

На правах рукописи

ГАШИМОВА САГЮЛЬ НИЗАМИ кызы

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лапочкина Нина Павловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
президент Общероссийской общественной
организации «Российская Ассоциация по
генитальным инфекциям и неоплазии»

Роговская Светлана Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, ве-
дущий научный сотрудник отдела профи-
лактики, комплексной диагностики и ле-
чения гинекологических заболеваний
ФГБУ «Российский научный центр рент-
генорадиологии» Минздрава России

Бабаева Наталья Александровна

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образова-
тельное учреждение высшего образования «Московский государственный меди-
ко-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на за-
седании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государствен-
ном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский
институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здраво-
охранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы,
д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М
и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

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

Актуальность изучения проблемы склероатрофического лишая вульвы (СЛВ) обусловлена высокой частотой его встречаемости (практически у каждой десятой), особенно в постменопаузальном периоде (Роговская С. И., 2014; Айвазова Д. С. и соавт., 2015; Другова Е. Д. и соавт., 2016; Соколова А. А. и соавт., 2016; Bornstein J. et al., 2016). В результате СЛВ снижается трудоспособность, страдает качество жизни. При этом риск малигнизации заболевания составляет от 5 до 35% больных склероатрофическим лишаем. Признаки СЛВ обнаруживаются у 60% больных плоскоклеточным раком вульвы и рассматриваются в качестве индикатора риска его развития (Шелестова Л. П., 2012; Zendell K. Et al., 2013; Bleeker M. C. et al., 2016;). СЛВ имеет длительное, волнообразное течение, в терапии используют преимущественно консервативные методы, имеющие кратковременный эффект. Диагностика, тактика ведения и лечения СЛВ представляют значительные трудности для практикующего врача (Stern P. L. et al., 2012; Ордиянц И. М. и соавт., 2015; Артемьева Т. П. и соавт., 2018; Зароченцева Н. В. И соавт., 2018; Бабаева Н.А. и соавт., 2019; Солопова А. Г. и соавт., 2019). Таким образом, совершенствование медико-организационных мероприятий по диагностике СЛВ в постменопаузальном периоде позволит оптимизировать объем медицинской помощи, улучшить исходы заболевания и восстановить качество жизни пациенток.

Степень разработанности темы

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

роста и созревания эпителия с появлением белых пятен и возникновением постоянного зуда (Бабаева Н. А. и др., 2006; Calleja-Agius J. Et al., 2015).

Ш. С. Файзуллаева и др. (2017) показали важную роль инфекционно-воспалительных процессов в патогенезе заболеваний вульвы. По данным других авторов, причиной развития СЛВ считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) как низкого (6-й и 11-й типы), так и высокого (16, 18, 31, 33, 45, 52, и 58-й типы) онкогенного риска у 22% больных обоих полов. При СЛВ подтипы ВПЧ 16-го типа встречались в 64% случаев, частота 18-го типа достигала 69% (Симакова Е. Л., 2018; Порсохонова Д. Ф. и др., 2017; Солопова А. Г. и др., 2018; Nasca M. R. et al., 2018; Колесникова Е. В. и соавт., 2019).

Патогенетические механизмы возникновения СЛВ в постменопаузальном периоде изучены не до конца. Данные по исследованию уровня биоаминов и определение содержания десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в венозной крови больных со СЛВ в литературе отсутствуют. При мастопатии и раке молочной железы выявлено повышенное содержание биоаминов в крови, которое связывают с нарушением микроциркуляции в организме ввиду спазма периферических сосудов (Лапочкина Н. П. и соавт., 2007). Вместе с тем ряд авторов указывают на значительное возрастание уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и маркера окислительного повреждения ДНК (8-гидрокси-2-диоксигуанозина) со снижением ферментативной антиоксидантной защиты у больных склероатрофическим лихеном вульвы. Полученные результаты расцениваются как появление p53 не в качестве маркера предраковых поражений при СЛВ, а как ишемической реакции на стресс из-за плохой оксигенации, васкулита и воспаления (Шарапова Л. Е. и соавт., 2012).

Данных по изучению состояния микроциркуляции кожи в области вульвы в доступной литературе не найдено. Особенности клинического течения СЛВ, его длительность в зависимости от возникновения в ранний или поздний постменопаузальный период ранее не рассматривались. В настоящее время остается нерешенным вопрос диагностики и лечения СЛВ, представляющий значительные трудности для практикующего врача.

Основным подходом к лечению СЛВ следует считать консервативную терапию топическими кортикостероидами (КС) (Ордянец И.М. с соав., 2015;

Джангишиева А.К. с соавт., 2018; Зароченцева Н.В. с соавт., 2018; Симакова Е.Л., 2018). Одним из перспективных направлений с позиции получения более предсказуемого результата реконструкции мягких тканей является применение стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ). Методика СКЖТ применялась в лечении сахарного диабета, цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии нижних конечностей и липодистрофии, при иммуносупрессии (ревматоидный артрит, болезнь Крона и язвенный колит) (Nair A. P., 2014). Изучение возможности применения аутолипофилинга в лечении СЛВ у больных в постменопаузальном периоде ранее не проводилось.

