

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Киселева Екатерина Александровна

КОМБИНИРОВАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ КРАУРОЗЕ ВУЛЬВЫ

3.1.4 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Михеенко Г.А.

Томск 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАУРОЗА (САЛ) ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Место крауроза (САЛ) вульвы в структуре гинекологической патологии	11
1.2 Этиология и патогенез крауроза (САЛ) вульвы.....	13
1.2.1 Окислительный стресс при краурозе (САЛ) вульвы	16
1.3 Клиническая картина крауроза (САЛ) вульвы.....,,,,,	19
1.3.1 Характерные жалобы и визуальные изменения наружных половых органов при краурозе (САЛ) вульвы.....	19
1.3.2 Качество жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы	20
1.4 Диагностика крауроза (САЛ) вульвы	22
1.5 Методы лечения крауроза (САЛ) вульвы.....	23
1.5.1 Топические глюкокортикостероиды	23
1.5.2 Ингибиторы кальциневрина	25
1.5.3 Половые стероиды	25
1.5.4 Эмоленты	27
1.5.5 Обогащенная тромбоцитами плазма	27
1.5.6 Аллогенные биоматериалы	28
1.5.7 Хирургические методы	29
1.5.8 Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук	30
1.5.9 Фракционный фототермолиз CO ₂ -лазером	31
1.5.10 Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ)	31
1.5.11 Фотодинамическая терапия	32
1.5.12 Перспектива использования антиоксидантов при краурозе (САЛ) вульвы.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Объект исследования.....	38

2.2 Дизайн исследования.....	39
2.3 Методы исследования.....	42
2.3.1 Сбор жалоб и анамнеза	42
2.3.2 Методы оценки соматического статуса пациенток	43
2.3.3 Методы оценки состояния органов репродуктивной системы и течения крауроза (САЛ) вульвы у пациенток	44
2.3.3.1 Гинекологическое обследование	44
2.3.3.2 Простая и расширенная вульвоскопия.....	44
2.3.3.3 Простая и расширенная кольпоскопия	45
2.3.3.4 Индекс вагинального здоровья.....	45
2.3.3.5 УЗИ гениталий	45
2.3.4 Методы оценки оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы,,,,,,.....	46
2.3.4.1 Определение активности малональдегида	46
2.3.4.2 Определение активности 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина.....	47
2.3.4.3 Определение активности супероксиддесмутазы	48
2.3.5 Оценка качества жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы.....	49
2.3.5.1 Опросник Short form-36 Health Status Survey	49
2.3.5.2 Госпитальная шкала тревоги и депрессии.....	51
2.3.6 Статистические методы	52
2.4 Методы лечения, применяемые у пациенток	53
2.4.1 Фотодинамическая терапия	53
2.4.2 Этилметилгидроксипиридина сукцинат	55
2.4.3 Низкоинтенсивная лазеротерапия на область наружных половых органов.....	56
2.4.4 Патогенетическая и местная симптоматическая лекарственная терапия при краурозе (САЛ) вульвы,,,,,,.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1 Медико-социальная характеристика участниц исследования.....	57

3.2 Клиническое течение крауроза (САЛ) вульвы на фоне его лечения различными методами.....	71
3.3 Показатели оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы до и после лечения заболевания различными методами.....	80
3.4 Самооценка качества жизни пациентками с краурозом (САЛ) вульвы.....	85
3.5 Оценка психо-эмоционального состояния пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, получавших различное лечение	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	112
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Увеличение продолжительности жизни и повышение пенсионного возраста в Российской Федерации актуализируют вопросы качества жизни людей старшего возраста. Каждая женщина, вступив в постменопаузальный период, в той или иной степени сталкивается с физиологическими инволютивными изменениями генитального тракта. В ряде случаев эти изменения приобретают характер болезни, сопровождающей пациентку до конца жизни.

Крауроз (склеротический/склероатрофический лишай, САЛ) вульвы является хроническим доброкачественным воспалением кожно-слизистых покровов наружных половых органов. Данная патология преимущественно поражает женщин в периоде постменопаузы и является одной из важных проблем для этой категории пациенток. Распространенность крауроза (САЛ) вульвы среди женщин постменопаузального периода колеблется в очень широких пределах (от 1 случая на 30 женщин до 14,6 случаев на 100 000 женщин) [21, 34]. Это свидетельствует о том, что значительное число случаев этого заболевания остается вне поля зрения медицинских работников, а пациентки в ряде случаев не получают должной медицинской помощи.

Указанное заболевание, имеющее длительное рецидивирующее течение и мучительные симптомы (зуд, боль, дискомфорт в области наружных гениталий, диспареуния), наносит значимый ущерб личной и общественной реализации, истощает нервную систему и может стать причиной нарушений межличностных отношений в семье и социуме, развития тревожных и депрессивных состояний [82, 168].

У 1,5-35% женщин с краурозом (САЛ) вульвы на фоне хронического воспаления тканей развивается плоскоклеточный рак вульвы [65, 137, 135, 234], что определяет повышение смертности от онкологической патологии у пациенток с краурозом в сравнении с общей популяцией женщин [159].

Степень разработанности проблемы. Медицинское сообщество еще не пришло к единому и однозначному мнению о лечебной тактике при этой

патологии. В последнее время наиболее активно рассматривается аутоиммунная теория развития заболевания [169, 229], поэтому топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, обладающие иммуномодулирующими свойствами, стали препаратами первой и второй линии для лечения крауроза (САЛ) вульвы [4, 17, 27, 203]. Тем не менее, их эффективность является недостаточной, чтобы удовлетворить потребности всех пациенток и вызвать стойкую ремиссию заболевания. Лечение предполагает использование препаратов в течение нескольких месяцев, но, к сожалению, имеет временный эффект [9]. Широко известным и часто используемым в России немедикаментозным методом лечения крауроза (САЛ) вульвы является низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ). Она демонстрирует заметное влияние на снижение интенсивности клинических проявлений крауроза (САЛ) вульвы, но этот эффект не превышает 4-6 месяцев.

Наряду с аутоиммунными процессами, в патогенезе крауроза (САЛ) вульвы признается значимая роль оксидативного стресса [116, 137, 141, 200, 234]. На фоне хронического воспаления в тканях вульвы образуются активные формы кислорода, которые модифицируют белки и повреждают нуклеиновые кислоты, тем самым поддерживая развитие данного заболевания. Тем не менее, количество научных работ, посвященных оксидативному стрессу как фактору прогрессирования крауроза (САЛ) вульвы, очень невелико. Еще меньше исследований направлено на изучение возможностей управления окислительными процессами у пациенток с данной патологией, что можно рассматривать как упущение, поскольку оксидативный стресс принимает непосредственное участие в онкогенезе при краурозе (САЛ) вульвы [200]. Остается открытым вопрос о влиянии лазеротерапии крауроза (САЛ) вульвы на состояние антиоксидантной защиты организма пациентки.

Поиск эффективного и безопасного метода терапии крауроза (САЛ) вульвы по сей день остается актуальной проблемой [137, 181, 199, 234], поскольку оптимальное лечение заболевания, наряду с его качественной ранней диагностикой

и последующим наблюдением пациенток, может значительно снизить риск злокачественной трансформации при краурозе (САЛ) вульвы.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одной из перспективных методик, демонстрирующих хорошие результаты в лечении крауроза (САЛ) вульвы [78, 83, 91]. Она показывает высокую лечебную эффективность и ассоциирована с минимальным количеством побочных эффектов и редкими осложнениями [105, 119, 148], обладает иммуномодулирующими свойствами, что может быть ценным пониманием в рамках аутоиммунной теории развития заболевания [192].

Эффективность ФДТ при краурозе (САЛ) вульвы была неоднократно продемонстрирована в клинических исследованиях [118, 204, 246]. На сегодняшний день также остается открытым вопрос о том, может ли ФДТ проводиться самостоятельно, без предварительного этапа использования глюкокортикоидов.

Одной из возможных проблем ФДТ является вероятность временного повышения уровня окислительного стресса в организме. Это может снижать эффективность проводимого лечения и повышает риск развития потенциальных побочных эффектов. Дополнительная антиоксидантная защита при проведении ФДТ может устранить нежелательные реакции без снижения общей эффективности лечения заболевания. Это определило направление научного поиска.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения крауроза (склероатрофического лишена) вульвы применением фотодинамической терапии в комбинации с курсовым приемом препаратов антиоксидантного действия.

Задачи исследования.

1. Представить медико-социальный портрет пациенток, страдающих краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы.

2. Определить уровни косвенных показателей редокс-статуса (малондиальдегида, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и супероксиддесмутаза) у пациенток с краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы и оценить их

динамику на фоне использования низкоинтенсивной лазерной терапии и фотодинамической терапии.

3. Разработать и обосновать новый способ лечения крауроза (склероатрофического лишена) вульвы на основе комбинации фотодинамического воздействия и антиоксидантной терапии (курсового приема Этилметилгидроксипиридина сукцината), а также оценить его клиническую эффективность в сравнении с низкоинтенсивной лазерной терапией и изолированной фотодинамической терапией.

4. Оценить динамику самооценки качества жизни пациентками с краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы при использовании различных методик его лечения (низкоинтенсивной лазерной терапии, фотодинамической терапии и комбинации фотодинамической терапии с приемом антиоксидантов).

Научная новизна. Обобщенный медико-социальный портрет пациенток с краурозом (САЛ) вульвы позволил выявить наиболее значимые особенности женщин, имеющих дебют данной патологии в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах (наличие высшего или среднего специального образования, проживание в крупном промышленном центре, менопауза ранее 49 лет, отказ от системной менопаузальной гормональной терапии, наличие высокотравматичных операций на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе), а также часто встречающуюся у больных краурозом (САЛ) вульвы патологию (высокий уровень тревожности и склонность к развитию депрессивных состояний, наличие доброкачественной дисплазии молочных желез в позднем постменопаузальном периоде, а также сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и морбидного ожирения). Эти характеристики являются клиническим отражением длительного нарушения баланса половых гормонов и связанных с ним метаболических нарушений в тканях и вызывают необходимость проведения дифференциальной диагностики этого заболевания с одной из форм проявления климактерических расстройств – генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС).

В результате проведенного исследования предложен и научно обоснован новый комбинированный способ лечения крауроза (САЛ) вульвы, сочетающий последовательное использование ФДТ и препаратов антиоксидантного действия (Этилметилгидроксипиридина сукцината). Показано, что применение антиоксидантной терапии после фотодинамического воздействия имеет преимущества по сравнению с изолированной ФДТ и курсом НИЛТ, так как после комбинированного лечения симптомы крауроза (САЛ) вульвы купируются быстрее, чем при изолированном использовании ФДТ, а продолжительность ремиссии увеличивается относительно результатов ФДТ и НИЛТ.

Отмечено, что прием антиоксиданта помогает восстановить оптимальный баланс между прооксидантной и антиоксидантной системами при краурозе (САЛ) вульвы; это усиливает противорецидивный эффект фотодинамической терапии.

Также впервые продемонстрировано влияние метода лечения крауроза (САЛ) вульвы на качество жизни пациенток. Установлено, что ФДТ в сочетании с курсовым приемом Этилметилгидроксипиридина сукцината значительно улучшает психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин с краурозом (САЛ) вульвы по сравнению с использованием как изолированной ФДТ, так и НИЛТ. Это проявляется в снижении уровней тревоги и депрессии на период 12 и более месяцев после лечения и в более высокой самооценке физического и психологического компонентов здоровья (общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье).

Теоретическая и практическая значимость.

В ходе работы было выявлено, что обострение крауроза (САЛ) вульвы происходит на фоне оксидативного стресса. Фотодинамическая терапия в комбинации с антиоксидантной терапией в большей степени, чем изолированная ФДТ и низкоинтенсивная лазеротерапия, способна снижать уровень оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы. Это обосновывает применение антиоксидантов в комплексной терапии данного заболевания.

Курсовой прием Этилметилгидроксипиридина сукцината после ФДТ позволяет лучше контролировать симптомы заболевания и добиться увеличения

длительности ремиссии, а также значимо снизить уровни тревоги и депрессии. Работа содержит практические рекомендации по применению данного антиоксиданта при выполнении ФДТ у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы.

Результаты данной работы, а также содержащиеся в ней практические рекомендации, включены в материалы лекций и практических занятий для клинических ординаторов и курсантов, обучающихся по программам повышения квалификации, кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ.

Методология и методы исследования.

Для достижения поставленной цели проведено проспективное рандомизированное исследование, где были применены клиничко-anamнестические, анкетные (опросники SF-36 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии), лабораторные (определение уровней прооксидантов малондиальдегида (МДА) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG), антиоксиданта супероксиддесмутазы (СОД) в сыворотке крови), инструментальные и статистические методы исследования. Для выполнения поставленных задач в исследование были включены 90 женщин, имеющих патологические изменения в области вульвы, характерные для крауроза (САЛ), у которых посредством патолого-анатомического исследования было исключено наличие рака вульвы и вульварной интраэпителиальной неоплазии. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от примененного метода терапии крауроза (САЛ) вульвы (комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия, изолированная фотодинамическая терапия, низкоинтенсивная лазерная терапия).

Положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия крауроза (САЛ) вульвы имеет большую эффективность в сравнении с изолированным применением ФДТ и курсом НИЛТ, что проявляется в более быстром устранении симптомов заболевания, активации местных репаративных процессов, увеличении продолжительности ремиссии.

2. Этилметилгидроксипиридина сукцинат способен нивелировать прооксидантный эффект ФДТ при краурозе (САЛ) вульвы, что отражается в восстановлении нормальных концентраций малондиальдегида, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и супероксиддесмутазы в сыворотке крови пациенток.

3. Последовательное использование фотодинамической терапии крауроза (САЛ) вульвы и курса антиоксидантной терапии позволяет добиться длительной ремиссии заболевания, а также повысить самооценку пациентками их качества жизни и уровень их психического здоровья.

Степень достоверности и апробация. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, подкреплена достаточным объемом выборки пациентов, применением современных методов исследования и статистической обработкой полученных данных.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, представлены на 14-м региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (г. Москва, 2021), конференциях «Здоровье нации в 21 веке» (г. Краснодар, 2021) и «Актуальные вопросы образования и науки» (г. Тамбов, 2022 г.), «Рецепты сохранения женского здоровья: при поддержке РОАГ» (г. Томск, 2026 г.), выносились на обсуждение на заседаниях кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационной работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 8 рисунками, содержит три приложения, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», пяти выводов и четырех практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 248 публикаций, из них 110 отечественные и 138 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРАУРОЗА (САЛ) ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Место крауроза (САЛ) вульвы в структуре гинекологической патологии

Крауроз вульвы (*kraurosis vulvae*, от греч. *krauros* сухой, хрупкий; син. склерозирующий лишай, склероатрофический лишай, САЛ) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее кожно-слизистые покровы женских наружных половых органов, сопровождающееся их зудом, дистрофией, атрофией и склерозом [26, 37, 41, 101].

Первое упоминание крауроза датируется 1885 годом, когда А. Breisky описал белесоватые пятна на вульве пациенток в постменопаузальном периоде [27, 50]. В дальнейшем были предложены различные варианты названия данного заболевания – крауроз, каплевидная склеродермия, болезнь белых пятен, белый лишай Цумбуша, склероатрофический (склеротический, атрофический) лишай (лихен) [86].

Согласно классификации заболеваний вульвы, предложенной в 1989 году Международным обществом по изучению заболеваний вульвы и Международным обществом патоморфологов по гинекологическим заболеваниям, данную патологию обозначают термином «склероатрофический лишай» (*lichen sclerosus et atrophicus*) [27, 50, 222]. Этот термин широко используется в современной отечественной и зарубежной медицинской литературе и лидирует в запросах по данной теме, особенно в англоязычных ресурсах. Тем не менее, в настоящей работе употребляется термин «крауроз вульвы», согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), в которой данная патология имеет код N90.4 (Лейкоплакия вульвы, включая дистрофию и крауроз вульвы).

В некоторых литературных источниках крауроз (САЛ) вульвы рассматривается как атрофическая форма красного плоского лишая или

локализованная разновидность склеродермии с наличием патологических очагов в области наружных гениталий. При этом подавляющее большинство современных отечественных и мировых специалистов считают крауроз (САЛ) вульвы самостоятельной нозологией [17, 22], что отражено в МКБ-10 в виде отдельного шифра для дистрофических заболеваний женских наружных половых органов.

Крауроз (САЛ) относится к дистрофическим заболеваниям вульвы и, согласно классификации Международного общества по изучению патологии вульвы и Международного общества патоморфологов, является доброкачественной патологией, наряду с плоскоклеточной гиперплазией и другими дерматитами и дерматозами, при которых очаги поражения локализуются в области женских наружных половых органов [50, 101].

Среди стоящих на диспансерном учете у врача-акушера-гинеколога пациентки с краурозом (САЛ) вульвы составляют от 0,6 до 9% [9, 14, 27, 50, 70, 103, 105, 214, 237, 239]. Будучи значимой медицинской проблемой, заболевание также имеет социальную актуальность. Это связано с тем, что при краурозе (САЛ) вульвы происходит значительное ухудшение качества жизни пациенток и нарушение их социальной и трудовой активности. Несмотря на то, что данная патология считается доброкачественной, в медицинском сообществе всегда подчеркивается возможность развития рака вульвы на фоне крауроза (САЛ) [9, 65, 72, 135, 147, 174, 184, 234]. Возможность злокачественного перерождения варьирует в широких пределах – от 1 до 75% [9, 41, 50, 84, 100, 160]. Вопрос о роли крауроза (САЛ) и степени его значимости в возникновении рака вульвы по сей день остается дискуссионным [14, 70, 72, 120, 137, 158, 159, 160, 184].

Крауроз (САЛ) вульвы может наблюдаться у пациенток в любом возрасте, в том числе в препубертатном, пубертатном и репродуктивном, но пик заболеваемости приходится на период постменопаузы [8, 27, 50, 222, 234]. В последние годы наблюдается рост числа больных краурозом (САЛ) вульвы и более частое выявление данной патологии у женщин молодого возраста [76], что может быть связано с улучшением диагностики и более высокой степенью выявляемости заболевания.

1.2 Этиология и патогенез крауроза (САЛ) вульвы

Крауроз (САЛ) вульвы по сей день является одной из наименее изученных патологий в гинекологии [50, 72, 76, 169, 238]. В этом смысле термин «болезнь белых пятен» становится метафорой многочисленных пробелов в понимании этиопатогенеза данного заболевания.

Многообразие взглядов различных исследователей на этиопатогенез крауроза (САЛ) вульвы приводит к мнению о полиэтиологичной природе заболевания [236]. Описаны инфекционная, аутоиммунная, нейрогенная, эндокринная, обменная, наследственная теории развития данной патологии, но ни одна из них сама по себе не позволяет целиком объяснить механизм формирования крауроза (САЛ) вульвы [21, 23, 41, 50, 61, 77, 174].

Долгое время крауроз (САЛ) вульвы считался одним из проявлений возрастных инволютивных изменений тканей вульвы [50]. На сегодняшний день патология диагностируется не только в позднем детском и сенильном периодах, но и (хотя значительно реже) – в ювенильном и репродуктивном. Поэтому доминирующее влияние гипоестрогенемии в развитии данного заболевания представляется спорным.

