. Ojer [et al.] // *Int. J. Cancer.* –2011. – Vol. 128, № 12. – P. 2853-64.
135. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus / S. Aide, F.R. Lattario, G. Almeida [et al.] // *J. Lower Genit. Tract Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 319-22.
136. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasonefuroate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability / A. Virgili, A. Borghi, G. Toni [et al.] // *Brit. J. Dermatol.* –2014. – Vol. 171, № 2. – P. 388-96.
137. Fistarol, S.K. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update / S.K. Fistarol, P.H. Itin // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 27–47.
138. Ganovska, A. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus—review / A. Ganovska, S. Kovachev, A. Nikolov // *Akusherstvo Ginekologiya.* –2014. – Vol. 53, № 4. – P. 32-9.
139. Health-related quality of life and patient-defined benefit of clobetasol 0.05% in women with chronic lichen sclerosus of the vulva / J. Schwegler, J. Schwarz, C. Eulenburg [et al.] // *Dermatology.* – 2011. – Vol. 223, № 2. – P. 152-60.
140. Higgins, C.A.A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus / C.A. Higgins, M.E. Cruickshank // *J. Obstet. Gynaecol.* –2012. – Vol. 32, № 3. – P. 271-5.
141. Kiyohara, T. Eosinophilic spongiolysis in vulvar lichen sclerosus / T. Kiyohara, S. Satoh, M. Kumakiri // *J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 148-9.
142. Lambert, J. Pruritus in female patients / J. Lambert // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – 541867. doi: 10.1155/2014/541867. Epub 2014 Mar 10. Review.
143. Langerhans cell histiocytosis associated with lichen sclerosus of the vulva: case report and review of the literature / J.C. Chang, D.G. Blake, B.V. Leung, J.A. Plaza // *J. Cutan. Pathol.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 279-83.

144. Lee, A. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women / A. Lee, J. Bradford, G. Fischer // *JAMA Dermatol.* – 2015. - Jun 12. Epub ahead of print.
145. Levis, F.M. Vulval disease from the 1800s to the new millennium / F.M. Levis // *J. Cutan. Med. Surg.* — 2002. — Vol. 6, № 4. — P. 340–344.
146. Lewis, F.M. Erosive vulval lichen planus--a diagnosis not to be missed: a clinical review / F.M. Lewis, F. Bogliatto // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 171, № 2. – P. 214-9.
147. Lichen sclerosus-clinical and therapeutic aspects / G. Manolova, G. Pehlivanov, I. Bakadzhiev [et al.] // *Akush. Ginekol. (Sofia).* — 2014. – Vol. 53, № 1. – P. 35–9.
148. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient / A. Virgili, S. Minghetti, A. Borghi, M. Corazza // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 189-94.
149. Maassen, M.S. Topical treatment of vulvar lichen sclerosus with calcineurin inhibitors / M.S. Maassen, H.C. van Doorn // *Nederl. Tijdschr. Geneeskunde.* – 2012. – Vol. 156, № 36. – P. A3908.
150. Markowska, J. The effect of hyaluronic acid (Cicatridine) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulvar dystrophy therapy / J. Markowska, R. Madry, A. Markowska // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 65-8.
151. Marx, R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R.E. Marx // *Implant. Dent.* – 2001. – № 10. – P. 225–228.
152. McPherson, T. Vulval lichen sclerosus and lichen planus / T. McPherson, S. Cooper // *Dermatol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 523-32.
153. Medical treatment of vulvar squamous cell hyperplasia / A. Ayhan, E.S. Guvendag Guven, S. Guven [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95, № 3. – P. 278-83.
154. Metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 are increased

in vulvar lichen sclerosus / G.A. de Oliveira, M.P. de Almeida, F.A. Soares [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol. 161, № 1. – P. 96-101.

155. Mometasonefuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients / A. Virgili, A. Borghi, S. Minghetti, M. Corazza // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 943-8.

156. Murphy, R. Lichen sclerosus / R. Murphy // Dermatol. Clin. – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 707-15.

157. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration / F. Casabona, V. Priano, V. Vallerino [et al.] // Plastic Reconstr. Surg. – 2010. – Vol. 126, № 4. – P. 210e-211e.

158. Phosphorylated S6 as an immunohistochemical biomarker of vulvar intraepithelial neoplasia / A.P. Pinto, M. Degen, P. Barron [et al.] // Modern Pathol. – 2013. – Vol. 26, № 11. – P. 1498-507.

159. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus et atrophicus in a woman with hypothyreosis--case report / B.J. Osiecka, P. Nockowski, K. Jurczyszyn, P. Ziolkowski // Photodiagnos. Photodynam. Ther. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 186-8.

160. Pinelli, S. Management of sexual dysfunction due to vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women / S. Pinelli, A.M. D'Erme, T. Lotti // Dermatol. Ther. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 79-82.

161. Powell, J. Lichen sclerosus / J.J. Powell, F. Wojnarowska // Lancet. - 1999. – Vol. 353, № 9166. — P. 1777–83.

162. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study / A. Virgili, S. Minghetti, A. Borghi, M. Corazza // Brit. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168, № 6. – P. 1316-24.

163. Promoter hypermethylation of death-associated protein kinase and p16 genes in vulvar lichen sclerosus / S. Aide, F.R. Lattario, G. Almeida [et al.] // J. Lower Genit. Tract Dis. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 133-9.

164. Promoter hypermethylation patterns of death-associated protein kinase and

p16 genes in vulvar lichen sclerosus / S. Aide, F.R. Lattario, G. Almeida [et al.] // J. Lower Genit. Tract Dis. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 282-6.

165. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosus: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations / A. Virgili, A. Borghi, G. Toni [et al.] // Dermatology. – 2014. – Vol. 228, № 2. – P. 145-51.

166. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosus / B.C. Carlson, M.D. Hofer, N. Ballek [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 399-406.

167. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the vulva presenting as a polypoid vulvar lesion: a lesion associated with anogenital mammary-like tissue-report of a case and review of the literature / D.S. Heller, S.C. Aisner, V.A. Fitzhugh [et al.] // J. Lower Genit. Tract Dis. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. e5-7.

168. Pseudoepitheliomatous hyperplasia mimicking vulvar cancer in a patient with AIDS / M. Frimer, S. Chudnoff, T. Hebert, S. Shahabi // J. Lower Genit. Tract Dis. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 66-8.

169. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus / M.B. Berger, N.J. Damico, S.B. Menees [et al.] // J. Lower Genit. Tract Dis. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 285-9.

170. Regauer, S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women / S. Regauer // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 123, № 2. – P. 289-94.

171. Regauer, S. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study / S. Regauer, O. Reich, B. Eberz // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 698-707.

172. Role of TP53 mutations in vulvar carcinomas / M. Choschzick, W. Hantaredja, P. Tennstedt [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 497-504.

173. Rotsztejn, H. Vulvar squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus et atrophicus: clinical picture, morphology and treatment / H. Rotsztejn, T. Krawczyk, U.

Bartodziej // Ginekol. Pol. – 1998. – Vol. 69, № 2. – P. 67-72.

174. Saunders, N.A. Vulvar Lichen Sclerosus in the Elderly: Pathophysiology and Treatment Update / N.A. Saunders, H.K. Haefner // *Drugs Aging*. — 2009. — Vol. 26, № 10.

175. Schlosser, B.J. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls / B.J. Schlosser, G.W. Mirowski // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 125–142.

176. Sebaceous hyperplasia of the vulva: a series of cases reporting no association with the Muir-Torre syndrome / A.A. Roma, J. Barry, R.K. Pai, S.D. Billings // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 437-42.

177. Selected vulvar dermatoses / K. Olek-Hrab, D. Jenerowicz, A. Osmola-Mańkowska [et al.] // *Ginekol. Pol.* — 2013. — Vol. 84, № 11. — P. 959–965.

178. Shier, M. Vulvar lichen sclerosus / M. Shier, S. El-Khatib // *J. Obstet. Gynaecol. Canada*. – 2010. – Vol. 32, № 10. – P. 929-30.