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

Задачи научного исследования

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья женщин со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде, оценить частоту встречаемости клинических проявлений данной патологии.
2. Определить в периферической крови содержание гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола), моноаминов (гистамина), маркеров дисфункции эндотелия и особенности перекисного окисления липидов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде.
3. Изучить особенности микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациенток постменопаузального периода со склероатрофическим лихеном вульвы.
4. Установить влияние аутолипофилинга на клиническое течение склероатрофического лихена вульвы у женщин в постменопаузальном периоде. Дать клиничко-функциональное обоснование применения аутолипофилинга в лечении склероатрофического лихена вульвы.

5. На основании результатов комплексного исследования разработать дополнительные критерии диагностики, алгоритм ведения больных со склероатрофическим лихеном вульвы у женщин постменопаузального периода.

Научная новизна исследования

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

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

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

Разработан «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода» (пат. 2662424 от 11.07.2016) в позднем (2+) постменопаузальном периоде, заключающийся в выполнении аутолипофилинга в очаги склероатрофического лихена вульвы, способствующий восстановлению подэпителиального кровотока в области вульвы, купированию генитоуринарного синдрома с исчезновением зуда вульвы, жжения, сухости (эффективность 100%).

Разработан алгоритм ведения больных склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде, включающий этап диагностики, основанный на комплексной оценке анамнестических признаков, данных лабораторных и инструментальных исследований с учетом разработанных дополнительных диагностических критериев: исследования гормонального фона (уровень эстрадиола,

кортизола, тестостерона), содержания гистамина, показателей перекисного окисления липидов, концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови, показателей микроциркуляции вульвы методом лазерного анализатора кровотока.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Обследовано 148 женщин менопаузального периода в возрасте от 50 до 65 лет, обратившихся на прием к врачу акушеру-гинекологу в женские консультации №3, №5, №6, №7 г.Иваново с генитоуринарным синдромом. Из них у 80 (54,05%) верифицирован СЛВ, у 28 (18,92%) – лейкоплакия, у 30 (20,27%) –

заболевания кожи промежности, у 10 (6,76%) – рак вульвы. В основную (I) группу вошли 80 пациенток с гентоуринарным синдромом, у которых по результатам биопсии ткани вульвы с последующим гистологическим исследованием диагностирован СЛВ (N90.4 по МКБ-10). В контрольную группу вошли 40 практически здоровых женщин без СЛВ.

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

Всем исследуемым выполнено комплексное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза, применение клинико-инструментальных и лабораторных методов, гинекологическое обследование. Материалом исследования являлась венозная кровь. Забор крови из локтевой вены осуществлялся натощак с 8:00 до 10:00 часов. Содержание гормонов (эстрадиола, прогестерона, кортизола и тестостерона) в крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) на анализаторе фирмы «Амеркард» при помощи стандартных наборов «Amersham International». Уровень гистамина в крови определяли методом твердофазного ИФА (Другова Е. Д., Мягкова М. А., 2016).

Биохимические методы для оценки ПОЛ сводились к определению: уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови методом K. Jagi et al. (1968), основанном на образовании комплексного соединения МДА с 2-тиобарбитуратовой кислотой розового окрашивания; ПОЛ биохемилюминесцентным методом (БХЛ) в плазме крови; концентрации ксантиноксидазы в плазме крови методом S. Hashimoto (1974) спектрофотометрически при длине волны 292 нм по образованию мочевой кислоты из ксантина. Определение количества циркулирующих в крови ДЭК осуществлялось методом Хладовека (1978).

Состояние микроциркуляции кожи в области вульвы оценивали с помощью метода доплеровской флоуметрии аппаратом «ЛАКК» (№ ФСР 2010/07442) (ЛАКК). На поверхности вульвы фиксировали светодиодный зонд, после чего производилась запись ЛДФ-грамм с последующей обработкой программным

обеспечением для операционной системы Windows (Крупаткин А. И., Сидоров В. В., 2005).

Всем 80 больным (46 пациенткам в раннем и 34 – в позднем постменопаузальных периодах) со СЛВ на первом этапе проведено консервативное лечение топическими КС. На втором этапе 28 пациенткам в позднем (+2) постменопаузальном периоде с отсутствием эффекта от местной терапии КС с их согласия выполнен аутолипофиллинг в участки СЛВ. В динамике через три и шесть месяцев после традиционного и по разработанной методике лечения больных со склероатрофическим лишеном вульвы выполнена оценка клинического состояния больных, состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом ЛАКК.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2007», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения, в программе «OpenEpi» рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ. С использованием программы «MedCalc» был проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

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

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

Комплексная оценка факторов гинекологического анамнеза в сочетании с клинико-лабораторным исследованием гормонального фона (уровень эстра-

диола), содержания гистамина, показателей перекисного окисления липидов, определением концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови, оценкой микроциркуляции вульвы методом лазерного анализатора кровотока позволяет улучшить раннюю диагностику склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода.