Гормональная теория развития крауроза (САЛ) вульвы активно изучалась в 90-х годах XX века. Проведенные в то время исследования позволили выявить у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы повышение уровня 17-КС в суточной порции мочи и увеличение в сыворотке крови кортизола на фоне снижения АКТГ, что позволяет судить о наличии у данной категории женщин значительных изменений со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы. Также у больных краурозом (САЛ) вульвы было обнаружено снижение уровней ТТГ и пролактина в сыворотке крови, при этом уровень Т3 был несколько ниже нормы. Эти наблюдения позволяют сделать выводы о том, что у обследованных пациенток, страдающих краурозом (САЛ) вульвы, имеет место нарушение центральной регуляции и нерезко выраженная дисфункция периферических желез внутренней секреции [34, 45, 50, 61, 222].

Развитие крауроза (САЛ) вульвы нередко ассоциируется с дефицитом половых гормонов. У пациенток с этой патологией определяется значимое снижение в сыворотке крови концентраций прогестерона и тестостерона. Наряду с этим, уровни ФСГ и ЛГ, как правило, практически соответствуют возрастной норме [50].

Наиболее часто развитие крауроза (САЛ) вульвы соотносили с эндогенным дефицитом эстрогенов. Эту теорию подкрепляют данные о снижении уровня эстрадиола у значимого количества пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, пребывающих в периоде постменопаузы, а также успешный опыт использования у некоторой части больных препаратов эстрогенов с целью коррекции жалоб при данной патологии. Исследования последних лет демонстрируют, что патологические изменения вульвы с развитием дистрофических и атрофических процессов могут происходить даже при достаточном уровне эндогенных эстрогенов и при наличии большого числа активных рецепторов к эстрогенам в тканях вульвы [50, 63, 72, 155].

Аутоиммунная теория развития крауроза (САЛ) вульвы нашла широкий отклик в научной и практической медицинской среде [21, 34, 41, 77, 110, 169, 222, 229]. Некоторые исследователи однозначно определяют данную патологию как аутоиммунную, в том числе используя формулировку «аутоиммунное заболевание с генетическим компонентом» [169]. По различным данным литературы, более 25% пациенток с краурозом (САЛ) вульвы анамнестически имеют одно или несколько перенесенных или хронических аутоиммунных заболеваний, у каждой пятой пациентки – отягощенный семейный анамнез по аутоиммунной патологии, более чем в 40% случаев у больных краурозом (САЛ) вульвы выявляются повышение уровня органоспецифических аутоантител и циркулирующие аутоиммунные комплексы [132, 166, 169, 194]. Несмотря на то, что аутоиммунная теория позволяет объяснить некоторые аспекты этиопатогенеза крауроза (САЛ) вульвы, она не дает всех ответов на вопросы о том, как формируется и развивается это заболевание. Обсуждение того, являются ли аутоиммунные процессы причиной

развития заболевания или возникают на фоне уже имеющейся болезни, остается открытым [37, 50].

В рамках инфекционной теории проводился поиск бактериальных или вирусных агентов [46, 103, 105], которые могли бы стать причиной развития крауроза (САЛ) вульвы [68]. Рассматривалась возможная роль вирусов простого герпеса, папилломы человека, гепатита С, плеоморфных и кислотоустойчивых бацилл, спирохет *Borrelia burgdorferi*, *Candida albicans* в этиопатогенезе данного заболевания [6, 27, 34, 103, 105, 228]. Тем не менее, однозначных результатов, которые могли бы подтвердить связь между перечисленными возбудителями и краурозом (САЛ) вульвы, получено не было [50].

Ряд исследователей считает [56, 106], что в основе развития крауроза (САЛ) вульвы лежат сложные нейроэндокринные нарушения, которые берут начало в гипоталамических центрах и далее приводят к ухудшению трофики тканей наружных гениталий. Сторонники нейрогенной теории происхождения данной патологии доказали, что при краурозе (САЛ) вульвы развиваются морфологические и функциональные изменения нервных волокон и нервных окончаний центрального и периферического отделов кожного анализатора. Также было выявлено, что при краурозе (САЛ) вульвы наблюдается повышение тонуса всего парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [63].

Следует помнить о том, что существуют факторы, которые не являются непосредственно причиной развития крауроза (САЛ) вульвы, но их наличие играет роль в манифестации болезни. К таким факторам относятся хроническое воздействие агрессивных факторов на область кожно-слизистых покровов вульвы, хронические инфекционно-воспалительные заболевания указанной локализации, а также гормональные нарушения [34, 37, 45, 61, 234]. Значимую роль в развитии крауроза (САЛ) вульвы имеет наследственность и генетические особенности пациенток [3, 21, 231, 234], позволяющие наблюдать семейные истории этого заболевания в 10-13% случаев [8, 11, 156, 169].

1.2.1 Окислительный стресс при краурозе (САЛ) вульвы

Окислительный стресс (оксидативный стресс) – это процесс повреждения клетки свободными радикалами (активные формы кислорода или азота), которые генерируются во время физиологического аэробного метаболизма и патологических воспалительных процессов. Свободные радикалы могут повреждать липидные мембраны, коллагеновые структуры, ДНК, нарушать функцию митохондрий, негативно влиять на клеточный цикл, приводить к снижению и утрате активности ферментов и гормонов [68, 116, 138, 141, 180, 188].

Кожа является самым крупным органом в организме, который подвергается окислительному стрессу, и этот стресс, как известно, влияет на развитие многочисленных хронических воспалительных кожных заболеваний, в том числе аутоиммунной природы [116].

Роль окислительного стресса в развитии, прогрессировании и злокачественной эволюции крауроза (САЛ) вульвы признана повсеместно [116, 128, 200, 217, 234, 245]. Окислительный стресс всегда указывается в перечне возможных причин данного заболевания, нет ни одного исследования, которое было бы посвящено опровержению теории оксидативного повреждения клеток при краурозе (САЛ) вульвы. В свою очередь, крайне малое число исследований направлены на детальное изучение взаимосвязи окислительного стресса и крауроза (САЛ) вульвы.

Первым исследованием, демонстрирующим окислительное повреждение ДНК, липидов и белков при САЛ вульвы, стала работа К.С. Сандер и соавт. 2004 года [217]. Опираясь на роль окислительного стресса в развитии некоторых аутоиммунных и злокачественных заболеваний, авторы предположили аналогичное влияние оксидативного стресса не только на развитие САЛ вульвы, но и на его злокачественную трансформацию. В тканях из очагов САЛ исследователи обнаружили значительное увеличение продуктов перекисного окисления липидов (8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, марганцевой супероксиддисмутазы); ярче всего это проявлялось в слоях базальных клеток эпидермиса. Это свидетельствовало о значительном нарушении ферментативной антиоксидантной защиты при краурозе (САЛ) вульвы [217].

Таким образом, исследование К.С. Сандер и соавт. позволило выявить новый патофизиологический механизм, который может способствовать склерозу, аутоиммунному напряжению и канцерогенезу у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы. Данное исследование также подчеркивает, что терапевтические стратегии с использованием антиоксидантов могут быть полезным новым подходом в лечении крауроза (САЛ) вульвы, и, возможно, способны помочь предотвратить вторичные злокачественные новообразования вульвы [217].

Работа Дж.Ф. Заннони и соавт. (2006) стала первым исследованием, изучающим уровень экспрессии 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG), который считается чувствительным биомаркером окислительного повреждения ДНК, при многоэтапном канцерогенезе вульвы [245]. Показано, что уровни 8-гидроксидезоксигуанозина прогрессивно увеличиваются при переходе от нераковых поражений кожи, в частности крауроза (САЛ) вульвы, к случаям вульварной интраэпителиальной неоплазии, и, наконец, к инвазивному раку вульвы.

В ходе данного исследования также было доказано, что у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, как и при других раковых и нераковых эпителиальных заболеваниях, увеличение окислительного повреждения ДНК связано с подавлением экспрессии белков p16INK4 и p27Kip1. Эти два белка являются частью системы ингибиторов циклин-зависимой киназы, которая важна для контроля клеточного цикла. Белки p16INK4 и p27Kip1 работают как отрицательные регуляторы клеточного цикла и считаются супрессорами опухолей [245].

Дж.Т. Ли и соавт. в работе 2014 года измерили уровни CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ Т-клеток и концентрацию супероксиддисмутазы (SOD) и малонового диальдегида (MDA) в крови пациенток с неопухолевыми эпителиальными заболеваниями вульвы, в том числе при краурозе (САЛ). Данное исследование продемонстрировало наличие окислительного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы: авторы обнаружили значимо высокий уровень маркера перекисного окисления липидов малонового диальдегида, ассоциированный с низким уровнем

эндогенного антиоксиданта супероксиддисмутазы. Увеличение интенсивности перекисного окисления липидов сочеталось с повышенной иммунной активацией. [177].

На примере этих немногочисленных, но ярких научных работ кажется очевидным, что, как и при других хронических воспалительных процессах, окислительный стресс играет важную роль не только в патогенезе, но также в поддержании и прогрессировании крауроза (САЛ) вульвы. Кроме того, окислительный стресс, вызывая повреждение ДНК, вносит непосредственный вклад в злокачественную трансформацию заболевания [138, 141, 200].

1.3 Клиническая картина крауроза (САЛ) вульвы

1.3.1 Характерные жалобы и визуальные изменения наружных половых органов при краурозе (САЛ) вульвы

Клиническая картина крауроза (САЛ) вульвы во многом зависит от тяжести течения заболевания.

Начальная стадия заболевания может проявлять себя парестезиями в области вульвы («легкое покалывание», ощущение «ползающих мурашек»). На более поздних стадиях болезни по мере прогрессирования атрофии и склероза тканей пациентки предъявляют жалобы на упорный, длительный, плохо купируемый, мучительный зуд в области наружных гениталий, который часто беспокоит в ночное время и приводит к нарушениям сна и истощению нервной системы [20, 21, 50, 68, 72].

Женщины могут предъявлять жалобы на диспареунию и вульводинию, которая проявляет себя в виде жжения, сухости, стянутости, болезненности в области вульвы. Достаточно редко при краурозе (САЛ) вульвы можно наблюдать дизурию и нарушение акта дефекации, как правило, это говорит об очень тяжелом течении заболевания [50, 51, 72, 105].

Объективно крауроз (САЛ) вульвы проявляет себя в виде беловатых пятен на воспалительно измененных кожно-слизистых покровах наружных половых

органов, дополненных петехиальными кровоизлияниями вследствие расчесов [3, 45, 61, 77, 102, 104, 169].

Длительное течение крауроза (САЛ) без адекватного лечения может приводить к развитию гипо- и атрофии подлежащих тканей вульвы с уменьшением объема клитора, малых и больших половых губ, формированию синехий и рубцов в области данных анатомических структур. В особенно тяжелых случаях наблюдается склерозирование входа во влагалище [79, 169].

Некоторые авторы выделяют клинические формы крауроза (САЛ) вульвы в зависимости от преобладания того или иного патологического элемента: папулезную, эритематозно-отечную, витилигозную, буллезную, атрофическую и эрозивно-язвенную [27]. Эта классификация, основанная на клинических проявлениях крауроза (САЛ) вульвы, не является официально принятой [8], но может помочь клиницистам в более глубоком понимании данной патологии.

1.3.2 Качество жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы

Крауроз (САЛ) вульвы – это заболевание, о котором «не принято говорить». Большое количество женщин с данной патологией предпочитают скрывать, что имеют те или иные проявления крауроза (САЛ) вульвы потому, что стесняются [191], считают, что зуд и дискомфорт в области промежности – это физиологическая реальность в постменопаузе и «в их возрасте это нормально», некоторые – убеждены в бесперспективности любой терапии, которую им могут предложить. По этим причинам ряд пациенток долгое время (или вообще) не обращаются к врачу или используют малоэффективные, неактуальные методы самолечения [68], в том числе «народные».

При краурозе (САЛ) вульвы значительно страдает качество жизни [109, 162, 172, 208, 214, 241]: женщины становятся менее активны в социальном плане, ограничивают себя в любимых занятиях (спорт, туризм, активный отдых, занятие садоводством и огородничеством), частично или полностью отказываются от

половых контактов. В некоторых случаях течение заболевания настолько тяжелое, что пациентки могут утратить трудоспособность.

На фоне мучительного зуда, болей, дискомфорта, спаечного процесса в области промежности у заболевших женщин происходит истощение нервной системы, портятся отношения с близкими людьми, в частности с супругами, могут возникать депрессивные состояния и неврозы [82, 109]. Согласно исследованию E. Kolitz и соавторов (2021), 21% пациенток с краурозом (САЛ) вульвы имеют коморбидную депрессию или тревогу [168]. Опрос Британской ассоциации дерматологов показал, что каждая пятая женщина с заболеванием вульвы думает о самоубийстве или членовредительстве из-за своего состояния [209]. Эти данные актуализируют вопрос о психологической и психиатрической помощи женщинам с данной патологией.

Еще одной проблемой является недостаточная осведомленность медицинских работников о признаках крауроза (САЛ) вульвы и актуальных методах его терапии. Это может дополнительно снижать качество жизни пациентов с указанной патологией [240].

Несмотря на все усилия врачей-акушеров-гинекологов и врачей-дерматовенерологов, занимающихся проблемой крауроза (САЛ) вульвы, увеличение эффективности лечения данной патологии представляет трудновыполнимую задачу [232].

Было обнаружено, что из всех областей качества жизни у женщин с краурозом (САЛ) вульвы наиболее серьезно страдает сексуальная функция [243]. Вне зависимости от возраста, сексуально активные пациентки сообщают о более редких половых контактах и более низкой удовлетворенности от них, чем здоровые женщины [126, 157, 169, 214, 233]. Фимоз клитора, сужение влагалищного входа, рецидивирующая трещина задней спайки приводят к снижению чувствительности вульвы, диспареунии и вторичной аноргазмии [143, 146, 150, 153, 154, 164, 169, 190]. Невозможность вступать в половую связь заставляет пациенток чувствовать себя неполноценными женщинами и сексуальными партнерами [123, 124]. Эти

нарушения полового функционирования вызывают значительный сексуальный дистресс [126, 136, 161, 169, 233].

Сексуальная дисфункция при краурозе (САЛ) вульвы может стать мотивом и показанием для хирургического лечения [81, 173]. Восстановление нормального соотношения структур вульвы способствует облегчению диспареунии [207] и повышению самооценки женщины. Согласно исследованию М. Brauer и соавторов (2015 г.), пациентки с краурозом (САЛ) вульвы называют три основные причины, по которым они решились на операцию для восстановления возможности полового акта: желание быть «нормальной» женщиной, желание сексуально удовлетворить партнера-мужчину и желание вернуть опыт близости и сексуального наслаждения. Другой причиной для хирургического вмешательства было уменьшение повседневных симптомов крауроза (САЛ) вульвы [124].

Хирургические возможности лечения крауроза (САЛ) вульвы (денервация вульвы – одно- и двухсторонняя резекция срамного нерва [63], вульвэктомия, экономная резекция очагов в пределах здоровых тканей) ограничены выраженной травматичностью перечисленных операций, частыми рисками послеоперационных осложнений и высокой частотой рецидивирования заболевания – от 29 до 58% [70, 73] на фоне неудовлетворительных косметических результатов [73], что в перспективе может негативно сказаться на качестве жизни пациенток. Реконструктивно-пластические операции (разделение спаек вульвы, выведение головки клитора из-под сросшихся листков крайней плоти, пластика отверстий наружного мочеиспускательного канала и входа во влагалище) в целом улучшают качество жизни больных краурозом (САЛ) вульвы за счет того, что имеют высокие функциональные и косметические результаты, но не способны привести к излечиванию пациенток [73, 190].

1.4 Диагностика крауроза (САЛ) вульвы

Диагноз крауроза (САЛ) вульвы обычно ставится на основании учета характерных жалоб и анамнеза в совокупности с визуально выявленными

изменениями кожно-слизистых покровов наружных половых органов [2, 103, 105, 201].

Для наилучшего осмотра очагов и более точного определения распространенности патологического процесса можно использовать простую и расширенную вульвоскопию [112].

Для уточнения диагноза крауроза (САЛ) и исключения сочетанной патологии вульвы, в том числе интраэпителиальной неоплазии или рака, а также в сложных, нетипичных случаях течения заболевания и отсутствии ответа на терапию, проводится биопсия патологического очага с последующим гистологическим исследованием полученного материала [32, 44, 129, 174, 201, 210, 211, 229]. Цитологическое исследование при краурозе (САЛ) вульвы не так информативно, как гистологическое, тем не менее его удобно использовать с целью скрининга злокачественной патологии вульвы [106].

В 1998 году М.А. Fung и Р.Е. Leboit предложили термин «базальный эпидермотропизм», включающий атрофию эпидермиса, утолщение базальной мембраны, сглаживание кожных сосочков и потерю эластических волокон, тем самым дополнив гистологические критерии крауроза (САЛ) вульвы [50].

1.5 Методы лечения крауроза (САЛ) вульвы

Радикальных, излечивающих навсегда, методов лечения крауроза (САЛ) вульвы не существует. Современные возможности терапии заболевания направлены на достижение как можно более длительной ремиссии и предотвращение прогрессирования заболевания, т.е. на уменьшение зуда и боли в области наружных половых органов, предотвращение рубцовых изменений, повышение качества жизни и, возможно, предотвращение злокачественной трансформации крауроза (САЛ) вульвы [25, 26, 43, 169, 199].

Большинство специалистов соглашаются с тем, что терапия крауроза (САЛ) вульвы – это длительный и сложный процесс, при котором нельзя гарантировать, что какой-либо из предложенных пациентке методов приведет к удовлетворяющему ее результату [185]. В связи с этим, лечение данной патологии должно подбираться индивидуально для каждой женщины, с вниманием к

особенностям ее клинического случая и образу жизни. Также терапия крауроза (САЛ) вульвы должна быть комплексной, что подразумевает одновременное использование методов как местного, так и общего действия [50].

Наиболее часто лечение крауроза (САЛ) вульвы начинают с консервативных методов, которые в разной степени позволяют облегчить зуд в области гениталий, обладают противовоспалительными и трофическими эффектами. Еще одной целью консервативной терапии является улучшение психоэмоционального фона пациенток [72].

1.5.1 Топические глюкокортикостероиды

На сегодняшний день суперпотентные топические глюкокортикостероиды III и IV поколений (0,05% мазь клобетазола пропионата и аналоги) являются препаратами первой линии для лечения крауроза (САЛ) вульвы [2, 7, 21, 103, 105, 181, 203]. Их противовоспалительный эффект достигается за счет нормализации тонуса и снижения проницаемости сосудистых стенок, стабилизации клеточных мембран, ингибирующего влияния на синтез медиаторов воспаления. Иммуносупрессивное воздействие глюкокортикоидов на кожу обусловлено их способностью тормозить миграцию лимфоцитов и макрофагов, пролиферацию фибробластов, образование коллагена и митоз клеток эпидермиса.

Лечение топическими кортикостероидами может быстро облегчать зуд вульвы, восстанавливая работоспособность и социальную активность пациенток [88, 99, 100]. Положительный эффект этих препаратов при краурозе (САЛ) вульвы в большой степени отражает вклад иммунных и аутоиммунных нарушений в развитие данного заболевания [50, 132, 166, 194].