179. Simonart, T. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease / T. Simonart, M. Lahaye, J.M. Simonart // *Menopause*. — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 74–7.

180. Spencer, R.J. The risk of squamous cell carcinoma in persistent vulvar ulcers / R.J. Spencer, R.H. Young, A. Goodman // *Menopause*. – 2011. – Vol. 18, № 10. – P. 1067-71.

181. Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy / G.X. Tang, X. Wu, J.P. Chen, B.S. Zhou // *Chung-Hua Liu Hsing Ping HsuehTsaChih Chinese*. — 2003. — Vol. 24, № 10. – P. 932-4.

182. Surgical approach to a vulval-pubic cartilaginous cyst: A case report and review of published work / K. Gajjar, S. Robati, G. Packer, K. Razvi // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 1419-24.

183. Testosterone versus clobetasol for maintenance of vulvar lichen sclerosus associated with variable degrees of squamous cell hyperplasia / A. Ayhan, E.S. Guven, S. Guven [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86, № 6. – P. 715-9.

184. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual

functioning / H.P. Van de Nieuwenhof, K.A. Meeuwis, T.E. Nieboer [et al.] // J. Psychosom. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 279-84.

185. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction / H.K. Haefner, N.Z. Aldrich, V.K. Dalton, H.M. Gagné // J. Womens Health (Larchmt). – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 765–770.

186. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosis / M. Gurumurthy, N. Morah, G. Gioffre, M.E. Cruickshank // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol. 162, № 1. – P. 79-82.

187. Thorstensen, K.A. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosis, lichen planus, and lichen simplex chronicus / K.A. Thorstensen, D.L. Birenbaum // J. Midwifery Women's Health. – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 260-75.

188. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a randomized clinical trial / S. Terras, T. Gambichler, R.K. Moritz [et al.] // JAMA Dermatol. – 2014. – Vol. 150, № 6. – P. 621-7.

189. Vulval pruritus: the experience of gynaecologists revealed by biopsy / S.S. Ozalp, E. Telli, O.T. Yalcin [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 53-6.

190. Vulvar dystrophy--morphological, clinical and therapeutical aspects / D. Gincheva, M. Nikolova, S. Tomov, G. Gorchev // Akusherstvo i Ginekologiya. – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 39-43.

191. Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study of twenty cases / X.H. Ding, Y.Z. Hui, L.J. Lu [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2012. – Vol. 41, № 6. – P. 382-5.

192. Vulvar lichen sclerosis is very frequent in women with Turner syndrome / Z. Chakhtoura, S. Vigoureux, C. Courtillot [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 4. – P. 1103-4.

193. Vulvar lichen sclerosis. The importance of early clinical and histological diagnosis / S. Regauer, B. Liegl, O. Reich [et al.] // Hautarzt. – 2004. – Vol. 55, № 2. – P. 158-64.

194. Vulvar pseudoepitheliomatous hyperplasia associated with herpes simplex virus type II mimicking cancer in an immunocompromised patient / S. Tangjitgamol, K. Loharamtaweethong, T. Thawaramara, S. Chanpanitkitchot // J. Obstet.Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 255-8.
195. Weyers, W. Hypertrophic lichen sclerosis sine sclerosis: clues to histopathologic diagnosis when presenting as psoriasiformlichenoid dermatitis / W. Weyers // J. Cutan. Pathol. – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 118-29.
196. Weyers, W. Hypertrophic lichen sclerosis with dyskeratosis and parakeratosis--a common presentation of vulvar lichen sclerosis not associated with a significant risk of malignancy / W. Weyers // Am. J. Dermatopathol. – 2013. – Vol. 35, № 7. – P. 713-21.
197. What is lichen sclerosis? // Mayo Clin. Health Letter. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 8.
198. Zheng, A. Relationship between vulvar dystrophy, malignant tumor and the estrogen progestin receptor / A. Zheng, Z. Peng, Z. Cao // Hua-HsiiKo Ta HsuehHsuehPao. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 248-9.