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

Внедрение результатов в практику

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

Апробация работы

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

«Актуальные вопросы научных исследований» (Иваново, 2016); на I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» (Москва, 2016); на V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» (Иваново, 2017); на IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018).

Публикации

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

Личное участие автора

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

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследованных в группах достоверно не различался и составил в группе контроля $55,9 \pm 0,7$ года, у женщин со СЛВ – $56,8 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$). При сравнении социального и семейного положения установлено, что пациентки исследуемых групп по данным параметрам достоверно не различались ($p > 0,05$).

Характер менструальной функции у женщин обеих групп достоверно не различался ($p > 0,05$). Среднее количество беременностей, самопроизвольных выкидышей и медицинских абортов, применение методов контрацепции были сопоставимы ($p > 0,05$). Среди гинекологической патологии в анамнезе у больных с СЛВ достоверно чаще диагностировали пролапс мышц тазового дна (6,25%) ($p < 0,05$).

При обследовании на наличие инфекций, передающихся половым путем, у больных СЛВ достоверно чаще выявлялись ВПЧ (36,25%) по сравнению с контрольной группой (15%) (ОР 2,42 95% ДИ 1,093–5,34; $p < 0,05$).

Все пациентки находились в постменопаузальном периоде. Менопауза у большинства обследованных наступила в возрасте старше 50 лет. Больные СЛВ чаще находились в менопаузе более 7 лет (58,5% против 37,5% в контрольной группе; $p < 0,05$; ОР 1,57 95% ДИ 1,009–2,43).

Ведущими клиническими проявлениями СЛВ при обращении к акушеру-гинекологу был генитоуринарный синдром в виде жжения (в основной группе – у 30 (37,5%) женщин против 2 (5%) в контрольной ($p < 0,05$), зуда - у 36 (45%) против 0% в контрольной группе ($p < 0,001$) и «сухости» в области вульвы у 40 (50%) пациенток против 4 (10%) в контрольной группе ($p < 0,001$), сопровождаемый психоэмоциональными расстройствами в виде раздражительности у 34 (42,5%) женщин против 4 (10%) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Генитоуринарный синдром у больных со СЛВ доминировал как в ранний, так и в поздний постменопаузальный периоды. При этом психоэмоциональные нарушения преимущественно в виде повышенной раздражительности достоверно

чаще встречались у женщин в раннем постменопаузальном периоде у 18 (39,13%) против 2 (8%) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Согласно системе STRAW+10, у больных основной группы, находящихся в раннем постменопаузальном периоде (стадия+1), выявлено достоверно более низкое содержание в периферической крови эстрадиола – 14,6 (7,85–22,43) пг/мл по сравнению с контролем – 36,6 (29,3–41,3) пг/мл ($p < 0,05$). У больных в позднем постменопаузальном периоде (стадия+2) с СЛВ отмечалось достоверное снижение содержания эстрадиола в сыворотке крови: 9,9 (4,9–15,4) пг/мл как по сравнению с группой контроля – 11,2 (8,75–16,5) пг/мл так и с ранним (стадия+1) постменопаузальным периодом ($p < 0,05$ в обоих случаях).

У женщин обеих подгрупп в сыворотке крови наблюдалось снижение уровня прогестерона в раннем (+1): основная группа – 0,55 (0,1–0,92) нг/мл; контрольная – 0,45 (0,33–0,63) нг/мл ($p < 0,05$) и позднем (+2) – 0,2 (0,05–0,57) против 0,18 (0,15–0,26) нг/мл соответственно ($p < 0,05$) постменопаузальном периодах. У больных СЛВ в поздней стадии постменопаузального периода (стадия+2) диагностирована гипоандрогения в виде снижения показателей кортизола (10,6 (8,3–12,95) мкл/дл против 12,7 (8,9–15,375) мкг/дл) и тестостерона (0,08 (0,06–0,11) нг/мл против 0,26 (0,05–0,36) нг/мл) в крови в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях).

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

Результаты обследования гормонального фона больных СЛВ в сравнении с пациентками контрольной группы соотносятся с данными литературы о том, что ведущим в этиопатогенезе генитоуринарного синдрома является гипоестрогения (Роговская С.И. с соавт., 2014; Фриго Н.В. с соавт., 2015; Зароченцева Н.В., 2018; Джангишиева А.К. с соавт., 2018; Бабаева Н.А. с соавт., 2019).