Долгосрочная поддерживающая терапия топическими глюкокортикоидами приводит к стабилизации течения заболевания только у 50–60 % пациенток [5]. При этом длительное лечение глюкокортикоидами может приводить к таким побочным эффектам, как замедление репаративных процессов, истончение кожи, формирование стрий, присоединение грибковой инфекции и вторичная надпочечниковая недостаточность, что ограничивает применение данных препаратов у части пациенток [9, 50, 86].

На сегодняшний день в мире не существует единой общепринятой схемы лечения крауроза (САЛ) вульвы топическими стероидами, также имеются значительные различия в подходе к поддерживающей терапии, которая назначается после основного курса терапии [17, 122, 165, 167, 169, 176, 218].

Согласно рекомендациям Британской ассоциации дерматологов, для поддерживающей терапии местные стероиды можно применять при необходимости при рецидивирующих симптомах [111, 176]. Европейские рекомендации предлагают поддерживающую терапию в виде аппликаций мазей с глюкокортикоидами по индивидуальной схеме от 1–2 раз в месяц до 1-2 раз в неделю [165, 169, 218]. До 64% врачей-акушеров-гинекологов признает необходимым проведение поддерживающей терапии у всех пациентов [218].

Поддерживающая терапия крауроза (САЛ) с использованием клобетазола пропионата может предотвращать формирование связанных с заболеванием рубцов и злокачественных новообразований вульвы [99, 100, 169]. По мнению А. Lee и его соавторов (2015), долгосрочное поддерживающее лечение местными кортикостероидами снижает риск злокачественной трансформации и рубцевания вульвы [174].

Как бы то ни было, терапия кортикостероидами направлена только на сдерживание патологического процесса в фазе ремиссии и не приводит к полному излечиванию крауроза (САЛ) вульвы [1, 3, 21, 35, 57, 80, 85].

1.5.2 Ингибиторы кальциневрина

В качестве альтернативы кортикостероидам для лечения крауроза (САЛ) вульвы используют топические ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус) [3, 37, 105]. Данные препараты относятся к нестероидным средствам с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами. Действие ингибиторов кальциневрина основано на том, что они блокируют высвобождение воспалительных цитокинов из Т-лимфоцитов [114, 145].

Потенциальным преимуществом этих лекарств является то, что они не подавляют синтез коллагена, поэтому не вызывают атрофию кожи, что может быть особенно актуально для лечения крауроза у девочек [125]. Однако клобетазол

превосходит ингибиторы кальцневрина по своей способности уменьшать воспалительную реакцию в пораженных тканях [149]. Длительное применение ингибиторов кальцневрина вследствие выраженного снижения местного иммунитета является фактором риска развития карциномы [48]. В связи с этим ингибиторы кальцневрина считаются препаратами второй линии для лечения крауроза (САЛ) вульвы [37].

1.5.3 Половые стероиды

Поскольку крауроз (САЛ) поражает гормонально-зависимые ткани, терапия половыми стероидами долгое время занимала лидирующие позиции в лечении данной патологии. С этой целью использовались препараты эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Но эффективность изолированного применения половых стероидов при данной патологии невелика и варьирует в пределах 21-35% [50].

Наиболее часто для лечения крауроза (САЛ) вульвы выбираются эстрогены, особенно для женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Топические эстрогены в комплексной терапии крауроза (САЛ) вульвы могут быть полезны при таких проявлениях гипоестрогении, как атрофия слизистых репродуктивных органов, дизурия и диспареуния [50, 63, 72, 127, 155].

Дополнительным позитивным моментом применения данных препаратов является возможное восстановление нормальных рН и микрофлоры влагалища, что снижает риски инфекционно-воспалительных процессов нижнего отдела генитального тракта у данной категории женщин [27]. Тем не менее, недостаточная эффективность местных эстрогенсодержащих препаратов ограничивает их применение при краурозе (САЛ) вульвы. Следует учесть возможность развития дистрофических и атрофических процессов при данном заболевании при нормальном уровне эстрогенов и достаточном количестве активных эстрогеновых рецепторов в кожно-слизистых покровах вульвы [50, 63, 72, 155].

Андрогены используются в лечении крауроза (САЛ) вульвы с 1945 года, когда В.L. Cinberg впервые клинически оценил эффективность топического применения тестостерона у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы.

Позднее возможность применения андрогенов при краурозе (САЛ) вульвы была теоретически обоснована E.G. Friedrich, который выявил снижение уровня дигидротестостерона в крови пациенток с данной патологией, и отметил, что после применения 2% тестостерона пропионата изучаемый параметр повышался [76].

На сегодняшний день научные сообщения об эффективности андрогенов в лечении пациенток с краурозом (САЛ) вульвы достаточно противоречивы. Некоторые исследования приводят данные об уменьшении симптоматики, визуальных и гистологических изменений, характерных для крауроза (САЛ) вульвы, на фоне использования мазей с тестостероном [115]. Согласно другим данным, применение андрогенов у пациенток с данной патологией не обладает преимуществами по сравнению с плацебо [17, 50].

Необходимо также учитывать тот факт, что лечение крауроза (САЛ) вульвы в Российской Федерации не входит в перечень показаний для применения андрогенов.

Препараты прогестерона при краурозе (САЛ) вульвы применялись либо в паре с эстрогенами для протективного влияния на эндометрий, либо самостоятельно – для достижения противозудного эффекта на тканях наружных половых органов. К сожалению, при проведении контролируемых исследований терапия препаратами прогестерона (как и препаратами тестостерона) не зарекомендовала себя как эффективный метод лечения крауроза (САЛ) вульвы [27] и в настоящее время имеет лишь историческое значение.

1.5.4 Эмоленты

Эмоленты (от англ. Emollient – смягчающий) – это смягчающие и увлажняющие средства, которые являются важными вспомогательными компонентами комплексной терапии крауроза (САЛ) вульвы [35]. Эмоленты увлажняют кожно-слизистые покровы вульвы, усиливают их барьерную функцию и уменьшают местное воспаление [5, 27, 35, 99, 100, 104, 221].

Увлажняющие средства могут быть растительными (натуральные масла – например, персиковое, оливковое), химическими (парафин, вазелин и мази на его

основе) и синтетическими (производятся в промышленных условиях – синтетические масла, циклометиконы, диметиконы).

Несмотря на то, что практически каждая пациентка с краурозом (САЛ) вульвы использует эмоленты, данные средства лишь облегчают симптомы, никогда не приводя к излечиванию заболевания.

1.5.5 Обогащенная тромбоцитами плазма

Терапия обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP-терапия, от англ. «Platelet Rich Plasma» — плазма, обогащенная тромбоцитами) способствует процессу регенерации тканей [35], стимулируя высвобождение цитокинов и факторов роста, что в свою очередь усиливает пролиферацию мезенхимальных клеток и синтез внеклеточного матрикса [30, 80, 83, 163, 170].

Существует несколько исследований, в которых изучалось использование PRP-терапии у пациенток с подтвержденным биопсией краурозом (САЛ) вульвы [144, 152, 170, 203, 227]. Все эти исследования проводились на выборках небольшого размера (12-30 пациентов) и показали противоречивые результаты: от эффективности в 100% [130] до минимального эффекта или его отсутствия в отношении зуда и жжения в области вульвы [152]. Поэтому PRP-терапия не является оптимальным методом лечения крауроза (САЛ) вульвы из-за малого числа наблюдений и неоднозначных результатов оценки клинической эффективности [130, 152, 169].

Учитывая небольшое количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и неудовлетворительные результаты завершенных научных изысканий, PRP-терапия не может быть широко рекомендована для лечения крауроза (САЛ) вульвы в настоящее время.

1.5.6 Аллогенные биоматериалы

Стимуляция регенерации посредством введения биогенных материалов является одним из перспективных направлений в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний вульвы. Биогенные материалы вводятся в измененные патологическим процессом ткани и, постепенно подвергаясь резорбции, замещаются новой здоровой тканью [194, 228].

На сегодняшний день существует ограниченное количество работ, освещающих результаты лечения крауроза (САЛ) вульвы с применением аллогенных биоматериалов, все они демонстрируют хорошую эффективность данного лечебного метода. Необходимо учитывать, что завершённые исследования по данной теме проводились на малых выборках и характеризуются небольшим периодом наблюдения за пациентами.

В России для лечения дистрофических заболеваний вульвы наиболее часто используется отечественная разработка «Alloplant® стимулятор регенерации».

Лечение крауроза (САЛ) вульвы с применением «Alloplant® стимулятор регенерации» продемонстрировало эффективность в 96% относительно исчезновения зуда наружных половых органов и вульводинии, 74,3% – относительно улучшения симптомов дизурии и диспареунии. Через 3 месяца после введения биоматериала у 47% женщин отмечалось уменьшение площади патологических очагов, в 87% цитогамм зафиксировано снижение интенсивности проявлений гиперкератоза [72, 74].

Несмотря на многообещающие результаты научных работ, посвящённых применению аллогенных биоматериалов при краурозе (САЛ) вульвы, вопрос использования этого метода при данной патологии требует дальнейшего изучения и проведения исследований с большими выборками пациенток [194, 228].

1.5.7 Хирургические методы

Отношение к хирургическому лечению крауроза (САЛ) вульвы в мировом медицинском сообществе очень неоднозначное [55]. Применявшиеся в прошлом методы, такие как спиртоновокаиновая блокада, паравульварная медикаментозная денервация, регионарное введение кислорода в ткани наружных половых органов, диатермотомия периферических нервных окончаний, паравульварная диатермоденервация, в наши дни практически не обсуждаются. Перечисленные манипуляции характеризуются низкой эффективностью, высокой частотой рецидивов, неудовлетворительными косметическими результатами и многочисленными осложнениями, в том числе развитием некрозов, нагноений, очагов склероза в подкожной жировой клетчатке, дегенеративными изменениями в

нервах, которые приносят пациентам не меньше страданий, чем сам крауроз (САЛ) вульвы [50, 63].

В настоящее время оперативное удаление очагов крауроза (САЛ) вульвы в объеме от экономных резекций до вульвэктомии используется редко. Экономные резекции ассоциированы с высокой частотой рецидивов (до 57,9%) [70], а вульвэктомия характеризуется большим количеством ранних и отсроченных послеоперационных осложнений. Эти операции травматичны, приводят к образованию грубых рубцов и стенозов, а также имеют неудовлетворительные косметические результаты.

В хирургическом лечении крауроза (САЛ) вульвы сделаны попытки использования всех видов энергии (лазер, ультразвук, радиоволна и др.). При этом очень важными являются и не только разновидность преформированного физического фактора, но и характеристики его применения. Так, если высокоинтенсивная лазерная деструкция очагов крауроза (САЛ) приводит к неудовлетворительным результатам и ассоциирован с частыми рецидивами (до 62% случаев в течение первого года после операции), то низкоинтенсивная лазерная терапия нашла прочное место в лечении указанной патологии [76].

В сравнении с лазерной, радиоволновая хирургия имеет при краурозе (САЛ) вульвы ряд преимуществ. Метод характеризуется минимальной зоной бокового коагуляционного некроза, что определяет хороший косметический эффект и отсутствие рубцовых деформаций и стенозов после операции. Но и этот метод ассоциирован с высокой частотой рецидива заболевания, равного 26% [76].

Хирургические методы (лазерные и ножевые) незаменимы в случае развития грубых рубцовых изменений вульвы для восстановления нормального взаимоотношения анатомического структур наружных половых органов (ликвидация фимоза головки клитора, стеноза входа во влагалище, разделения синехий половых губ и т.д.) [50, 133, 153, 154].

Консервативное лечение стеноза влагалищного входа включает применение топических кортикостероидов и мануальную дилатацию вагинальными расширителями. В случае отсутствия должного эффекта рекомендуется

выполнение поверхностной перинеопластики с использованием части влагалищной стенки [143, 150, 164, 212].

Любое хирургическое вмешательство женщинам с краурозом (САЛ) вульвы должно выполняться опытным хирургом, который знаком с этим заболеванием и характерными для него потенциальными осложнениями операции.

1.5.8 Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU, от англ. High Intensity Focused Ultrasound) проникает в ткани на глубину 3-5 мм без повреждения кожи и слизистых и стимулирует процессы пролиферации клеток, синтеза белка, восстановление микроциркуляции и иннервации, тем самым ускоряя реконструкцию пораженной области. Метод позволяет получить пролонгированный терапевтический эффект, который будет нарастать в течение нескольких месяцев, что происходит за счет постепенного синтеза новых коллагеновых и эластиновых волокон, запущенного воздействием ультразвуковой энергии [80, 213]. Несмотря на высокую эффективность в долгосрочном прогнозе, метод сопровождается появлением ожогов и волдырей на коже у каждой десятой пациентки [213, 224, 244, 248]. Для дальнейшего изучения данного метода и его принятия в рутинную практику акушеров-гинекологов необходимы дальнейшие исследования и накопление клинического материала.

1.5.9 Фракционный фототермолиз CO₂-лазером

Фракционный фототермолиз CO₂-лазером продемонстрировал положительные результаты в коррекции атрофических изменений влагалища и был предложен для лечения крауроза (САЛ) вульвы [35, 117, 189, 215, 216]. CO₂-лазер обеспечивает поверхностный микроабляционный эффект в мягких тканях, при этом луч лазера воздействует на обрабатываемую область в импульсном режиме, что позволяет уберечь ткани от возможных повреждений вследствие перегрева [174].

Поскольку фракционный фототермолиз CO₂-лазером – это новый вид лечения крауроза (САЛ) вульвы, метод не может быть рекомендован в качестве основного лечения заболевания до тех пор, пока не будут получены объективные

данные из методологически надежных исследований [1, 27, 197, 226]. Тем не менее, использование CO₂-лазера для лечения крауроза (САЛ) вульвы представляется достаточно перспективным при условии хорошо проведенных клинических испытаний [2, 3, 35, 75, 169, 205, 230].

1.5.10 Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ)

Начало использования лазерной техники в гинекологии в 60-х годах XX века положило начало физиотерапевтическому лечению крауроза вульвы (САЛ) вульвы [96], которое, к сожалению, не принесло удовлетворяющих пациентку и врача результатов. Эффект указанной терапии всегда был временным и характеризовался очень высокой частотой рецидивов.

Однако этот метод терапии ценится клиницистами и пациентками и до настоящего времени широко применяется в отечественной гинекологической практике. В ходе лазерного воздействия в облучаемых тканях улучшаются клеточный метаболизм и микроциркуляция, активизируются процессы пролиферации, нормализуются гормональные и медиаторные взаимодействия. Это обуславливает анальгезирующий (противозудный), трофический, заживляющий, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты НИЛИ [51].

Использование низкоинтенсивной лазерной терапии для лечения крауроза (САЛ) вульвы предусматривает курс из 10 сеансов, нередко проводимых одновременно с местной терапией и приемом витаминов [89]. Физиотерапевтическое лечение с использованием низкоинтенсивного лазера при краурозе (САЛ) вульвы рекомендуется проходить 1 раз в 6 месяцев, это соотносится с максимальной продолжительностью ремиссии заболевания на фоне применения данного метода.

Процедура НИЛИ может проводиться с использованием разных оптических диапазонов излучения (красного, инфракрасного, синего, зеленого), режимов работы (импульсного или непрерывного), длины волны (от 0,45 до 1,3 мкм) и мощности (от 5 мВт до 80 Вт). Продолжительность процедуры определяется индивидуально в зависимости от площади поражения [89].

Для повышения эффективности лечения крауроза (САЛ) вульвы предложен метод сочетанного лазерного и ультразвукового воздействия на пораженные ткани вульвы [72]. Но сочетанное использование нескольких преформированных физических факторов существенно не увеличило эффективность терапии - частота рецидивов заболевания после окончания терапии составляет от 12 до 39% [96, 228].

1.5.11 Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) считается одним из наиболее эффективных современных методов лечения крауроза (САЛ) вульвы, особенно при тяжелом течении заболевания [37, 78, 80, 83, 85, 94, 107, 119, 139, 204]. В России данный высокотехнологичный метод известен более двадцати лет [17]. За это время ФДТ прочно зарекомендовала себя в терапии поражений кожи и слизистых оболочек [11, 24, 36, 37, 47, 52, 59, 64, 66, 91, 93, 104, 108, 113, 118, 148, 204].

Эффект ФДТ является результатом взаимодействия трех нетоксичных компонентов – фотосенсибилизатора, света и кислорода [36, 53, 90, 97, 225]. Фотосенсибилизатор – это вещество, благодаря которому биологические ткани подвергаются фотосенсибилизации (увеличению чувствительности к световому воздействию). Указанные препараты избирательно накапливаются в патологических клетках, но не задерживаются в находящихся рядом здоровых тканях [206]. Далее с помощью лазерной установки производится однократное облучение очагов, накопивших фотосенсибилизатор, световым излучением определенной длины волны в зависимости от физико-химических характеристик выбранного фотосенсибилизатора. Молекулы фотосенсибилизатора инициируют превращение кислорода, содержащегося в тканях и кровотоке, в активную синглетную форму и высокоактивные кислородсодержащие радикалы, которые вызывают цитотоксический эффект, некроз или апоптоз патологических клеток [4, 94, 196, 204], а также повреждение сосудистой сети патологического очага.

Лечение ассоциировано с малой инвазивностью и обычно хорошо переносится пациентами [4, 118, 119, 178, 247] благодаря низкой токсичности используемых препаратов. Процедура ФДТ технически проста, не требует анестезиологического пособия, может быть рекомендована пожилым и

соматически отягощенным пациенткам [36, 95]. В случае развития рецидива заболевания сеансы ФДТ могут проводиться повторно и многократно без ограничений [85, 247].

ФДТ дает очень хороший косметический эффект [104, 119, 182], поскольку позволяет воздействовать на очаг поражения любой площади без повреждения соседних тканей. Это имеет большое значение для восстановления эстетичного вида наружных половых органов [202].

Преимущества применения ФДТ [27, 96]:

- бесконтактность и отсутствие инфекционного риска;
- отсутствие неприятных ощущений во время процедуры;
- отсутствие рубцовой деформации тканей после лечения;
- проведение лечения в условиях дневного стационара с коротким периодом наблюдения после процедуры;
- быстрое восстановление работоспособности пациента.

Использование ФДТ в гинекологии позволило проводить радикальное и одновременно органосохраняющее лечение заболеваний вульвы [92, 104, 118]. В отличие от других способов лечения крауроза (САЛ) вульвы, метод характеризуется высокой избирательностью действия только на пораженные ткани [94, 95, 97, 98], благодаря чему при его применении практически отсутствует риск возникновения тяжелых местных и системных осложнений [4, 52, 118]. В исследовании А. Maździarz (2019) доказано отсутствие негативного влияния ФДТ на фертильность [183].

ФДТ ассоциирована с малыми рисками осложнений [4], наиболее вероятными из которых являются аллергическая реакция на фотосенсибилизатор, умеренные боль, отек и гиперемия в зоне облучения, явления общей фототоксичности (проявляются после лечебного сеанса при несоблюдении врачебных рекомендаций) [52, 171]. Болевые реакции, связанные с ФДТ, хорошо купируются нестероидными противовоспалительными препаратами [92]. Для профилактики общей фототоксичности после ФДТ пациенток информируют о

необходимости соблюдения светового режима и рекомендуют антиоксидантные средства [52].