Таким образом, СЛВ в раннем постменопаузальном периоде (стадия +1) развивался на фоне гипоестрогении и гипоандрогении с дальнейшим снижением содержания эстрогенов и кортизола в позднем постменопаузальном периоде (стадия+2), что подтверждают литературные данные о возникновении нарушений у 80% женщин через 4–5 лет после прекращения менструаций и в дальнейшем их прогрессирование, приводя к функциональным и анатомическим изменениям вульвы и влагалища (Джангишиева А. К. с соавт., 2015; Другова Е.Д., 2016; Соколова А.А. с соавт., 2016; Зароченцева Н. В. С соавт., 2018; Солопова А.Г. с соавт., 2019).

Содержание гистамина в венозной крови больных СЛВ было достоверно выше – 2,0 (0,78–2,0) нг/мл, чем в контрольной группе 0,1 (0,0043–0,2) нг/мл ($p < 0,05$). При этом уровень гистамина в крови у больных с СЛВ в раннем (стадия+1) (1,0 (0,01–2,0) нг/мл) и позднем (стадия+2) (2,0 (1,0–2,0) нг/мл) постменопаузальных периодах не различался между подгруппами ($p > 0,05$) и был достоверно выше контрольной группы (ранний период (+1)- 0,03 (0,004–0,1) нг/мл; поздний (+2) - и 0,1 (0,007–1,0) нг/мл ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Уровень ДЭК в венозной крови больных СЛВ был достоверно выше у женщин как в раннем (стадия+1) (основная группа – 5,0 (4,0–7,0) ДЭ шт/камере Горяева; контрольная – 2,0 (2,0–3,0) ДЭ шт/камере Горяева), так и в позднем (стадия+2) (6,0 (4,25–8,0) и 2,0 (2,0–2,5) ДЭ шт/камере Горяева соответственно) постменопаузальном периодах ($p < 0,001$ в обоих случаях).

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

325,0 (315,0–338,5) усл. ед. соответственно) постменопаузальном периодах ($p < 0,001$ в обоих случаях).

У пациенток со СЛВ диагностировано повышение активности ПОЛ (МДА) со снижением обрыва цепей (Smax) антиоксидантной системы, что отражало напряжение компенсаторно-приспособительных процессов в организме в раннем (+1) и позднем (+2) постменопаузальном периодах. Подобные результаты в виде увеличения уровня МДА при одновременном снижении содержания ферментов антиоксидантной защиты в разное время были получены у здоровых пожилых людей (Файзуллаева Ш.С. с соавт., 2017).

На основании проведенного ROC анализа выявлены пограничные диагностические критерии СЛВ: содержание в крови эстрадиола в сыворотке крови равное 20,3 и менее пг/мл (чувствительность 82,5%, специфичность 100,0%, точность 67,5%, площадь AUC – 0,78); гистамина равное и более 0,2 нг/мл (чувствительность 75,0%, специфичность 77,5%, точность 67,5%, площадь AUC – 0,79); количество ДЭК равное 5 и более шт/камере Горяева (чувствительность 70,0%, специфичность 100,0%, точность 95,5%, площадь AUC – 0,91; показатели ПОЛ: МДА в венозной крови равный 6,79 и более нмоль/мл, и Smax, равный 299,0 и менее усл. ед. (чувствительность 80,0%, специфичность 92,5%, точность 95,5%, площадь AUC – 0,9).

Состояние микроциркуляции кожи в области вульвы оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии. У всех больных с СЛВ (100%) выявлен гиперемический тип нарушения микроциркуляции ткани вульвы в виде увеличения перфузии крови на 57,2% на фоне увеличения амплитуды дыхательных колебаний на 32,18%, обусловленные повышением миогенной активности на 29,27% сосудов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях).

На основании проведенного ROC анализа выявлены пограничные диагностические критерии СЛВ: значение средней скорости кровотока (M) равная 13,01 пф.ед. и более (чувствительность 96,2%, специфичность 90,0%, точность 95,5%, площадь AUC – 0,921); коэффициент вариации (Kv) 24,87 и менее (чувствительность 92,5%, специфичность 92,5%, точность 95,5%, площадь AUC – 0,927).

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

Разработан новый неинвазивный метод диагностики СЛВ с использованием лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции кожи в области вульвы и получен патент на изобретение 2663309 от 27.06.2016 «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе».

Всем 80 больным со СЛВ (46 пациенткам в раннем и 36 – в позднем постменопаузальном периодах) на первом этапе проведено консервативное лечение топическими КС. Препарат наносили тонким слоем, применяя в минимальных количествах, достаточных для покрытия всего пораженного участка, два раза в сутки до улучшения состояния в течение трех месяцев. Через 3 и 6 месяцев после консервативного лечения СЛВ у 46 (100%) пациенток в раннем (+1) и у 6 больных (17,65%) в позднем (+2) постменопаузальном периодах наблюдалось улучшение состояния в виде исчезновения зуда, жжения, увлажнения слизистой вульвы.

Через три месяца после консервативного лечения СЛВ отмечено снижение показателя микроциркуляции (M): ранний (+1) период - 14,74(14,02-16,16) пф.ед. против исходного - 17,46(15,48-21,77 пф.ед. ($p < 0,001$); поздний (+2) – 14,59(12,54-17,84) пф.ед. против исходного – 18,07(15,76-18,99) пф.ед. ($p < 0,001$); увеличение миогенного тонуса (MT): ранний (+1) – 2,7(1,99-4,75) против (1,79(1,35-2,49); ($p < 0,001$); поздний (+2) – 2,92(2,19-3,73) против исходного – 1,85(1,25-2,78); ($p < 0,05$), тогда как через шесть месяцев после лечения отмечено увеличение показателя микроциркуляции (M), снижение миогенного (MT) и нейрогенного (NT) тонуса до исходного состояния, что соответствовало исходному застойному типу кровотока. Таким образом, местное лечение СЛВ способ-

ствовало временному улучшению состояния микроциркуляции кожи с ухудшением показателей до исходного уровня через 6 месяцев после лечения как в раннем (+1), так и в позднем (+2) постменопаузальном периодах.

Консервативное лечение СЛВ у 28 пациенток (82,35%) в позднем (+2) постменопаузальном периоде оказалось неэффективным. Их продолжали беспокоить зуд, «сухость» и боль в области вульвы (вульводиния), сопровождающиеся повышенной раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна и сниженным настроением. На втором этапе этим 28 пациенткам в позднем (+2) постменопаузальном периоде выполнен аутолипофилинг в участки поражения вульвы. Все пациентки оформили информированное согласие. Под комбинированным наркозом после инфильтрации подкожно-жировой клетчатки в области гипогастрия раствором Клайна выполняли забор жировой ткани в объеме 10-20 мл в зависимости от площади поражения. Полученную жировую ткань декантировали от инфильтрационного раствора. Затем выполняли эмульсификацию жировой ткани с помощью специальной канюли для нанографтинга. Полученную фракцию жира вводили в пораженный участок линейно-ретроградной техникой в объеме 10-20 мл субмукозно инсулиновым шприцом с иглой 26G при равномерном распределении в области очага склероатрофического лишена вульвы. В послеоперационном периоде выполнялась антисептическая обработка области операции, рекомендовалось ношение компрессионного белья на области липосакции. По разработанному методу аутолипофилинга получен патент на изобретение №2662424 от 11.07.2016г. «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода».

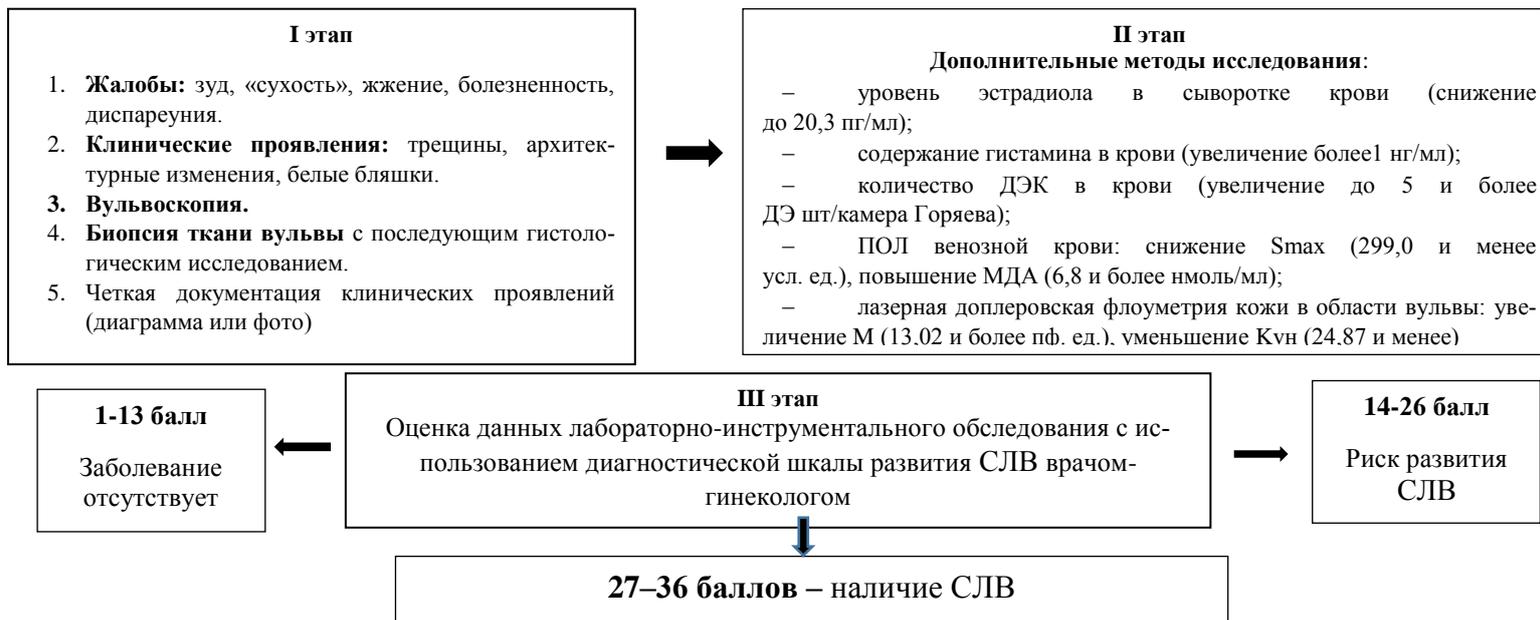
По данным лазерной доплеровской флоуметрии после хирургического лечения выявлено восстановление подэпителиального кровотока кожи вульвы: уменьшение показателей микроциркуляции (M) (через 3 месяца – 11,44 (11,3-15,07) пф.ед.; через 6 мес. – 10,7 (9,5-12,5) пф.ед. против исходного состояния - 18,07(15,76-18,99) пф.ед.; $p < 0,01$ для всех показателей) и миогенной активности (MA) (через 3 мес. – 1,20 (0,88-1,29) Гц; через 6 мес. – 0,90 (0,58-1,03) Гц против исходного - 1,58 (1,31-1,84) Гц; $p < 0,05$ для всех показателей), т.е. через 3 месяца после аутолипофилинга у всех пациенток со СЛВ (100%) достоверно улучшились