Большим преимуществом ФДТ является отсутствие необходимости проведения длительного курсового лечения. В ряде случаев полное исчезновение патологического очага возможно уже после однократного сеанса ФДТ, при этом окружающие здоровые ткани останутся интактными [36, 92].

При проведении однократного сеанса ФДТ у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы полная клиническая ремиссия может достигать до 91%. При рецидиве заболевания также может потребоваться только однократное воздействие [92]. При серийном использовании фотодинамического воздействия (до 10 еженедельных процедур) эффективность метода составляет 90 процентов и более [85, 139, 171, 182, 192, 193, 195, 219].

В систематическом обзоре [206] опубликованы данные применения ФДТ у 337 женщин, страдающих краурозом (САЛ) вульвы. Единодушно признавая высокую клиническую эффективность ФДТ при краурозе (САЛ) вульвы, цитируемые источники неоднозначно представляют результаты гистологического исследования тканей вульвы после применения ФДТ. Тем не менее, данный метод лечения позволил добиться длительной ремиссии заболевания в случаях отсутствия должного эффекта от использования топических стероидов, ингибиторов кальциневрина и эстрогенов [171, 223, 246].

Согласно некоторым исследованиям, ФДТ оказывает более выраженное лечебное действие при краурозе (САЛ) вульвы, чем топические глюкокортикостероиды [219]. В работе L. Shi и соавторов (2016) проводилась сравнительная оценка эффективности ФДТ и клобетазола пропионата. Было выявлено, что ФДТ оказала лучшее влияние на визуальные изменения вульвы и выраженность субъективных симптомов у пациенток [219].

Существует мнение, что ФДТ также имеет иммуномодулирующие свойства, поэтому применение этого метода лечения оправдано с позиций аутоиммунной теории развития крауроза (САЛ) вульвы. Исследование A. Olejek и соавторов

(2017), свидетельствует о том, что ФДТ может влиять на иммунный статус пациенток в краурозом (САЛ) вульвы в долгосрочной перспективе [192].

Тем не менее, современные знания о ФДТ достаточно ограничены, поэтому необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациенток, чтобы выяснить реальную эффективность ФДТ и определить оптимальную схему лечения данным методом [206].

ФДТ реализует свой лечебный потенциал через окислительное повреждение патологически измененных клеток [113, 247]. Достижение терапевтического эффекта ФДТ за счет активации окислительного стресса было продемонстрировано в ряде научных работ [142, 242]. Динамика содержания прооксидантов и антиоксидантов в тканях и сыворотке крови пациентов позволяет судить об эффективности процедуры ФДТ. Однако на сегодняшний день нет данных о влиянии различных режимов ФДТ (количества, частоты и длительности процедур в курсе терапии) на показатели активности антиоксидантной и прооксидантной систем. Более того, доказано, что длительно сохраняющееся окислительное повреждение ДНК является наиболее важным фактором для прогрессирования крауроза и его злокачественной трансформации [177, 200, 217, 245]. Это подчеркивает важность управления локальным оксидантным разрушением тканей на фоне фотодинамической терапии и выборе минимального количества сеансов ФДТ без потери клинической эффективности.

Считается, что усиление окислительного повреждения клеток при ФДТ улучшит эффективность данного вида лечения [179], с этой целью ведется разработка оптимальных схем облучения патологических очагов, изыскание новых фотосенсибилизаторов, способствующих выработке большего количества активных форм кислорода, рассматривается возможность дополнительного введения пациентам веществ, потенцирующих активность фотосенсибилизатора при воздействии световой волны. Несмотря на разнообразие научных работ по этой теме, данные о сравнении эффективности применения различных фотосенсибилизаторов и схем светолечения на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем организма представляются спорными [113].

В ряде работ доказано, что улучшение исходов после ФДТ связано с усилением продукции эндогенных антиоксидантов марганцевой Супероксиддесмутаза (MnСОД) [134, 140] и глутатиона [131, 186, 187]. Поэтому дополнительное назначение экзогенных антиоксидантов после усиления прооксидантного потенциала в результате проведения ФДТ может увеличивать эффективность метода лечения.

1.5.12 Перспектива использования антиоксидантов при краурозе (САЛ) вульвы

Кожа обладает собственной обширной эндогенной антиоксидантной системой, в том числе ферментативными антиоксидантами, такими как глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза и каталаза. Наряду с перечисленными веществами в коже функционируют неферментативные антиоксиданты, включая ретинол (витамин А), аскорбиновую кислоту (витамин С), альфа-токоферол (витамин Е), глутатион, убихинон, мочевую кислоту, меланин, каротиноиды (бета-каротин, лютеин, зеаксантин и альфа-каротин), флавоноиды, коэнзим Q10, альфа-липоевую кислоту, селен, пируват и другие [198].

Экзогенные антиоксиданты содержатся в продуктах питания - зеленом чае, кофе сорта арабика, экстракте виноградных косточек, гранате, сое, прополисе и многих других [220].

На сегодняшний день фармацевтическая промышленность предлагает широкий выбор лекарственных средств и БАДов с заявляемой антиоксидантной активностью.

Антиоксидантные препараты для перорального или местного применения могут служить действенными и доступными средствами против повреждения клеток кожно-слизистых покровов вульвы свободными радикалами и, исходя из механизма их действия, способны в большей или меньшей степени нивелировать окислительное повреждение ДНК [116, 177, 200, 217, 245].

Существует много сообщений об эффективной терапии кожных заболеваний антиоксидантами, а также о том, что ряд традиционных препаратов, используемых

для лечения дерматозов, обладают антиоксидантной активностью [198]. Но только очень небольшое количество работ [121, 235] посвящены исследованиям эффективности антиоксидантной терапии крауроза (САЛ) вульвы. В этих работах отмечается, что положительный эффект в лечении заболевания был достигнут при применении оливкового масла, экстрактов сои и авокадо, витамина Е.

Ориентируясь на эти скромные данные, можно полагать, что медикаментозное управление интенсивностью процессов окислительного стресса может быть перспективным направлением в терапии крауроза (САЛ) вульвы. Ожидается, что, дополняя другие методы лечения, антиоксиданты смогут поддерживать и усиливать их эффективность, пролонгируя продолжительность ремиссии у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы [200].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

В настоящем исследовании приняли участие 90 женщин, проходивших обследование и лечение по поводу крауроза (САЛ) вульвы в гинекологическом отделении ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск) и «Центре перинатального здоровья» (г. Томск) в период с 2019 по 2024 гг.

Критериями включения в исследование стали:

1. Наличие у пациентки, находящейся в периоде постменопаузы продолжительностью более 5 лет, характерных для крауроза (САЛ) вульвы патологических изменений атрофического, гипертрофического или язвенного характера в области наружных половых органов;
2. Исключение посредством патолого-анатомического исследования наличия рака вульвы и вульварной интраэпителиальной неоплазии;
3. Отрицательный ВПЧ-статус;
4. Завершение первой линии терапии крауроза (САЛ) вульвы топическими глюкокортикоидными препаратами средней или высокой активности при сохранении/возобновлении зуда вульвы;

5. Отсутствие декомпенсированной соматической патологии и острых воспалительных заболеваний на момент исследования, а также гинекологической патологии, требующей хирургического лечения;
6. Готовность пациентки участвовать в исследовании, оформление ею информированного добровольного согласия.

Критериями исключения из исследования стали:

1. Проведение первого этапа лечения крауроза (САЛ) вульвы топическими глюкокортикостероидами или местной менопаузальной гормональной терапии на момент начала исследования;
2. Наличие рака вульвы и/или вульварной интраэпителиальной неоплазии;
3. Положительный ВПЧ-статус;
4. Наличие противопоказаний для применения лазеротерапии, фотодинамической терапии, приема Этилметилгидроксипиридина сукцината;
5. Наличие острых воспалительных заболеваний половых путей;
6. Отказ пациентки от участия в исследовании.

В перечень противопоказаний для проведения ФДТ у участниц исследования входили повышенная чувствительность к фотосенсибилизатору Радахлорин, высокая фоточувствительность кожи, в том числе при порфирии, декомпенсированная патология печени и почек.

НИЛТ была противопоказана при тяжелой экстрагенитальной патологии, нарушении мозгового кровообращения II степени, злокачественных новообразованиях, доброкачественных образованиях со склонностью к прогрессированию, заболеваниях нервной системы с резко повышенной возбудимостью, лихорадкой неясной этиологии, заболеваниях системы кроветворения, психических заболеваниях в стадии обострения, высокой фоточувствительности (фотодерматитах и фотодерматозах, порфириновой болезни, дискоидной и системной красной волчанке) [89].

Все пациентки, включенные в исследование, были рандомизированы методом генерации случайных чисел на три группы:

группа 1 (n=30) – пациентки, получавшие лечение крауроза (САЛ) вульвы по схеме: однократный сеанс фотодинамической терапии, дополненный 30-дневным курсом приема антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината (по 125 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца), который начинался через 7 дней после проведения ФДТ;

группа 2 (n=30) – пациентки, которым с целью лечения крауроза (САЛ) вульвы проводился однократный сеанс фотодинамической терапии;

группа 3 (n=30) – пациентки, получавшие курс физиолечения крауроза (САЛ) вульвы в объеме 10 сеансов низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) на область наружных половых органов.

2.2 Дизайн исследования

Данное клиническое исследование является проспективным рандомизированным.

На начальном этапе, с учетом критериев включения и исключения, выполнялся отбор пациенток для участия в исследовании. С женщинами проводилась разъяснительная беседа, включавшая информацию о порядке и условиях проведения исследования, возможных рисках и осложнениях. Со всеми пациентками, включенными в данную работу, по итогам беседы были оформлены добровольные информированные согласия на участие в исследовании и на медицинское вмешательство.

Методы исследования:

1. Общеклинические и специальные акушерско-гинекологические:

- клинико-anamnestические (изучение репродуктивного и гинекологического анамнеза, оценка степени выраженности зуда генитальной зоны по визуально-аналоговой шкале (ВАШ));
- базовый спектр стационарного обследования при гинекологической патологии - объективный общий и специальный осмотр, определенный Приказом Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по

профилю "акушерство и гинекология"», дополненный вычислением индексов LS-S (Lichen Sclerosus-Square, характеризует площадь поражения вульвы краурозом) и LS-A (Lichen Sclerosus-Activity, характеризует степень выраженности клинических проявлений крауроза) [32, 38], а также индексом вагинального здоровья (Bachmann G., 1995);

- простая и расширенная вульвоскопия (кольпоскоп Leisegang, Германия);
- простая и расширенная кольпоскопия (кольпоскоп Leisegang, Германия);
- консультация врача-терапевта.

2. Лабораторные и инструментальные исследования:

- общеклинические лабораторные методы (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение антител к *Treponema pallidum*, вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностному антигену вируса гепатита В (HbsAg), вирусу гепатита С (HCV));
- определение уровней маркеров окислительного стресса в крови (иммуноферментный анализатор BioTek, США): малондиальдегида (ELISA Kit for Malondialdehyde, Cloud-Clone Corp., США), 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (ELISA Kit for 8-Hydroxydeoxyguanosine, Cloud-Clone Corp., США), супероксиддесмутаза (SOD) (ELISA Kit for Superoxide Dismutase, Cloud-Clone Corp., США).

3. Методы функциональной диагностики:

- Ультразвуковое трансвагинальное сканирование органов малого таза по стандартной методике на аппаратах Philips (США) и Mindray (КНР) с использованием конвексного датчика частотой 5 МГц;
- ЭКГ.

4. *Анкетные методы исследования качества жизни* – SF-36 (Short form-36 Health Status Survey, Краткая форма оценки здоровья, автор John E. Ware, российская версия опросника валидизирована Межнациональным Центром исследования качества жизни, Санкт-Петербург, 1998 г); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, авторы A.S. Zigmond и R.P. Snaith, 1983 г).
5. *Статистические методы* – методы статистического анализа с использованием стандартной программы Statistica 8,0 (StatSoft, USA).

Пациенткам первой и второй групп проводился однократный сеанс ФДТ на область патологического очага на вульве. Световое воздействие на области поражения оказывалось в импульсном режиме, длиной волны 662 нм, мощностью 2 Вт, плотностью энергии 200 Дж/ см². Продолжительность сеанса составляла от 15 до 40 минут (в зависимости от площади патологических изменений на наружных половых органах). Через 7 дней после сеанса ФДТ женщины первой группы начинали курс приема антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 30 дней.

Во второй группе пациенткам проводился однократный сеанс ФДТ на область патологического очага на вульве.

В третьей группе пациентки проходили курс из 10 сеансов НИЛТ на область наружных половых органов. В ходе процедуры применялось импульсное инфракрасное излучение с длиной волны 0,89 мкм, мощностью 10-12 Вт, частотой 1500-3000 Гц. Время экспозиции НИЛИ составляло 5 минут [89].

Осмотр пациенток и определение уровней маркеров окислительного стресса в крови в динамике проводили через 7 дней после сеанса ФДТ в первой и второй группах и сразу по окончании курса лазеротерапии в третьей группе. Временная разница в точках контроля между группами, где проводили ФДТ и НИЛТ, обусловлена тем, что при ФДТ с Радахлорином следовые количества препарата могут определяться в коже до 6 суток после его применения, потенцируя фототоксическую реакцию и усиливая окислительные процессы. В связи с этим

контрольный осмотр пациенток и забор крови на определение маркеров окислительного стресса выполнялись после полного выведения Радахлорина из организма.

Оценка эффективности проведенного лечения проводилась в течение одного года после окончания терапии. Контрольные визиты осуществлялись через 1, 6 и 12 месяцев после пройденного лечения. Во время контрольных визитов проводились оценка жалоб пациенток, заполнение ими анкет по оценке качества жизни (SF-36) и наличию признаков тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), общесоматический и гинекологический осмотры, простая и расширенная вульвоскопия, определение уровней маркеров окислительного стресса в крови.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Сбор жалоб и анамнеза

При сборе жалоб отмечали наличие у пациенток зуда, жжения, стянутости, дискомфорта в области гениталий, выделений из половых путей, нарушения актов мочеиспускания и дефекации, влияние этих жалоб на качество сна, настроение, физическую, социальную и сексуальную активность женщин.

Степень выраженности зуда определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы (от 0 до 10 баллов) [152], где отсутствие зуда – 0 баллов, слабый зуд – 1-3 балла, умеренный – 4-7 баллов, выраженный – 8-10 баллов.

При сборе анамнеза учитывали время возникновения у пациентки указанных жалоб, их динамику, пройденное женщиной ранее обследование и лечение. Обращалось внимание на условия жизни и труда пациенток, наличие у них вредных привычек, соматической патологии, травм и операций, переносимость лекарственных средств.

Гинекологический анамнез содержал информацию о менструальной функции женщины в прошлом, продолжительности постменопаузы, наличие в течение жизни беременностей и их исходов, гинекологических заболеваний.

2.3.2 Методы оценки соматического статуса пациенток

Оценка соматического статуса пациенток проводилась для исключения у женщин противопоказаний к методам лечения крауроза (САЛ) вульвы, использованным в ходе данного исследования, и для динамического наблюдения за состоянием пациенток во время лечения и после него.

В ходе каждого визита у пациенток спрашивали наличие жалоб со стороны всех органов и систем, а также проводили общеклинический осмотр.

Общеклинический осмотр включал оценку общего состояния пациенток, определение их индекса массы тела по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение частоты пульса, величины артериального давления, частоты дыхательных движений, осмотр и пальпацию молочных желез, живота, определение наличия отеков.

Всем пациенткам перед началом лечения проводились общеклиническое лабораторное обследование и консультация врача-терапевта для исключения возможных противопоказаний для проведения лечения преформированными физическими факторами.

На данном этапе оценивались актуальные результаты проведенных в течение последних 12 месяцев флюорографического/рентгенологического исследования органов грудной клетки, маммографии, проводилось электрокардиографическое исследование.

2.3.3 Методы оценки состояния органов репродуктивной системы и течения крауроза (САЛ) вульвы у пациенток

2.3.3.1 Гинекологическое обследование

Стандартное гинекологическое обследование проводилось при каждом визите пациенток и состояло из осмотра и пальпации наружных половых органов, определения количества, площади, цвета, консистенции патологических очагов на вульве и промежности, наличие сращений, расчесов, признаков воспаления в данной области, оценки состояния слизистой влагалища и шейки матки.

Для оценки площади поражения вульвы краурозом (САЛ) использовался LS-S-индекс (Lichen Sclerosus-Square) [33]: вся область вульвы делилась на 4 квадранта, после чего условно выделялось 10 зон: 4 области малых половых губ (верхние левая и правая, нижние левая и правая), 4 области больших половых губ

(верхние левая и правая, нижние левая и правая), область клитора и перианальная область. Поражение каждой из этих зон соответствовало 1 баллу. Суммарная оценка площади поражения составляла от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие очагов САЛ на вульве, 10 – вся вульва и перианальная область поражены САЛ.

Степень выраженности клинических проявлений крауроза (САЛ) вульвы, в том числе в динамике на фоне лечения, оценивали согласно индексу активности кожного процесса LS-A (Lichen Sclerosus-Activity) [33] по критериям: эритема, отек, уплотнение кожи, белый цвет очагов, гиперкератоз, атрофия, пузыри, пурпура/экхимозы, эрозии, трещины. Каждый из перечисленных признаков оценивался по степени выраженности от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – выражен незначительно, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – признак выражен значительно. Суммарная оценка индекса LS-A составляет от 0 до 30 баллов.

2.3.3.2 Простая и расширенная вульвоскопия

Простая и расширенная вульвоскопии проводились всем пациенткам перед началом лечения, затем – через 1, 6 и 12 месяцев после сеанса ФДТ в первой и во второй группах, и в те же контрольные точки после прохождения курса лазеротерапии в третьей группе.

Для расширенной вульвоскопии кожно-слизистые покровы вульвы последовательно обрабатывали в 3-% раствором уксусной кислоты и раствором Люголя.

Простая и расширенная вульвоскопия проводилась при увеличении в 7,5, 15 и 30 раз, в том числе с применением зеленого фильтра. В ходе осмотра оценивали характер, цвет, рельеф, границы очагов крауроза (САЛ), наличие патологических сосудов и других вульвоскопических признаков в области вульвы и промежности.

2.3.3.3 Простая и расширенная кольпоскопия

Простая и расширенная кольпоскопия проводились пациенткам однократно перед началом лечения.

Простая и расширенная кольпоскопия проводилась при увеличении в 7,5, 15 и 30 раз, в том числе с применением зеленого фильтра. В ходе осмотра особое

внимание обращалось на состояние эпителиев экто- и эндоцервикса, зоны их стыка, характера сосудистого рисунка, появление ацетобелого и йоднегативного эпителиев.

2.3.3.4 Индекс вагинального здоровья

Оценка индекса вагинального здоровья проводилась по методике Bachmann G. (1995). При этом оценивались как клинические признаки состояния слизистой влагалища (наличие и характер выделений, степень увлажненности вагинальной стенки и её растяжимость, наличие экхимозов), так и водородный показатель pH, определенный методом кислотно-основных индикаторов. При общей сумме баллов, равной 21–25, состояние эпителия влагалища оценивалось как нормальное, при 16–20 – диагностировалась незначительная вульвовагинальная атрофия, а при 15 и менее – выраженная.