показатели микроциркуляции кожи в области вульвы и пришли в соответствие с показателями пациенток контрольной группы, которые сохранялись и через 6 месяцев после лечения. У 81,25% больных со СЛВ через 3 месяца после выполнения аутолипофилинга наблюдалось увлажнение слизистой вульвы, повышение ее эластичности, область измененных участков приобрела розовый оттенок, исчезли зуд, жжение и «сухость». У остальных 18,75% пациенток отмечалось значительное уменьшение зуда, «сухости» и жжения.

На основании полученных результатов разработан алгоритм ведения больных со СЛВ в постменопаузальном периоде в условиях женской консультации. На первом этапе проводится тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска возникновения СЛВ, на втором этапе выполняют лабораторно-инструментальное обследование; на третьем этапе используют разработанную шкалу ранней диагностики склероатрофического лишена вульвы с оценкой анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования (диапазон диагностических значений склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода 14,6 – 48,0; границы трех поддиапазонов: 0-14,6 – 1 балл, 14,7 – 26,0 – 2 балла, 26,1–36,0 – 3 балла). Оценка результата использования диагностической шкалы: при получении суммы баллов в пределах низкого поддиапазона (1-13 баллов) – заболевание отсутствует; среднего поддиапазона (14-26 баллов) - имеет место риск заболевания; наибольшего поддиапазона (27-36 баллов) - диагностируется склероатрофический лишень вульвы. Лечение склероатрофического лишена вульвы в постменопаузальном периоде рекомендуется проводить дифференцированно. При возникновении заболевания в раннем постменопаузальном периоде и длительности течения заболевания до трех лет показано консервативное лечение топическими кортикостероидными препаратами. В позднем постменопаузальном периоде при длительности склероатрофического лишена вульвы более трех лет показан аутолипофилинг в очаги поражения вульвы (рисунок 1).

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИМ ЛИХЕНОМ ВУЛЬВЫ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ДИАГНОСТИКА



ЛЕЧЕНИЕ

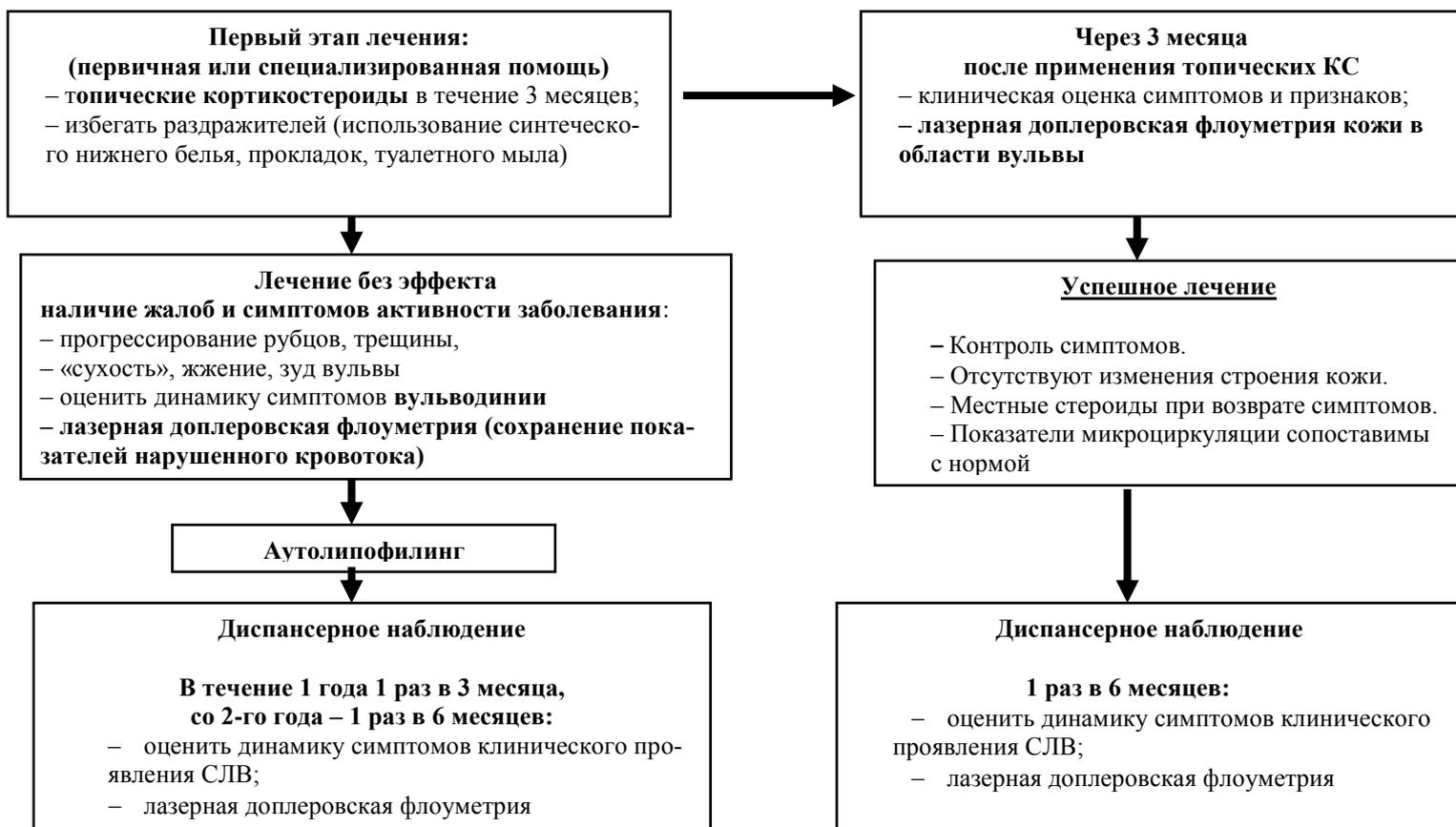


Рисунок 1 – Алгоритм ведения больных со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде

ВЫВОДЫ

1. Склероатрофический лихен вульвы у женщин в постменопаузальном периоде клинически проявлялся генитоуринарным синдромом в виде «сухости» слизистой (у 50,0%), зуда вульвы (у 45,0%), жжения (у 37,5%) и психоэмоциональным напряжением (у 42,5%).
2. Гормональный фон у больных склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде характеризуется угнетением стероидного синтеза (гипоэстрогенией со снижением содержания эстрадиола на 62,54%, гипоандрогенией в виде снижения уровня кортизола на 16,54%), нарушением биоаминового обеспечения в виде повышения содержания гистамина в крови в 20 раз в сравнении с группой контроля.
3. Для больных склероатрофическим лихеном вульвы постменопаузального периода характерны дисфункция сосудистого эндотелия (увеличение содержания десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови в раннем постменопаузальном периоде в 2,5 раза, в позднем – в 3,0 раза выше, чем в контрольной группы) с напряжением компенсаторно-приспособительных реакций организма (повышение активности перекисного окисления липидов в виде увеличения уровня малонового диальдегида на 49,63% со снижением антиоксидантной активности в виде Smax на 11,56% в сравнении с контрольной группой).
4. У пациенток постменопаузального периода со склероатрофическим лихеном вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены нарушения микроциркуляции вульвы по гиперемическому типу в виде увеличения перфузии крови на 57,19% в сравнении с контрольной группой на фоне увеличения амплитуды дыхательных колебаний на 32,18%, обусловленного повышением миогенной активности на 29,27% сосудов.
5. В раннем (стадия+1) постменопаузальном периоде эффективность консервативного лечения топическими кортикостероидными препаратами достигала 100%, а в позднем (стадия+2) – 17,65%.
6. Выполнение аутолипофилинга в очаги склероатрофического лихена вульвы в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода способствовало восстановлению подэпителиального кровотока в виде уменьшения перфузии крови на 40,8% и миогенной активности сосудов на 43,04%, увлажнению слизистой вульвы, ее эластичности, область измененных участков приобрела розовый оттенок, исчезли зуд вульвы, жжение, «сухость».