2.3.3.5 УЗИ гениталий

В ходе исследования УЗИ гениталий проводилось однократно перед началом лечения. Целью проводимого УЗИ гениталий было исключение сочетанной гинекологической патологии, требующей хирургического лечения, и опухолей органов репродуктивной системы.

Ультразвуковые исследования проводились трансвагинальным методом сканирования при помощи микроконвексных датчиков с частотой 5 МГц. На основании полученных в ходе УЗИ данных (размеры, форма, структура органов, наличие патологических образований) оценивалось состояние матки, придатков, полости малого таза.

2.3.4 Методы оценки оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы

Определение уровней маркеров окислительного стресса в крови (малондиальдегида, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и супероксиддесмутаза) проводилось всем пациенткам до начала лечения. Далее в первой и во второй группах исследования указанные анализы повторялись через 7 и 30 дней после сеанса ФДТ, в третьей группе – сразу по окончании курса лазеротерапии и через 30 дней от этой даты.

Кровь для анализов забиралась в утренние часы, натощак, путем пункции кубитальной вены в асептических условиях с использованием системы BD Vacutainer® по стандартной методике, рекомендованной производителем.

2.3.4.1 Определение активности малондиальдегида

Малондиальдегид (МДА) – это эндогенный альдегид, который является продуктом перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. МДА рассматривают в качестве маркера оксидативного стресса.

Для определения МДА в сыворотке крови пациенток использовали набор High Sensitive ELISA Kit for Malondialdehyde фирмы Cloud-Clone Corp. (США), предназначенный для количественного определения МДА методом конкурентного ИФА в различных биологических жидкостях.

Реагенты и образцы подготавливали согласно инструкции производителя, далее в соответствующие лунки планшета вносили по 50 мкл стандартов, контролей и образцов, в каждую лунку незамедлительно добавляли по 50 мкл реагента А, аккуратно встряхивали планшет и инкубировали при температуре 37°C в течение часа. Конкурентная реакция происходила между МДА, меченым биотином (реагент А), немеченым МДА (в образцах или контроле) и антителами к МДА, сорбированными в планшете.

Несвязавшийся конъюгат удаляли отмывкой: промывали каждую лунку 350 мкл промывающего раствора трижды с выжиданием 1-2 минут между циклами.

Далее в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента В (авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена) и инкубировали 30 минут при температуре 37°C.

После этого проводили 5 циклов промывания лунок 350 мкл промывающего раствора с выжиданием 1-2 минут между циклами.

Затем добавляли по 90 мкл ТМВ в каждую лунку и инкубировали 10-20 минут при температуре 37°C. После того, как жидкость приобретала голубой цвет, в каждую лунку добавляли по 50 мкл стоп-реагента, вследствие чего жидкость становилась желтой (интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации МДА в образце).

Измерение оптической плотности выполняли при длине волны 450 нм на планшетном анализаторе фирмы BioTek (США).

2.3.4.2 Определение активности 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина

8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8OHdG) является модифицированным нуклеозидом, образующимся в молекуле ДНК в результате воздействия активных форм кислорода (перекиси, супероксида). Считается, что 8OHdG, обладающий выраженными мутагенными свойствами, является одним из лучших клинико-лабораторных маркеров оксидативного стресса и канцерогенеза.

Количественное определение 8OHdG в сыворотке крови участниц исследования проводили методом конкурентного ИФА с применением набора ELISA Kit for 8-Hydroxydeoxyguanosine фирмы Cloud-Clone Corp. (США).

Реагенты и образцы подготавливали к исследованию согласно инструкции к набору. В соответствующие лунки планшета вносили по 50 мкл стандартов, контролей и образцов, затем в каждую лунку незамедлительно добавляли по 50 мкл реагента А и инкубировали при температуре 37°C в течение часа. Конкурентная реакция ИФА происходила между 8OHdG, меченным биотином (реагент А), немеченным 8OHdG (в образцах или контроле) и моноклональными антителами к 8OHdG, которыми сорбирован микропланшет набора.

Для удаления несвязавшегося конъюгата каждую лунку отмывали с использованием 350 мкл промывающего раствора. Проводилось 3 таких цикла отмывания с временем выжидания между циклами, равным 1-2 минутам.

После этого в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента В (авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена) и инкубировали в течение 30 минут при температуре 37°C. Количество связанного конъюгата пероксидазы хрена становилось обратно пропорционально концентрации 8OHdG в образце.

Затем каждую лунку отмывали с использованием 350 мкл промывающего раствора. Проводили 5 таких циклов промывания с выжиданием 1-2 минут между циклами.

Далее в каждую лунку добавляли по 90 мкл ТМВ и инкубировали 10-20 минут при температуре 37°C, при этом жидкость в лунках приобретала голубой

цвет. После этого добавляли по 50 мкл стоп-реагента каждую лунку, в ходе чего жидкость становилась желтой (интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации 8OHdG в образце).

Измерение оптической плотности выполняли при длине волны 450 нм на планшетном анализаторе фирмы BioTek (США).

2.3.4.3 Определение активности супероксиддесмутазы

Супероксиддесмутаза (СОД) является ключевым ферментом антиоксидантной защиты организма.

Количественное определение СОД в сыворотке крови пациенток проводили сэндвич-методом ИФА с применением набора ELISA Kit for Superoxide Dismutase (SOD) фирмы Cloud-Clone Corp. (США).

Реагенты и образцы подготавливали к исследованию по инструкции к набору. Микропланшет в наборе сорбирован специфичными к СОД антителами, конъюгированными с биотином. В соответствующие лунки планшета вносили по 100 мкл стандартов, контролей и образцов и инкубировали при температуре 37°C в течение часа.

Далее жидкость из лунок удаляли без промывания, добавляли в каждую лунку по 100 мкл реагента А и инкубировали 1 час при температуре 37°C.

Затем все лунки трижды промывали с использованием 350 мкл промывающего раствора на каждый цикл.

После этого в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента В и инкубировали в течение 30 минут при температуре 37°C.

Затем каждую лунку промывали с использованием 350 мкл промывающего раствора. Проводили 5 таких циклов промывания.

Далее в каждую лунку добавляли по 90 мкл ТМВ и инкубировали 10-20 минут при температуре 37°C, при этом жидкость в лунках приобретала голубой цвет. Добавляли по 50 мкл стоп-реагента (раствор серной кислоты) в каждую лунку, при этом жидкость становилась желтой.

Измерение оптической плотности выполняли при длине волны 450 нм на планшетном анализаторе фирмы BioTek (США). Концентрация СОД в образцах рассчитывалась в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

2.3.5 Оценка качества жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы

Оценка качества жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы проводилась на основании данных, полученных при заполнении женщинами опросников SF-36. Выявление у пациенток признаков тревоги и депрессии осуществлялось посредством госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Бланки опросников заполнялись всеми пациентками перед началом лечения, через 7 и 30 дней после сеанса ФДТ в первой и второй группах, сразу после курса лазеротерапии и через 30 дней после его завершения – в третьей группе. Далее все женщины ответили на вопросы указанных анкет на контрольных визитах через 6 и 12 месяцев после лечения.

2.3.5.1 Опросник Short Form-36 Health Status Survey

Short form-36 Health Status Survey (SF-36) является неспецифическим опросником для комплексной оценки качества жизни пациентов с любой патологией. Данная анкета позволяет оценить психологический и физический компоненты здоровья и отражает степень общего благополучия и удовлетворенности разными сторонами жизнедеятельности человека.

36 вопросов опросника формируют 8 шкал [38], отражающих:

1. физическое функционирование (влияние физического состояния на ограничение физических нагрузок, таких как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и пр.);
2. ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (влияние физического состояния на выполнение повседневных обязанностей и работы);
3. интенсивность боли (влияние боли на выполнение повседневных обязанностей и работы);

4. уровень общего состояния здоровья (самооценка респондентом своего состояния здоровья в текущий момент);
5. уровень жизненной активности (самоощущение респондента полным сил, энергичным или обессиленным);
6. социальное функционирование (ограничение социальной активности, общения с другими людьми по причине неудовлетворительного физического или эмоционального состояния);
7. ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (ограничение выполнения повседневной деятельности, работы по причине неудовлетворительного эмоционального состояния);
8. психическое здоровье (самооценка респондентом своего психического здоровья, наличие положительных эмоций либо, наоборот, депрессии, тревоги).

Каждой шкале соответствует оценка от 0 до 100, более высокая оценка означает более высокое качество жизни относительно того параметра, за который данная шкала отвечает.

Шкалы 1-4 сгруппированы в физический компонент здоровья, шкалы 5-8 – в психологический компонент здоровья.

Бланк опросника SF-36 приведен в приложении А. Обработка результатов заполненных бланков производилась согласно инструкции к опроснику.

2.3.5.2 Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) была разработана для выявления признаков эмоциональных расстройств у людей, испытывающих значительные проблемы с физическим здоровьем. Целью данного опросника является определение того, какой вклад тревога и депрессия вносят в развитие основного заболевания и в его динамику, в том числе на фоне проводимого лечения.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии является универсальной для любой патологии и отличается простотой заполнения, подсчета результатов и их интерпретации. Использовать данный опросник в своей практике могут врачи всех специальностей. Результаты, полученные с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии не являются диагнозом и используются только для целей скрининга.

Опросник содержит 14 вопросов: 7 – для оценки уровня тревоги (подшкала HADS-A, где A – anxiety, тревога) и 7 – для оценки уровня депрессии (подшкала HADS-D, где D – depression, депрессия). Для каждого вопроса предлагается 4 варианта ответов. Каждый вариант ответа соотносится с определенным количеством баллов, которое сразу указано в бланке опросника.

В ходе данного исследования пациенткам предлагалось на каждый из 14 вопросов выбрать один вариант ответа, который наиболее полно соответствует их состоянию в данный момент. Полученные в ходе опроса баллы суммировались и интерпретировались.

Уровни тревоги и депрессии оценивались независимо друг от друга. Суммарное количество баллов по каждой подшкале определяло результат следующим образом:

- 0-7 баллов – норма;
- 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 и более баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Бланк опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии приведен в приложении Б.

2.3.6 Статистические методы исследования

Обработка полученных в ходе исследования данных производилась с использованием лицензионной программы Statistica 8,0 (StatSoft, USA). Статистические критерии выбирались в соответствии с типом и распределением обрабатываемых данных.

Оценка типа распределения выборок выполнялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (в случае больших выборок) и Шапиро-Уилка (в случае малых выборок).

Для работы с количественными переменными с нормальным распределением использовали среднее со стандартным отклонением – $M (SD)$. В случае распределения величин, отличного от нормального, применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: 25-й и 75-й перцентили). Качественные признаки представлялись в виде процентов.

Качественные переменные сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона (для независимых выборок), Мак-Немара и Кохрана (для зависимых выборок).

Количественные переменные с нормальным распределением сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента. В случае ненормальных распределений количественных переменных для тех же целей применяли непараметрический U -критерий Манна-Уитни.

Для сравнения независимых выборок количественных переменных применяли дисперсионный анализ ANOVA, для сравнения зависимых выборок использовали парный T -критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона и Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.4 Методы лечения, применяемые у пациенток

2.4.1 Фотодинамическая терапия

Процедура фотодинамической терапии (ФДТ) проводилась однократно тем участницам, которые вошли в первую и во вторую группы исследования. Методика проведения ФДТ (Л.В. Иванова и соавт., 2015) заключалась в облучении очагов крауроза (САЛ) на вульве и промежности медицинским диодным лазером Лахта-Милон (группа компаний МИЛОН, Россия).

Перед сеансом облучения пациентка укладывалась на гинекологическое кресло, тонким слоем на область патологических очагов вульвы наносился 1 г 0,5% геля Радахлорина[®] для проведения светотерапевтических процедур («РадаГель[®]», производитель ООО «РАДА-ФАРМА[®]», г. Москва). Действие Радахлорина основано на его избирательном накоплении в патологических клетках и

способности генерировать синглетный кислород, токсически действующий на данные клетки, при воздействии света с соответствующей длиной волны.

Экспозиция препарата составляла 60 минут. Остатки геля удаляли, прикрывали области уретры и ануса марлевым тампоном и проводили облучение очагов крауроза без применения анестезиологической защиты.

Световое воздействие проводили в импульсном режиме, длина волны излучения составляла 662 нм, выходная мощность источника света – 2 Вт, плотность энергии – 200 Дж/см². Время облучения каждого патологического элемента определялось индивидуально, с учетом используемых характеристик излучения [29], общая длительность процедуры в зависимости от количества патологических очагов колебалась от 15 до 40 мин.

Время воздействия лазера на один патологический очаг рассчитывалось по следующим формулам:

$$P_s = P_v / S$$

$$T = \frac{E / P_s}{60}$$

где P_s – плотность мощности (Вт/см²), P_v – выходная мощность источника света (Вт), S – площадь светового пятна (см²), E – плотность энергии (Дж/см²), T – время облучения (мин).

Для облегчения описанных выше вычислений использовали таблицу расчета плотности мощности (P_s) в зависимости от выходной мощности источника света и площади светового пятна (Приложение В) [29].

После завершения лечебного сеанса пациентки получали рекомендации по ежедневной гигиене наружных половых органов и информацию о медикаментозных средствах, применяемых при возникновении возможных после ФДТ жалоб. При наличии выраженных болевых ощущений в области воздействия лазера женщины принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в дозировках и режимах дозирования, согласно инструкциям к применяемым препаратам. В случае выраженного отека мягких тканей вульвы пациенткам рекомендовались антигистаминные средства в дозах и режимах

приема, соответствующих инструкциям к препаратам. Во время репарации некротизированных очагов крауроза (САЛ) (период до 8 недель после ФДТ) при появлении зуда, жжения, дискомфорта в области кожно-слизистых покровов вульвы женщины могли по требованию использовать местные заживляющие средства с декспантенолом.

Эффект от процедуры ФДТ наблюдали и оценивали на каждом визите участниц исследования с помощью опроса, гинекологического осмотра, простой и расширенной вульвоскопии. Ожидаемая динамика лечебного эффекта ФДТ, согласно инструкции производителя к препарату «РадаГель», представлялась следующим образом:

1 этап – характерная реакция на световое воздействие при ФДТ, проявляющееся в виде отека и гиперемии зоны облучения различной выраженности;

2 этап – некроз патологически измененных клеток, который формируется через 2-4 дня после сеанса ФДТ;

3 этап – отторжение некротических масс и эпителизация дефекта раны через 2-8 недель в зависимости от размера патологически измененного участка.

2.4.2 Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Aethylmethylhydroxypyridini succinas, ЭС) – зарегистрированный в РФ лечебный препарат, относится к группе антиоксидантов и антигипоксантов, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Минздрава РФ.

ЭС обладает антиоксидантным, мембранопротекторным, антигипоксическим, стрессопротекторным действиями [12, 69, 87]. Препарат снижает интенсивность перекисного окисления липидов, ингибируя свободнорадикальные процессы и повышая активность СОД [12]. Антистрессорное действие лекарственного вещества заключается в нормализации постстрессового поведения, сомато-вегетативных нарушений, восстановлении циклов сон-бодрствование [69].

Согласно инструкции к препарату, одними из показаний для назначения ЭС являются воздействие стрессорных факторов, а также тревожные состояния при невротических и невротоподобных состояниях. Таким образом, ЭС назначался пациенткам в рамках его официальных показаний, с учетом того, что механизм действия ФДТ тесно связан с высокой интенсивностью оксидативного стресса после сеанса лечения. Наличие у участниц исследования признаков эмоциональных расстройств, выявленных в режиме скрининга при оценке Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, расширяло возможности для назначения ЭС в рамках инструкций к его применению, предоставляемых производителями лекарственных средств.

ЭС назначался пациенткам из первой группы через 7 дней после сеанса ФДТ. Женщины принимали его внутрь в таблетированной форме ежедневно в течение 30 дней по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки. Режим приема препарата соответствует рекомендациям, приведенным в инструкции к его применению.

Необходимость выждать 7 дней между сеансом ФДТ и назначением ЭС была продиктована наличием обратных фармакодинамических эффектов у радахлорина («РадаГель»), используемого при ФДТ, и ЭС. Семидневный период выжидания позволил избежать нежелательного медикаментозного влияния на процесс некроза в очагах крауроза, который обычно происходил через 2-5 дней после сеанса ФДТ.

ЭС хорошо сочетался с другими лекарственными средствами, которые применяли участницы исследования. Согласно опросу пациенток и их динамическому обследованию, прием препарата переносился удовлетворительно, побочные действия ЭС на фоне лечения не отмечались.

2.4.3 Низкоинтенсивная лазеротерапия на область наружных половых органов

Лазеротерапия выполнялась пациенткам, вошедшим в третью группу исследования. Лечение проводилось на аппарате УзорМед-Б-2к (ООО «БИНОМ», Россия) с использованием импульсного инфракрасного лазерного излучения по сканирующей методике (В.Н. Серов и соавт., 1988 г) [89].

Сеанс низкоинтенсивного лазерного облучения кожи и слизистых наружных половых органов проводился расфокусированным лучом при использовании эндоорганных насадок.

Таблица 1

Режимы облучения наружных половых органов при лечении крауроза (САЛ) вульвы

Зона облучения	Излучатель	Мощность, Вт	Частота, Гц	Экспозиция, мин	Насадка
Наружные половые органы	БИ-2	10-12	1500-3000	4-5	ЛОНО, V1
Наружная треть влагалища	БИ-2	10-12	1500-3000	4-5	ЛОНО, W1

Время экспозиции низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) составляло 5 минут, длина волны – 0,89 мкм, мощность – 10-12 Вт, частота – 1500-3000 Гц. Продолжительность курса составляла 10 ежедневных процедур с перерывом на выходные (режим 5-2-5). Режимы облучения представлены в таблице 1.

2.4.4 Патогенетическая и местная симптоматическая лекарственная терапия при краурозе (САЛ) вульвы

В рамках данного исследования применение участницами местных и системных лекарственных средств для патогенетической и симптоматической терапии крауроза (САЛ) вульвы (в том числе гормональных препаратов, кремов, гелей и мазей с увлажняющим и трофическим эффектами) отменялось на период лечения и последующего наблюдения. При обострении симптомов крауроза (САЛ) вульвы под контролем врача пациентка могла возобновить использование указанных средств, но в таком случае положительный эффект от проведенного терапевтического воздействия считался завершенным.

Пациентки из первой и второй групп могли использовать местные заживляющие средства с декспантенолом при появлении зуда, жжения, дискомфорта в области кожно-слизистых покровов вульвы в период репарации некротизированных очагов крауроза (до 2 месяцев после сеанса ФДТ). Развитие

отека и воспаления тканей наружных половых органов в ближайшие часы и дни после проведения светолечения и сохранение этих проявлений на период до 2 месяцев оценивалось как реакция на фотоповреждение тканей, не влияющая на эффективность терапии в целом.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Медико-социальная характеристика участниц исследования

Средний возраст дебюта заболевания у участниц исследования составил 54 ± 3 года. Появление первых симптомов крауроза (САЛ) вульвы в перименопаузе наблюдалось у 2 (2,2%) обследованных, в ранней постменопаузе – у 65 (72,2%) женщин, в поздней постменопаузе – у 23 (25,6%) пациенток. Дебют заболевания пришелся на первый год постменопаузы у 12 (18,4%) участниц, наступил через 2 года после завершения менструальной функции – у 17 (26,2%) женщин, через 3 года – у 20 (30,8%) пациенток, через 4 и 5 лет – у 10 (15,4%) и 6 (9,2%) исследуемых соответственно.