7. На основании результатов комплексного исследования разработаны дополнительные диагностические критерии склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода: содержание гистамина – более 0,2 нг/мл; количество десквамированных эндотелиальных клеток, равное 5 и более ДЭ шт/камере Горяева; по результатам исследования перекисного окисления липидов в венозной крови при значении малонового диальдегида, равном и более 6,79 нмоль/мл; при значении Smax в венозной крови, равном и менее 299,0 усл. ед.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций

1. Реабилитация больных с краурозом вульвы // **С. Н. кызы Гашимова**, Н. П. Лапочкина, Е. Л. Алексахина, И. К. Томилова // Курортная медицина. – 2016.– № 2. – С. 172–174.
2. Пат. 2662424 Российская Федерация, МПК⁵² А61М 5/32 (2006.01); А61К 35/35 (2006.01) Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода / Лапочкина Н. П., Венедиктов М. В., **Гашимова С. Н. кызы**, Воронов С. Н. ; патентообладатель ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. – 2016128128 ; заявл. 16.01.2018 ; опубл. 25.07.2018. Бюл. № 21. – 2 с.
3. Пат. 2663309 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61В 8/06 (2006.01); Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе / **Гашимова С. Н. кызы**, Лапочкина Н. П. ; патентообладатель ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации. – 2016125628 ; заявл. 27.06.2016 ; опубл. 03.08.2018. Бюл. № 22. – 2 с.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

4. Скрининг по выявлению фоновых и предраковых заболеваний женских половых органов Узденова С. А., Роговская С.И., Джалалова П.М., Гашимова С. Н. // Электронный журнал «Бюллетень медицинских интернет-конференций» (ISSN 2224- 6150). Материалы Всероссийской научно-практической конференция «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Саратов. 14 декабря 2012. Том 2. № 12-ID: 2012-12-257-A-1883.
5. Узденова С.А., Роговская С.И., Полонская Н.М., Джалалова П.М., Шуянова Е.Г., Гашимова С.Н. Роль скрининга женского населения в профилактике рака шейки матки// Российская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты дерматовенерологии, косметологии и гинекологии» - Москва. 23-24 апреля 2013. - с.17.
6. Лапочкина Н.П., Гашимова С.Н. кызы Особенности состояния оксидативного стресса при склеротическом лишене вульвы (тезисы докладов научной конференции)// Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской акаде-

- мии «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных». Иваново, 23-24 ноября 2015. – с.21-22.
7. Лапочкина Н.П., Гашимова С.Н. кызы Состояние вегетативной нервной системы больных при краурозе вульвы/ XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Сборник тезисов. – Москва 17 марта 2016. – с.42-43.
 8. Лапочкина Н.П., Гашимова С.Н. кызы Роль дисфункции эндотелия и вегетативной нервной системы в патогенезе крауроза вульвы/ XII Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области». Межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново. 11-15 апреля 2016 - Материалы I том. – с. 351-352.
 9. Гашимова С.Н. кызы, Лапочкина Н.П., Алексахина Е.Л., Томилова И.К. К патогенезу крауроза вульвы женщин постменопаузального периода (тезисы научных докладов)// Сборник научных трудов по материалам I Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы научных исследований». – Иваново, 15 апреля 2016. – с.63-65.
 10. Гашимова С.Н. кызы, Лапочкина Н.П. Клинические особенности крауроза вульвы у пациенток в постменопаузальном периоде/ Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями. Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Иваново, 27-28 ноября 2017. – с. 10.
 11. Гашимова С.Н. кызы, Лапочкина Н.П. Факторы риска возникновения крауроза вульвы/Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» 9-12 апреля 2018г. Иваново; с.264-266.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БХЛ	биохемилюминесцентный метод
ВПЧ	вирус папилломы человека
Д	дыхательные колебания
ДЭК	десквамированные эндотелиальные клетки
М	средняя скорость кровотока
МА	миогенная активность
МДА	малоновый диальдегид
МТ	миогенный тонус
ОР	относительный риск
ПОЛ	перекисное окисление липидов
Сигма	среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции
СКЖТ	стволовые клетки жировой ткани
СЛВ	склероатрофический лихен вульвы
СРО	свободно-радикальное окисление

TgL
PRP

антиоксидантный потенциал
плазма, обогащенная тромбоцитами

ГАШИМОВА Сагюль Низами кызы

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать Формат 60×84¹/₁₆.

Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России

153012, г. Иваново, Шереметьевский просп., д. 8