Таблица 2

Социальный портрет пациенток сравниваемых групп, n (%)

Показатели		Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
Средний возраст пациенток, годы (M±σ)		63±5*	61±5*	62±5*
Жительницы областного центра		22* (73,3%)	20* (66,7%)	15* (50%)
Жительницы сельских районов		8* (26,7%)	10* (33,3%)	15* (50%)
Образование	Средне-специальное	9* (30%)	11* (36,7%)	14* (46,7%)
	Высшее	21* (70%)	19* (63,3%)	16* (53,3%)
Работающие	Всего	7* (23,3%)	8* (26,7%)	10* (33,3%)
	Рабочая специальность	2* (28,6%)	2* (25%)	3* (30%)
	Служащие	5*	6*	7*

		(71,4%)	(75%)	(70%)
Пенсионеры		23 * (76,7%)	22* (73,3%)	20* (66,7%)
Состоят в зарегистрированном браке		13 * (43,3%)	13 * (43,3%)	17* (56,7%)
Состоят в незарегистрированных отношениях		4 * (13,3%)	3 * (10%)	0*
Проживают одиноко	Всего	13* (43,3%)	14* (46,7%)	13 * (43,3%)
	Разведены	8* (26,7%)	7* (23,3%)	6* (20%)
	Вдовы	5* (16,7%)	6* (20%)	7* (23,3%)

* – статистически значимых различий между группами не получено (тест ANOVA).

Возраст участниц на момент исследования колебался от 52 до 75 лет. Статистически значимых различий в среднем возрасте пациенток среди групп не наблюдалось (таблица 2). Социальный статус и семейное положение участниц исследования из всех трех групп также не имели значимых различий.

Взаимосвязи между изменениями семейного статуса (в качестве возможного стрессорного фактора) и дебютом крауроза (САЛ) вульвы у участниц исследования не наблюдалось, поскольку впервые заболевание проявлялось не раньше 4-6 лет после развода или смерти мужа. У 2 (6,7%) замужних пациенток из первой группы прослеживалась зависимость между обострением заболевания и нежеланием вступать в половую связь с супругом ($p = 0,13$).

Таблица 3

Характеристика менструальной и сексуальной функций в группах исследования, n (%)

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
Средний возраст менархе, годы ($M \pm \sigma$)	13,5±1*	13±1*	13±1*
Средняя продолжительность постменопаузы, годы ($M \pm \sigma$)	13±6*	12±5*	12±4*
Своевременная менопауза	27*	28*	30*

		(90%)	(93,3%)	(100%)
Ранняя менопауза		3* (10%)	2* (6,7%)	0*
Средний возраст менопаузы, годы (M±σ)		50±3*	49±3*	50±2*
Нарушения менструального цикла в анамнезе	Альгодисменорея	12* (40%)	9* (30%)	16* (53,3%)
	Обильные менструальные кровотечения	7* (23,3%)	6* (20%)	4* (13,3%)
Средний возраст начала половой жизни, годы (M±σ)		19±2*	20±2*	19±2*
Сохраняют сексуальные отношения		11* (36,7%)	9* (30%)	8* (26,7%)

* – статистически значимых различий между группами не получено (тест ANOVA).

По анамнестическим данным, менархе у всех пациенток наступило своевременно, в возрасте от 12 до 15 лет. Анализ менструальной и сексуальной функций обследуемых не выявил значимых различий между участницами трех групп (таблица 3). Все пациентки, включенные в исследование, были в периоде постменопаузы продолжительностью более 5 лет (от 6 до 31 года), при этом у 25 (27,8%) женщин менструальная функция завершилась в возрасте моложе 49 лет.

В структуре перенесенной гинекологической патологии у участниц исследования преобладали миома матки, гиперплазия эндометрия без атипии, воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта и органов малого таза (таблица 4). Также у пациенток всех групп часто выявлялась доброкачественная дисплазия молочной железы.

Таблица 4

Гинекологический анамнез участниц исследования, n (%)

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
Миома матки	14* (46,7%)	12* (40%)	15* (50%)
Миомэктомия	2* (6,7%)	1* (3,3%)	0*
Ампутация матки без придатков	9* (30%)	7* (23,3%)	9* (30%)
Генитальный эндометриоз	0*	1* (3,3%)	2* (6,7%)
Опущение женских половых органов	4* (13,3%)	4* (13,3%)	6* (20%)

Оперативное лечение при опущении женских половых органов	2* (6,6%)	1* (3,3%)	2* (6,6%)
Удаление доброкачественных образований яичников	3* (10%)	1* (3,3%)	4* (13,3%)
Гиперплазия эндометрия без атипии	9* (30%)	10* (33,3%)	6* (20%)
Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта	11* (36,7%)	12* (40%)	9* (30%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	6* (20%)	8* (26,7%)	5* (16,7%)
Локальная деструкция при фоновых заболеваниях шейки матки	9* (30%)	11* (36,7%)	6* (20%)
Внематочная трубная беременность	0*	1* (3,3%)	1* (3,3%)
Хирургическая стерилизация	0*	0*	1* (3,3%)
Диффузная дисгормональная патология молочных желез	5* (16,7%)	5* (16,7%)	3* (10%)

* – статистически значимых различий между группами не получено (тест ANOVA).

Указания на генитальный эндометриоз в анамнезе были единичными, во всех случаях ведение данного заболевания у женщин было консервативным.

Опущение женских половых органов 1 степени наблюдалось у 3 (10%) пациенток из первой группы, 1 (3,3%) женщины из второй группы и 4 (13,3%) участниц исследования из третьей группы ($p = 0,39$). Опущение 2 степени выявлялось у 1 (3,3%) женщины из первой группы, у 3 (10%) – из второй группы и у 2 (6,7%) – из третьей группы ($p = 0,59$). Оперативная коррекция опущения внутренних гениталий была проведена у пяти участниц исследования (таблица 4). Объем перенесенных операций на аппарате тазового дна опрошенные либо затруднялись назвать, либо указывали на переднюю кольпоррафию и заднюю кольпоперинеоррафию.

Удаление односторонних доброкачественные опухолей яичников (цистаденомы) перенесли 2 участницы (по одной пациентке в первой и третьей группах). С учетом наличия миомы матки и постменопаузального возраста, этим женщинам была выполнена операция надвлагалищной ампутации матки с обоими придатками; 6 участниц исследования сообщали о случаях длительного персистирования или разрыва кист яичника, потребовавших хирургического органосохраняющего лечения.

ДЭК шейки матки в отдаленном прошлом была выполнена 26 (28,9%) участницам исследования (суммарный показатель для всех трех групп). Показания для проведения процедуры, результаты цитологических и гистологических исследований до и после ДЭК пациентки назвать затруднялись.

Перенесенные ранее воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта в анамнезе были представлены кольпитами (у 8 (26,7%), 7 (23,3%) и 5 (16,7%) пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,65$)) и вульвитами (у 3 (10%), 5 (16,7%) и 4 (13,3%) пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,76$)).

При анализе частоты и структуры воспалительных заболеваний органов малого таза было выявлено, что эндометриты присутствовали в анамнезе 4 (13,3%) пациенток из первой группы, 4 (13,3%) женщин из второй группы и 2 (6,7%) – из третьей ($p = 0,65$). Сальпингоофориты в отдаленном прошлом перенесли 2 (6,7%), 4 (13,3%) и 3 (10%) пациентки из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,7$).

Указания на наличие спаечного процесса органов малого таза по данным объективного обследования и/или УЗИ имелись у 3 (10%) пациенток из первой группы, 3 (10%) – из второй и 4 (13,3%) – из третьей ($p = 0,9$). Все эти женщины имели в анамнезе оперативные вмешательства на внутренних гениталиях.

Значимых различий в акушерском анамнезе пациенток исследуемых групп выявлено не было (таблица 5). Все участницы исследования имели в прошлом беременности (от 1 до 13). У одной пациентки родов в анамнезе не было, у остальных женщин было от 1 до 5 родов, при этом 4 (4,4%) пациентки были родоразрешены путем кесарева сечения по неотложным показаниям (слабость родовой деятельности, кровотечение в родах).

Таблица 5

Акушерский анамнез участниц исследования, Me (Q₁:Q₂)

Показатели	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
Общее количество беременностей	6 (4; 8)*	5 (4; 7)*	5,5 (4; 7)*

Роды	2 (1; 3)*	2 (1; 3)*	2 (1; 3)*
Искусственное прерывание беременности	4 (2; 5)*	3 (2; 4)*	3 (2; 5)*
Самопроизвольные выкидыши	0 (0; 1)*	0 (0; 1)*	0 (0; 0)*
Общее количество беременностей	6 (4; 8)*	5 (4; 7)*	5,5 (4; 7)*

* – статистически значимых различий между группами не получено (тест ANOVA).

Медицинские абортс пациенткам выполнялись на сроках до 12 недель беременности путем кюретажа полости матки. Все самопроизвольные выкидыши происходили в первом триместре беременности.

Внематочные беременности в анамнезе указывали 1 (3,3%) участница из второй группы и 1 (3,3%) – из третьей; в первой группе случаев внематочной беременности не зафиксировано ($p = 0,6$). Лечение внематочной беременности в обоих случаях предполагало сальпингокелифэктомию лапаротомным доступом.

Данные, полученные при изучении инфекционного анамнеза (в том числе, заболеваний, передающихся половым путем) пациенток, не выявили значимых различий между группами. Указание на перенесенный в отдаленном прошлом сифилис имелось у 1 пациентки из третьей группы. Наличие хронического вирусного гепатита С отметили 2 женщины из третьей группы. 2 пациентки из первой группы ранее перенесли туберкулез легких. По 2 (6,7%) пациентки из первой и второй групп проходили лечение по поводу описторхоза ($p = 0,36$).

Отягощение наследственного анамнеза по патологии вульвы, в том числе ее злокачественным поражениям, у участниц исследования не прослеживалось. Случаев онкологических заболеваний в личном анамнезе пациенток не было.

Переломы крупных костей верхних и/или нижних конечностей в прошлом отмечали: 1 (3,3%) женщина из первой группы, 4 (13,3%) – из второй и 3 (10%) – из третьей группы ($p = 0,39$). Переломы костей происходили у пациенток, когда те пребывали в репродуктивном возрасте, и не были ассоциированы с гипострогией и остеопорозом. Сотрясения головного мозга легкой степени указывали 3 (10%), 2 (6,7%) и 2 (6,7%) участницы из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,86$).

Аппендэктомию лапаротомным доступом в анамнезе перенесли 4 (13,3%) участницы из первой группы, 2 (6,7%) – из второй и 4 (13,3%) – из третьей ($p =$

0,59). Холецистэктомия лапаротомным или лапароскопическим доступами была проведена у 1 (3,3%), 2 (6,7%) и 2 (6,7%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,81$). По одной (3,3%) пациентке из первой и второй групп указывали в анамнезе тиреоидэктомию по поводу диффузного токсического зоба ($p = 0,6$). Одной участнице из первой группы в далеком прошлом проводилась торакотомия и удаление туберкуломы легкого.

Всего на 90 женщин, включенных в исследование, пришлось 39 операции на органах малого таза, 5 операций на тазовом дне и 16 операций на органах брюшной полости и грудной клетки; 49 (54,4%) пациенток из трех групп имели высокотравматичные операции в анамнезе. Это в 1,5-2 раза превышает среднюю частоту операций, выполняемых женщинам в Российской Федерации [28], что позволяет считать перенесенные ранее операции часто встречающейся характеристикой больных краурозом (САЛ) вульвы.

2 (6,7%) женщины из первой группы и по 3 (10%) – из второй и третьей групп имели в анамнезе указания на гемотрансфузию без осложнений ($p = 0,88$). Показанием для переливания компонентов крови во всех случаях была клинически значимая кровопотеря, развившаяся в результате получения травм в ДТП, а также при осложненном течении родов и оперативных вмешательств.

Аллергические реакции на лекарственные препараты, не используемые в ходе исследования, наблюдались у 4 (13,3%), 2 (6,7%) и 5 (16,7%) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,49$). Пищевая аллергия была заявлена у 2 (6,7%) пациенток из первой группы, 3 (10%) – из второй и 2 (6,7%) – из третьей ($p = 0,86$). Аллергия на Этилметилгидроксипиридина сукцинат (в анамнезе) была выявлена у одной женщины из третьей группы, где данный препарат не входил в схему лечения.

Наличие вредных привычек, в частности курения на момент исследования, подтвердили 3 (10%) участницы из первой группы, 2 (6,7%) – из второй и 4 (13,3%) – из третьей ($p = 0,7$). Злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков все женщины отрицали. Профессиональных вредностей у работающих пациенток не наблюдалось.

В структуре экстрагенитальной патологии пациенток наиболее часто встречались гипертоническая болезнь, которая имела место у более половины всех участниц, хронический холецистит и/или желчнокаменная болезнь, наблюдавшаяся более чем у каждой пятой пациентки, и остеохондроз различных отделов позвоночника, который был диагностирован у 40% женщин, включенных в данное исследование (таблица 6). Более 80% обследованных пациенток имели избыточную массу тела или ожирение (преимущественно первой степени).

У одной женщины из первой группы был постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и сердечная недостаточность III функционального класса, еще у одной пациентки из этой же группы в диагнозе фигурировала сердечная недостаточность II функционального класса.

Таблица 6

Экстрагенитальная патология в группах, n (%)

Диагностированные заболевания		Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
Артериальная гипертензия	Всего	16* (53,3%)	18* (60%)	17* (56,7%)
	1 стадия	2* (6,7%)	4* (13,3%)	5* (16,7%)
	2 стадия	11* (36,7%)	11* (36,7%)	10* (33,3%)
	3 стадия	3* (10%)	3* (10%)	2* (6,7%)
Ишемическая болезнь сердца	Всего	5* (16,7%)	3* (10%)	4* (13,3%)
	Функциональный класс I	3* (10%)	3* (10%)	3* (10%)
	Функциональный класс II	2* (6,7%)	0*	1* (3,3%)
Хроническая ишемия головного мозга		4* (13,3%)	3* (10%)	5* (16,7%)
Сахарный диабет 2 типа		6* (20%)	7* (23,3%)	5* (16,7%)
Избыточная масса тела		12* (40%)	13* (43,3%)	14* (46,7%)
Ожирение	Всего	15* (50%)	12* (40%)	12* (40%)
	1 степень	14* (46,7%)	11* (36,7%)	11* (36,7%)
	2 степень	1* (3,3%)	1* (3,3%)	0*

	3 степень	0*	0*	1* (3,3%)
Патология щитовидной железы		4* (13,3%)	5* (16,7%)	4* (13,3%)
Бронхиальная астма		2* (6,7%)	1* (3,3%)	1* (3,3%)
Хронический гастрит, гастродуоденит		1* (3,3%)	2* (6,7%)	3* (10%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки		1* (3,3%)	2* (6,7%)	0*
Хронический холецистит, желчнокаменная болезнь		7* (23,3%)	6* (20%)	9* (30%)
Остеохондроз позвоночника		10* (33,3%)	14* (46,7%)	12* (40%)
Остеоартроз коленных и/или тазобедренных суставов		2* (6,7%)	3* (10%)	2* (6,7%)
Хронический пиелонефрит		2* (6,7%)	0*	1* (3,3%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		10* (33,3%)	7* (23,3%)	8* (26,7%)
Хронический геморрой		1* (3,3%)	1* (3,3%)	2* (6,7%)

* – статистически значимых различий между группами не получено (тест ANOVA).

У 1 (3,3%) пациентки из первой группы и у 2 (6,7%) – из третьей группы имело место нарушение толерантности к глюкозе ($p = 0,36$). Все прочие уточненные случаи нарушения углеводного обмена были ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (без потребности в инсулинотерапии). Патология щитовидной железы, присутствовавшая у пациенток, включала хронический аутоиммунный тиреоидит и диффузный или узловой зоб.

Хронический бронхит был у одной пациентки из первой группы и у одной – из третьей, во второй группе случаев хронического бронхита зафиксировано не было ($p = 0,6$). Одна участница из третьей группы страдала гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Наличие хронического цистита был отмечено однократно в третьей группе.

Ни одна из опрошенных пациенток ранее не использовала системную или местную менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Причиной тому стали боязнь приема гормонов, отсутствие тяжелого течения климактерического синдрома, вызывающего необходимость обращаться за медицинской помощью и т.д. Также ни одна из пациенток до дебюта крауроза (САЛ) вульвы не страдала

каким-либо кожным заболеванием и не находилась под диспансерным наблюдением врача-дерматовенеролога.

Дополнительные лабораторные и параклинические исследования, проведенные женщинам до начала лечения, не выявили противопоказаний для проведения ФДТ, в том числе в комбинации с антиоксидантной терапией, и НИЛТ.

Хроническая анемия легкой степени была диагностирована у 2 (6,7%) женщин из первой группы и у 1 (3,3%) – из второй ($p = 0,36$). Одна пациентка из первой группы указывала имела хроническую тромбоцитопеническую пурпуру, что было подтверждено в ходе нашего обследования и потребовало проведения консультации врача-гематолога.

При проведении биохимического анализа крови повышение уровня глюкозы выше нормы наблюдалось у 12 (40%), 6 (20%) и 14 (46,7%) пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,08$). Те женщины, у которых была зафиксирована гипергликемия натощак и не были ранее диагностированы сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, дополнительно были осмотрены врачом-эндокринологом.

Показатели агрегантного состояния крови у всех обследуемых находились в пределах референсных значений.

ВИЧ, гепатит В, сифилис у участниц исследования выявлены не были. Вирусный гепатит С был лабораторно подтвержден в двух случаях у пациенток из третьей группы, которые заявляли о наличии этого заболевания.

Микроскопия отделяемого нижнего отдела генитального тракта не выявила среди участниц исследования острых воспалительных заболеваний. У 19 (63,3%), 21 (70%) и 20 (66,7%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно результаты данного исследования свидетельствовали о наличии умеренного дисбиоза без клинических проявлений нарушения состава микробиоты влагалища ($p = 0,86$). Лабораторно дисбиоз влагалища проявлялся в снижении количества лактобактерий вплоть до их полного отсутствия, наличии кокковой флоры, увеличении количества эпителиальных клеток и слизи в мазке.

Атрофический тип мазка при проведении цитологического исследования с экто- и эндоцервикса был обнаружен у 10 (33,33%), 8 (26,67%) и 11 (36,67%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,36$). Возраст этих пациенток находился в пределах 54-71 лет, медиана длительности постменопаузы у этих женщин составила 14 (10; 17) лет, средняя продолжительность постменопаузы была определена как $13,5 \pm 5,5$ лет. Во всех прочих случаях цитограмма была без особенностей. Цитологическое исследование мазков-отпечатков с вульвы не проводилось ввиду того, что у всех пациенток диагноз крауроза вульвы был подтвержден гистологически.

Оценка индекса вагинального здоровья не превышала 10 баллов, что свидетельствовало о наличии выраженной вульвовагинальной атрофии.

При проведении простой и расширенной кольпоскопии аномальные кольпоскопические картины у участниц исследования выявлены не были. Данные, полученные при проведении простой и расширенной вульвоскопии соответствовали изменениям кожно-слизистых покровов вульвы при краурозе (САЛ) и были использованы для подсчета индексов LS-S и LS-A.

По данным ЭКГ, 7 (23,3%) женщин из первой группы, 4 (13,3%) – из второй и 5 (16,6%) – из третьей демонстрировали признаки гипертрофии левых отделов сердца ($p = 0,6$). У одной пациентки из первой группы были ЭКГ-признаки ПИКС, еще у одной участницы из третьей группы в ходе обследования была выявлена экстрасистолия.

По данным флюорографии, патология органов грудной клетки у участниц исследования не была выявлена. Доброкачественные диффузные изменения молочных желез (BI-RADS 2, Wolfe 3-4) после проведения маммографии были установлена в 15 (50%), 19 (63,33%) и 12 (40%) случаев в первой, второй и третьей группах соответственно ($p = 0,2$). У одной женщины из третьей группы была обнаружена киста молочной железы.

УЗИ ОМТ выявило миому матки малых размеров у 5 (16,6%) участниц из первой, 5 (16,6%) – из второй и 4 (13,3%) – из третьей группы ($p = 0,92$).

По заключениям УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства диффузные изменения печени были выявлены у 5 (16,6%) 7 (23,3%) и 9 (30%) пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,34$), признаки хронического холецистита – у 12 (40%), 10 (33,3%) и 15 (50%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,43$), умеренные диффузные изменения почек – у 5 (16,7%), 5 (16,7%) и 7 (23,3%) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно ($p = 0,75$), нефроптоз наблюдался в одном случае (3,3%) во второй группе ($p = 0,37$), еще в одном случае (3,3%), но уже в первой группе, были выявлены кисты почечных синусов ($p = 0,37$).

Нами были определены медико-социальные особенности участниц данного исследования. Чаще всего женщины имели высшее образование (56 (62%) участниц) и состояли в официальном браке или незарегистрированных отношениях (51 (57%) участница). Несмотря на наличие партнера у большинства пациенток, активная половая жизнь была актуальна для только для 29 (32%) женщин, что, несомненно, отражает типичное отношение к сексуальным контактам в старших возрастных группах, дополненное наличием крауроза (САЛ) вульвы. Учитывая то, что причины отказа от половой жизни среди пациенток отдельно не уточнялись, определить влияние крауроза (САЛ) вульвы на отказ от половой близости у опрошенных не представляется возможным.

Медико-социальный портрет участниц исследования характеризовался частым наличием в их анамнезе диффузной дисгормональной патологии молочных желез (46 (51%) исследуемых) и миомы матки (41 (45%) исследуемых). Распространенность этих патологий согласуется с общепопуляционной вне учета возраста [18, 58]. Однако результаты проведения рентгеновской маммографии у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы перед началом терапии свидетельствуют о продолжении у них и в периоде поздней постменопаузы реакции молочной железы на резкие изменения гормонального фона, неизбежно происходящие в периодах перименопаузального перехода и ранней постменопаузы.

Достаточно часто пациентки заявляли о перенесенных ранее воспалительных заболеваниях нижнего отдела генитального тракта (32 (35%) исследуемых) и

фоновых заболеваниях шейки матки (26 (29%) исследуемых). Это наводит на мысль о возможной связи этих патологий с развитием крауроза (САЛ) вульвы из-за длительного нарушения колонизационной резистентности микрофлоры нижнего отдела половых путей.

Обращает на себя внимание частое выявление у обследуемых пациенток дисбиоза влагалища при проведении микроскопии отделяемого нижнего отдела генитального тракта (60 (67%) участниц), а также наличие атрофического типа мазка у 29 (32%) пациенток. С одной стороны, эти данные могут быть ассоциированы с возрастными особенностями участниц и их пребыванием в периоде поздней менопаузы [19]. С другой стороны – особенности микробиома и локального состояния тканей нижнего отдела генитального тракта могут выступать как преморбидный фон для крауроза (САЛ) вульвы.

Частота пролапса гениталий, наблюдавшегося у 14 (15,5%) пациенток, (хирургическая коррекция проведена в 5 (5,5%) случаях) не превышает общепопуляционные статистические данные [10, 13], но, с учетом того, что данная патология приводит к нарушению нормального кровоснабжения в тканях тазового дна, наличие опущения и выпадения половых органов также требует рассмотрения в качестве одной из часто встречающихся характеристик больных краурозом (САЛ) вульвы.

У пациенток с краурозом (САЛ) вульвы отмечалась высокая частота высокотравматичных оперативных вмешательств в анамнезе [28]. Роль этого фактора, как предрасполагающего к развитию дистрофических изменений в тканях вульвы, связана с нарушением кровоснабжения в органах и тканях тазовой области в послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после хирургического вмешательства.

Отягощенный соматический фон наблюдался у всех пациенток с краурозом (САЛ) вульвы. Наиболее часто у участниц исследования наблюдали избыточную массу тела и ожирение (78 (87%) исследуемых), гипертоническую болезнь (51 (57%) исследуемых), остеохондроз позвоночника (36 (40%) исследуемых), хронический холецистит и желчнокаменную болезнь (22 (24%) исследуемых).

Частота этих заболеваний соответствовала среднепопуляционным показателями [16, 39, 40, 60]. Тем не менее, указанные данные, безусловно, обращают на себя внимание, и наличие фоновых патологических процессов должно учитываться при выборе лечения для пациенток с краурозом (САЛ) вульвы.

Среди всех участниц исследования 18 (20%) женщин имели сахарный диабет 2 типа. Эта частота более чем в 2 раза превышает общепопуляционную в аналогичной возрастной группе [71]. Можно предполагать, что хроническая гипергликемия и ассоциированная с ней микроангиопатия, приводящие к локальному нарушению микроциркуляции в тканях наружных половых органов, а также субклиническое нарушение микробиоты вульвы, могут предрасполагать к развитию крауроза (САЛ) вульвы.

Таким образом, по данным нашего исследования, часто встречающимися характеристиками пациенток с краурозом (САЛ) вульвы являются высокий удельный вес перенесенных хирургических вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, наличие диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез в позднем менопаузальном периоде, генитальный пролапс, цервикальная атрофия, перенесенные инфекции нижних отделов гениталий и сахарный диабет 2 типа. Это подтверждает роль в формировании указанной патологии изученных ранее факторов – возрастного дефицита эстрогенов, нарушения микроциркуляции тазовых органов и дисбиотических изменений слизистых нижнего отдела генитального тракта, а также связанного с ними изменения иммунного статуса [34, 45, 61].

Медико-социальный портрет больных краурозом (САЛ) вульвы демонстрирует характерные черты. Чаще всего пациентки с краурозом (САЛ) вульвы имеют высшее или средне-специальное профессиональное образование, проживают в областном центре, менопауза у них происходит в возрасте моложе 49 лет, в момент дебюта заболевания женщины находятся в перименопаузальном или раннем постменопаузальном периоде, не применяют МГТ, в анамнезе перенесли хронические аномальные маточные кровотечения, вторичную дисменорею и высокотравматичные операции на органах брюшной полости и малого таза.

Наиболее часто (в 57 % случаев) дебют крауроза (САЛ) вульвы приходится на 2-3 годы постменопаузы. Через несколько лет заболевания у этих пациенток определяются выраженные атрофические изменения нижнего отдела гениталий и нарушение сексуальной функции, а также сохраняется диффузная дисгормональная дисплазия молочной железы.

Описание совокупного медико-социального портрета пациенток подчеркивает влияние дисбаланса половых гормонов на развитие крауроза (САЛ) вульвы и определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики этого заболевания с одной из форм проявления климактерических расстройств – генитоуринарным менопаузальным синдромом. Это открывает новые перспективы использования гормональной профилактики и коррекции крауроза (САЛ) вульвы в группах высокого риска.

3.2 Клиническое течение крауроза (САЛ) вульвы на фоне его лечения различными методами

Продолжительность течения крауроза (САЛ) вульвы у всех пациенток, принимавших участие в исследовании составила от 1 до 22 лет. Средняя продолжительность заболевания в каждой из групп была определена как 8 ± 5 лет ($p=0,98$). Средний возраст дебюта заболевания составил $54,5 \pm 5$, 53 ± 3 и 54 ± 3 года в первой, второй и третьей группах соответственно ($p=0,14$). С учетом постепенного нарастания выраженности симптомов крауроза (САЛ) вульвы, все пациентки обратились за медицинской помощью в течение 7 месяцев от появления первых проявлений заболевания. В среднем период между дебютом заболевания и обращением к врачу-акушеру-гинекологу для всех участниц исследования составил 4 ± 1 месяца. Трудности диагностики и лечения крауроза (САЛ) вульвы в анамнезе указывали 75 (83%) участниц исследования. Эти трудности заключались в том, что участницам не сразу устанавливали верный диагноз и/или женщины были вынуждены проходить долгосрочное (более 3 месяцев) обследование по поводу своего заболевания, и/или пациенткам приходилось обращаться к нескольким врачам акушерам-гинекологам в поисках рекомендаций, которые

эффективно улучшили бы их состояние и привели к облегчению симптомов заболевания.

Анамнестически все женщины указывали на опыт применения топических кортикостероидов с целью лечения крауроза (САЛ) вульвы и характеризовали результат этой терапии как неудовлетворительный, так как использование топических глюкокортикоидных мазей средней или высокой активности в течение месяца не приводило к устранению зуда вульвы. Частичный эффект (интенсивность зуда 4-6 баллов по ВАШ) при применении топических глюкокортикостероидов наблюдался у всех участниц, но его продолжительность составила не более 3 месяцев (в среднем – 2 ± 1 месяца, медиана для этого показателя равнялась 2 (2;3) месяцем).

11 (36,7%) пациенток из первой группы, 12 (40%) – из второй и 10 (33,3%) – из третьей ($p = 0,87$) сообщили, что им также назначали препараты эстрогенов для локального применения, что не оказало значимого эффекта на выраженность симптомов крауроза (САЛ) вульвы (интенсивность зуда вульвы составила 4-7 баллов по ВАШ). Некоторое облегчение зуда вульвы на фоне лечения локальными эстрогенами наблюдалось не более 3 месяцев; в среднем этот период составил 1 ± 1 месяц, медиана для этого показателя равнялась 1 (0;2) месяцу.

18 (60%), 20 (66,67%) и 15 (50%) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно уже проходили НИЛТ в прошлом ($p = 0,43$) и характеризовали эффект от этого лечения как удовлетворительный (интенсивность зуда вульвы снижалась до 0-3 баллов по ВАШ), но ограниченный во времени до 5-6 месяцев.

По 26 (86,67%) участниц из первой и третьей групп и 25 (83,33%) – из второй группы самостоятельно или по назначению врача использовали различные негормональные гели, кремы и мази с увлажняющим, трофическим, охлаждающим, противозудным действиями, как правило, не ограничиваясь одним наименованием, меняя одно на другое ввиду недостаточной эффективности применяемых средств в отношении симптомов крауроза (САЛ) вульвы ($p = 0,92$).

На момент начала исследования подавляющее большинство участниц жаловались на зуд в области наружных половых органов. Умеренный и сильный зуд вульвы и промежности с оценкой более 4 баллов по ВАШ имел место у 29 (96,7%) пациенток из первой группы, 28 (93,33%) – из второй и 29 (96,7%) – из третьей ($p = 0,78$). До начала лечения значимых различий в выраженности зуда наружных гениталий по ВАШ в группах не было (таблица 7).

Сразу после окончания курса лазеротерапии зуд вульвы у пациенток третьей группы стал значительно менее выражен ($p < 0,01$). Однако уже через месяц после окончания курса НИЛТ зуд гениталий усилился и стал определяться как умеренно выраженный. В течение последующих 5 месяцев интенсивность зуда постепенно нарастала и по истечении 6 месяцев после окончания терапии положительный эффект терапии в отношении устранения этого постоянного и крайне неприятного симптома заболевания полностью иссяк: жалобы на умеренный и выраженный зуд в области наружных половых органов с оценкой 5-9 баллов по ВАШ имел место у 25 (83,3%) пациенток. Ещё через полгода субъективная балльная оценка пациентками выраженности генитального зуда вернулась на позиции, которые наблюдались на момент начала лечения.

Таблица 7

**Степень выраженности зуда вульвы и промежности по ВАШ (баллы,
Me (Q₁:Q₂))**

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 7)	0,91	0,8	0,9
После проведения терапии:						
Непосредственно после окончания лечения	6 (5; 8)	7 (5; 8)	1 (1; 2)	0,74	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	2 (1; 3)	4,5 (4; 5)	3 (2; 3)	<0,01	0,24	<0,01
Через 6 месяцев после окончания лечения	0 (0; 0)	0 (0; 0)	6 (5; 7)	0,26	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после окончания лечения	0 (0; 5) *p ₄ <0,01	2,5 (0; 7) *p ₄ <0,01	7 (6; 7) *p ₄ = 1	0,03	<0,01	<0,01

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ - статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;
*p₃ - статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;
*p₄ - статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

У участниц первой и второй групп интенсивность зуда начала ослабевать намного позже, чем после проведения НИЛТ: только через месяц после окончания лечения. По истечении месяца после лечения женщины, которым проводилась комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия, оценивали зуд вульвы как менее выраженный в сравнении с участницами, которым проводилась только ФДТ ($p < 0,01$). Значимых отличий в оценке интенсивности зуда вульвы между первой и третьей группами на этом этапе не наблюдалось.

Через 6 месяцев после лечения только одна (3,33%) пациентка из первой группы предъявляла жалобы на умеренный генитальный зуд (выраженность зуда 7 баллов по ВАШ, рецидив через 5 месяцев после ФДТ). Во второй группе возобновление подобной симптоматики в аналогичные сроки наблюдалось у 3 (10%) участниц (выраженность зуда 5-6 баллов по ВАШ, рецидив через 5-6 месяцев после ФДТ). Эффективность устранения генитального зуда у пациенток всех групп отражена в таблице 7 в виде медианы и квартилей.

Через год после окончания терапии минимальная выраженность зуда наблюдалась у пациенток, получивших сочетанную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, что существенно отличало их как от женщин, прошедших низкоинтенсивную лазеротерапию ($p < 0,01$), так и от пациенток, получивших только ФТД ($p = 0,03$).

По истечении 12 месяцев наблюдения зуд в области наружных гениталий интенсивностью в 5-7 баллов по ВАШ беспокоил 8 (26,7%) женщин из первой группы. С учетом того, что большинство участниц этой группы (22 (73,3% исследуемых) не испытывали зуда и распределение полученных данных отличалось от нормального, медиана и интерквартильный размах для этого параметра были определены как 0 (0; 5). Во второй группе генитальный зуд с оценкой 5-8 баллов по ВАШ имел место в 16 (53,33%) случаях ($p_1 < 0,01$). Поскольку для данной группы также было характерно отличное от нормального

распределение величин, определялись медиана и ее квартили, которые составили 2,5 (0; 7) ($p_1 = 0,01$). В третьей группе зуд вульвы наблюдался у 29 (96,7%) участниц ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$), они оценивали выраженность данной жалобы на 5-9 баллов по ВАШ.

Те пациентки из первой и второй групп, у которых в течении 12 месяцев наблюдения возобновился зуд вульвы, оценивали его по ВАШ как менее интенсивный, чем зуд, беспокоивший их до начала терапии ($p < 0,01$). У данных участниц эффект от проведенного лечения по прошествии 12 месяцев после ФДТ оценивался как частично положительный.

Резкое ослабление или полное исчезновение зуда вульвы и промежности наблюдались в течение 10 ± 2 месяцев в первой группе и 9 ± 2 месяцев – во второй ($p_1 = 0,24$). В третьей группе положительный эффект от лечения в среднем продолжался 6 ± 1 месяцев, что было статистически значимо меньше, чем в первой и второй группах ($p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$). При этом влияние НИЛТ на интенсивность выраженности этого симптома можно оценить как быстрое, но кратковременное, а эффект фотодинамической терапии – как более постепенный, но и более длительный ($p < 0,01$). Присоединение антиоксидантной терапии к процедуре ФДТ обеспечило более стойкий положительный результат в отношении устранения генитального зуда при краурозе (САЛ) вульвы.

Визуальные признаки крауроза (САЛ) на кожно-слизистых покровах вульвы и промежности наблюдались у всех (100%) пациенток, принимавших участие в исследовании. LS-S-индекс (распространенность патологических изменений в области наружных половых органов) до начала лечения в группах значимо не различался (таблица 8). Следует подчеркнуть, что в третьей группе, где пациентки проходили НИЛТ, изменений LS-S-индекса на фоне проводимой терапии не зафиксировано на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 8

Значение LS-S-индекса (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
-------	----------	----------	----------	-----------------	-----------------	-----------------

До лечения	6,5 (5; 7)	6,5 (5; 8)	7 (5; 8)	1	0,82	0,81
После проведения терапии:						
Непосредственно после окончания лечения	6,5 (5; 7)	6,5 (5; 8)	7 (5; 8)	1	0,82	0,81
Через 1 месяц после окончания лечения	4 (3; 5)	5 (4; 6)	7 (5; 8)	0,09	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после окончания лечения	1 (0; 2)	3 (0; 4)	7 (5; 8)	<0,01	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после окончания лечения	1 (0; 2) * $p_4 < 0,01$	3 (0; 4) * $p_4 < 0,01$	7 (5; 8) * $p_4 = 1$	<0,01	<0,01	<0,01

* p_1 – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

* p_2 – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

* p_3 – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

* p_4 – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

После проведения сеанса ФДТ значение LS-S-индекса у пациенток первой и второй групп прогрессивно снижалось, отражая снижение выраженности патологических изменений на коже перианальной области в результате лечения. Минимальные показатели LS-S-индекса в этих группах наблюдались по истечении 6 месяцев после ФДТ и сохранялись на этом уровне ещё в течение полугода. Наибольший регресс патологических изменений был достигнут в первой группе, что существенно отличало её по этому показателю как от второй ($p_1 < 0,01$), так и от третьей группы ($p_2 < 0,01$).

Среднее значение LS-S-индекса до начала лечения во всех трех группах было определено как $6,5 \pm 1,5$ балла ($p = 0,96$). На момент завершения исследования в первой группе средняя оценка LS-S-индекса составила 1 ± 1 балл, что было в 3 раза меньше, чем во второй группе (3 ± 2 балла; $p_1 < 0,01$) и в 6,5 раз меньше, чем в третьей группе ($6,5 \pm 1,5$ баллов; $p_2 < 0,01$). Уменьшение LS-S-индекса в 6,5 раз в первой группе после проведенного лечения (с $6,5 \pm 1,5$ баллов до начала терапии до 1 ± 1 балла через 6 месяцев после нее с сохранением достигнутого результата до 12 месяцев наблюдения) позволяет говорить о высокой эффективности комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии в отношении устранения патологических очагов при краурозе (САЛ) вульвы.

Значение LS-A-индекса, характеризующего активность кожного процесса при краурозе (САЛ) вульвы, до начала лечения статистически в группах не различалось (таблица 9). В ходе визуального осмотра вульвы и промежности очаги крауроза оценивали по десяти критериям (наличие и выраженность эритемы, отека, уплотнения кожи, очагов белого цвета, гиперкератоза, атрофии, пузырей, пурпуры/эхимозов, эрозий, трещин), при этом каждый критерий мог получить оценку от 0 (отсутствует) до 3 (выражен значительно) баллов [33]. Суммарная оценка десяти критериев составляла значение LS-A-индекса.

Сразу после лечения значение LS-A-индекса в группе, где пациентки получали НИЛТ, снизилось ($p < 0,01$), при этом в первой и второй группах клинический эффект непосредственно после ФДТ визуально не был проявлен. Это подтверждает отсроченное развитие клинического эффекта ФДТ.

Непосредственно после ФДТ визуальных изменений на вульве не наблюдалось. В первые несколько дней после ФДТ у пациенток дополнительно появлялся локальный отек мягких тканей вульвы, на месте очагов крауроза (САЛ) формировался струп, который отторгался в последующие 6-8 недель. В связи с вышеперечисленными изменениями внешнего вида наружных половых органов, которые могли сохраняться до 2 месяцев после процедуры ФДТ, определение наличия и выраженности десяти критериев LS-A-индекса, а также оценка этого параметра в целом в первой и второй группах через 1 месяц после лечения не представлялись возможными (это отражено в виде прочерков в соответствующих ячейках таблицы 9). В то же время в третьей группе через месяц после проведения НИЛТ фиксировался прирост значения LS-A-индекса на 1 балл (в сравнении с результатом, зафиксированным в этой группе сразу после лечения; $p < 0,01$).

Таблица 9

Значение LS-A-индекса (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	12 (10; 14)	13 (11; 14)	12 (11; 13)	0,29	0,4	0,11
После проведения терапии:						

Непосредственно после окончания лечения	12 (10; 14)	13 (11; 14)	8 (7; 9)	0,29	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	-	-	9 (8; 10)	-	-	-
Через 6 месяцев после окончания лечения	3 (0; 4)	5 (0; 6)	11,5 (10; 13)	<0,01	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после окончания лечения	4 (0; 4) *p ₄ <0,01	6,5 (0; 7) *p ₄ <0,01	12 (11; 13) *p ₄ = 1	<0,01	<0,01	<0,01

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ - статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ - статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ - статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Эпителизация покровов вульвы у пациенток, которые после ФДТ получали антиоксидантную терапию, проходила быстрее. Пациенток просили зафиксировать дату, когда поверхность наружных гениталий восстанавливалась полностью, и сообщить эту информацию на очередном контрольном осмотре. Далее проводился расчет сроков заживления покровов вульвы после ФДТ. Средние сроки полного восстановления тканей наружных половых органов после ФДТ в первой группе составили 48±5 дней, во второй – 54±3 дня (p₁<0,01).

Спустя 6 месяцев после лечения в группах, где участницам проводили ФДТ, фиксировались наименьшие за все время наблюдения значения LS-A-индекса, причем в первой группе данный показатель был достоверно ниже, чем во второй (p <0,01). В третьей группе к этому времени LS-A-индекс практически вернулся к значениям, которые пациентки демонстрировали до начала лазеротерапии.

Через 12 месяцев после лечения можно было наблюдать рост LS-A-индекса в первой и второй группах на 1 и 1,5 балла соответственно (в сравнении с оценками LS-A-индекса, полученными на визите через 6 месяцев после лечения). Значение данного показателя в группе, где пациентки получали комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, было статистически значимо ниже, чем в группе, где участницы проходили только ФДТ (p<0,01). К этому сроку наблюдения LS-A-индекс у женщин третьей группы вернулся исходным значениям, которые фиксировались до проведения НИЛТ.

На завершающем этапе наблюдения (через 12 месяцев после лечения) 12 (40%) пациенток из первой группы, получавших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, демонстрировали полную клиническую ремиссию крауроза. Участницы из второй группы, которым выполняли только ФДТ, достигли полной клинической ремиссии в 9 (30%) случаях ($p_1 = 0,42$). У 10 (33%) и 5 (16,7%) женщин из первой и второй групп соответственно наблюдалась неполная клиническая ремиссия, которая проявлялась отсутствием жалоб на зуд вульвы на фоне сохраняющихся очагов крауроза (САЛ) ($p_1 = 0,14$). Таким образом, суммарно ремиссия зуда вульвы на период в 12 месяцев была зафиксирована в 22 (73%) случаях в первой группе и в 14 (46,7%) – во второй ($p = 0,04$).

Серьезных осложнений (ожога мягких тканей вульвы, анафилактического шока, поражения глаз) при проведении процедуры ФДТ у участниц первой и второй групп не прослеживалось. В период до 1 недели после ФДТ некоторые участницы отмечали усиление зуда в области гениталий (по 9 (30%) женщин из первой и второй групп; $p_1 = 1$) и слабо выраженные или умеренные локальные болезненные ощущения в проекции наружных половых органов (10 (33,3%) женщин из первой группы и 14 (46,7%) – из второй; $p_1 = 0,3$). У 2 (6,7%) пациенток с болевым синдромом из второй группы на 2-3 дни после процедуры наблюдалось повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ и $37,8^{\circ}\text{C}$, что расценивалось как индивидуальная реакция организма на активно протекающие процессы апоптоза и некроза. В случае усиления зуда участницам рекомендовали антигистаминные препараты в режиме, соответствующем инструкции к применению, в случае болевого синдрома и гипертермии назначались НПВС по схемам, описанным в аннотациях к препаратам.

Суммировав вышеизложенное, можно сделать вывод, что низкоинтенсивная лазерная терапия при краурозе (САЛ) вульвы обеспечивает в основном ослабление субъективных проявлений заболевания (генитального зуда), в то время как фотодинамическая терапия сопровождается объективным устранением патологических изменений на коже и слизистых. Эффект НИЛТ можно оценить как

быстрый и кратковременный, эффект ФТД – как отсроченный и длительный. Дополнительное назначение препаратов антиоксидантного действия после фотодинамического воздействия потенцирует положительное влияние указанного метода терапии крауроза (САЛ) вульвы.

3.3 Показатели оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы до и после лечения заболевания различными методами

Определение уровней маркеров оксидативного стресса в крови женщин, получающих различные виды терапии крауроза (САЛ) вульвы, было проведено до лечения и непосредственно после него, а также через месяц после завершения терапии.

До начала лечения уровни маркеров оксидативного стресса МДА и 8-OHdG в крови пациенток были увеличены, эндогенного антиоксиданта СОД – снижены относительно референсных значений [49]. Это свидетельствовало о наличии у женщин, больных краурозом (САЛ) вульвы, дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем.

Уровень маркера перекисного окисления липидов Малондиальдегида (МДА) на этапе начала исследования был сопоставимо выше референсного значения ($<1,2$ нмоль/мл) во всех группах (таблица 10). В первой и второй группах сразу после сеанса ФДТ наблюдалось увеличение концентрации МДА в сравнении с первоначальными показателями. Это позволяло судить об усилении процессов окисления в организме пациенток вследствие фотохимической реакции, инициируемой лазерным облучением очагов крауроза (САЛ), клетки которых накопили фотосенсибилизатор. Временный прирост уровней маркеров оксидативного стресса сразу после процедуры ФДТ ожидаем и свидетельствует о правильном ответе организма на проводимое лечение [113]. В третьей группе сразу после курса НИЛТ зафиксировано снижение показателей МДА относительно первоначальных значений, что демонстрирует уменьшение интенсивности окислительного стресса при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения. Необходимо отметить, что в третьей группе, несмотря на положительную

динамику концентрации МДА на фоне лечения, среднее значение прооксиданта превышало референсные показатели.

В течение первого месяца в первой и второй группах после ФТД определено резкое падение ($p < 0,01$) содержания МДА в сыворотке, которое было более выраженным ($p < 0,01$) в первой группе.

Таблица 10

Концентрация МДА в сыворотке крови (нмоль/мл)

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	4,1±0,3	3,99±0,3	4,03±0,35	0,16	0,4	0,93
После лечения	8,7±1,33 *p<0,01	9,1±0,96 *p<0,01	1,99±0,7 *p<0,01	0,19	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	0,97±0,22 *p<0,01 *p ₄ <0,01	3,73±0,32 *p<0,01 *p ₄ =0,99	4,08±0,35 *p<0,01 *p ₄ =0,58	<0,01	<0,01	0,84

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Через месяц после лечения концентрация МДА в крови участниц, получавших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, достигла уровня лабораторной нормы. В то же время, во второй группе показатели МДА вернулись к первоначальным значениям, которые фиксировались до начала терапии, и при этом более чем в 3 раза превышали максимальное значение референсного интервала.

Таким образом, можно было наблюдать разнонаправленное изменение концентрации МДА при применении разных преформированных физических факторов. После ФДТ в обеих группах имело место более чем 2-кратное увеличение концентрации МДА, что свидетельствует об ожидаемом усилении выраженности оксидативного стресса на фоне фотохимических реакций. У пациенток, прошедших лазеротерапию, сразу после завершения курса лечения уровень МДА упал в 2 раза, но не достиг референсного интервала. Данный эффект

НИЛТ был кратковременным, поскольку уже через месяц исследуемый показатель вернулся к исходному уровню.

До начала лечения содержание в крови биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8OHdG) у пациенток всех трех групп были сопоставимо высоким относительно референсных значений (0,1-0,3 нг/мл). Сразу после сеанса ФДТ (таблица 11) у участниц из первой и второй групп наблюдался дополнительный прирост концентрации 8OHdG, что позволило определить ожидаемое усиление окислительных процессов на фоне ФДТ. В третьей группе после курса НИЛТ отмечалось снижение концентрации 8OHdG, в связи с чем можно сделать вывод о более быстром по сравнению с ФДТ снижении интенсивности оксидативного стресса на фоне лазеротерапии.

Через месяц после лечения пациентки, получавшие комбинированную антиоксидантную и фотодинамическую терапию, продемонстрировали снижение уровня 8OHdG более чем в два раза от первоначального. При этом у всех участниц первой группы данный параметр достиг нормальных лабораторных значений. В то же время в группах сравнения уровни 8OHdG вернулись к исходным значениям, наблюдавшимся до начала терапии, и статистически достоверно ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$) превышали значения аналогичного показателя в первой группе.

Таблица 11

Концентрация 8OHdG в сыворотке крови (нг/мл)

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	0,56±0,1	0,54±0,13	0,53±0,11	0,51	0,27	0,98
После лечения	0,92±0,12 *p = 0,15	0,89±0,12 *p = 0,06	0,39±0,1 *p = 0,06	0,34	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	0,23±0,17 *p<0,01 *p ₄ <0,01	0,57±0,11 *p = 0,07 *p ₄ = 0,34	0,54±0,11 *p = 0,08 *p ₄ = 0,73	<0,01	<0,01	0,75

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

До начала лечения во всех трех группах концентрация эндогенного антиоксиданта супероксиддесмутазы (СОД, референсные значения 164-240 ед/мл) была одинаково снижена (таблица 12). Это свидетельствовало о снижении антиоксидантной защиты у больных краурозом (САЛ) вульвы. Сразу после сеанса ФДТ у участниц из первой и второй групп наблюдался прирост уровня СОД. Вероятно, увеличение концентрации СОД является реакцией на ожидаемое при ФДТ острое повреждение патологических клеток-мишеней в очагах крауроза (САЛ) вульвы. Тем не менее, у пациенток 1 и 2 групп уровень СОД не достигал значений лабораторной нормы. В третьей группе после завершения курса НИЛТ показатели СОД практически остались неизменными, уровень данного антиоксиданта у женщин, получавших лазеротерапию, также не достиг лабораторной нормы.

Через месяц после лечения в группе, где участницы получали ФДТ в комбинации с антиоксидантной терапией, значения СОД повысились до уровня, соответствующего критериям лабораторной нормы. По сравнению с исходным значением до начала терапии через месяц после её окончания среднее содержание СОД у пациенток первой группы увеличивалось в 2,5 раза. Во второй и третьей группах концентрация СОД, не достигнув референсных значений, снизилась до показателей, которые наблюдались до лечения. При этом у пациенток 2 группы уровень СОД через 1 месяц после окончания лечения был намного меньше ($p < 0,01$), чем после предлагаемой терапии.

Таблица 12

Концентрация СОД в сыворотке крови (ед/мл)

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	71,81±11,25	73,32±10,2	71,47±11,01	0,59	0,9	0,36
После лечения	94,61±6,82 *p = 0,03	94,53±6,85 *p = 0,03	79,37±8,95 *p = 0,29	0,96	<0,01	0,03
Через 1 месяц после окончания лечения	175,83±18,80 *p<0,01 *p ₄ <0,01	71,69±7,47 *p<0,01 *p ₄ =0,48	72,72±7,34 *p = 0,68 *p ₄ =0,61	<0,01	<0,01	0,30

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

* p_1 – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;
* p_2 - статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;
* p_3 - статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;
* p_4 - статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Таким образом, исследование показателей выраженности оксидативного стресса в сравниваемых группах свидетельствует о том, что изначально на фоне хронического воспаления тканей наружных половых органов пациентки с краурозом (САЛ) вульвы имеют высокий исходный уровень содержания прооксидантов и низкую активность антиоксидантной защиты. Низкоинтенсивная лазеротерапия приводила к кратковременному улучшению, но не восстановлению оптимального баланса анти- и прооксидантов. Этот эффект сохранялся в течение 1 месяца, после чего исследуемые показатели возвращались к исходным значениям. Однократное фотодинамическое воздействие сначала приводило к ещё большей активации оксидативного повреждения, которое в течение последующего месяца постепенно нивелировалось до исходных показателей. При этом дополнение ФДТ приемом препаратов антиоксидантного ряда позволило (после ожидаемого подъема активации образования свободных радикалов в качестве ответа на фотодинамическое воздействие) в течение месяца не только добиться исходных значений исследуемых маркеров, но и восстановить нормальный баланс между антиоксидантами и прооксидантами, т.е. устранить состояние хронического оксидативного стресса.

3.4 Самооценка качества жизни пациентками с краурозом (САЛ)

ВУЛЬВЫ

Нами была проведена субъективная оценка качества жизни пациенток, страдающих краурозом (САЛ) вульвы, с использованием опросника Short form-36 Health Status Survey (SF-36). Качество жизни оценивали по 10 параметрам: физический (PH) и психологический (MH) компоненты здоровья и 8 шкал, характеризующих эти компоненты.

Каждая шкала оценивалась отдельно от других, также давались оценки физическому и психическому компонентам здоровья в целом. Максимальная самооценка для каждого параметра качества жизни была равна 100 баллам,

минимальная – 0 баллов. Более высокие оценки свидетельствуют о более высоком качестве жизни.

На этапе начала исследования статистически значимой разницы в оценках физического компонента здоровья (РН, согласно обозначению в опроснике) среди групп не наблюдалось (таблица 13). После лечения во всех группах отмечалось постепенное увеличение сумм набираемых баллов для указанного параметра.

Оценка качества физического компонента здоровья после завершения использования преформированных факторов лечения наиболее быстро повышалась в группе женщин, прошедших лазеротерапию. Сразу после лечения оценка данного фактора качества жизни в третьей группе увеличилась на 5%, через месяц после окончания терапии прирост баллов достиг 9%. Но положительный эффект НИЛТ на физический компонент здоровья оказался недолгим, так как позже в течение следующего первого полугодия наблюдалось восстановление исходного уровня оценки данного параметра.

Таблица 13

Самооценка физического компонента здоровья, РН (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	36 (34; 38)	37 (35; 40)	40 (35; 44)	0,45	0,25	0,77
После лечения	37 (36; 39) *p = 0,54	39 (36; 40) *p = 0,80	45 (43; 50) *p = 0,87	0,56	0,94	0,53
Через 1 месяц после окончания лечения	45 (43; 47) *p = 0,82	46 (42; 50) *p = 0,26	49 (47; 51) *p = 0,78	0,99	1	0,99
Через 6 месяцев после лечения	51 (48; 52) *p = 0,02	50 (49; 52) *p = 0,46	37 (36; 39) *p = 0,67	0,15	<0,01	0,01
Через 12 месяцев после лечения	42 (40; 46) *p = 0,15 *p ₄ = 0,03	42 (40; 45) *p = 0,86 *p ₄ = 0,40	38 (35; 39) *p = 0,81 *p ₄ = 0,72	0,59	0,13	0,34

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

В обеих группах, где участницы исследования получали ФДТ, только спустя 1 месяц после проведения процедуры достигнута синхронное повышение оценки физического компонента здоровья (на 9% в каждой из групп), при этом статистической разницы между всеми тремя группами на этом этапе наблюдения не наблюдалось ($p = 1$). Далее в первой и второй группах оценки физического компонента здоровья продолжали расти (на 15% и 13% для первой и второй групп соответственно) и превысили аналогичный показатель в третьей группе ($p < 0,01$). В первой группе через 6 месяцев после проведения терапии продолжалось увеличение балльной оценки физического здоровья ($p = 0,02$), а в двух других группах этот рост прекратился. Однако разницы между показателями первой и второй групп через 6 месяцев после сеанса ФДТ не наблюдалось ($p_1 = 0,15$).

В течение следующего полугодия оценки физического компонента здоровья в группах, где лечение включало ФДТ, снижались, и через 12 месяцев после лечения участницы во всех группах не наблюдалось статистических различий по этому параметру. Но в первой группе, где лечение, помимо ФДТ, включало антиоксидантную терапию, оценка физического компонента здоровья была достоверно выше, чем до начала терапии ($p_4 = 0,03$), чего не наблюдалось в других группах.

Таким образом, применение препаратов антиоксидантного действия в комбинации с ФДТ продемонстрировало преимущество в отношении оценки физического компонента здоровья в долгосрочной перспективе по сравнению с двумя сравниваемыми группами.

При сравнении оценок психологического компонента здоровья (МН, согласно обозначению в опроснике) до начала лечения между группами различий не наблюдалось (таблица 14). Сразу после лечения пациентки, получавшие НИЛТ, продемонстрировали значительный прирост баллов по данному параметру

качества жизни (на 18%), превысив оценки участниц из первой и второй групп ($p_2 = 0,04$, $p_3 < 0,01$), но уже через месяц после лечения оценки психологического компонента здоровья женщин из групп, где лечение включало ФДТ, повысились настолько, что сравнялись с оценками пациенток, получавших НИЛТ ($p > 0,05$). В течение последующих нескольких месяцев оценки психологического компонента здоровья в первой и второй группах оставались стабильными, а в третьей группе начали снижаться, и через 6 месяцев после терапии уровень баллов, который характеризовал данный аспект качества жизни, в третьей группе был значимо ниже, чем в первых двух ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$), при этом статистической разницы между первой и второй группами не прослеживалось ($p_1 > 0,05$).

Через 12 месяцев после лечения, несмотря на постепенное снижение оценок психологического компонента здоровья во всех группах, участницы, получавшие ФДТ, имели более высокие показатели по данному параметру, чем пациентки, которым проводилась НИЛТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). При этом в той группе, где ФДТ была дополнена антиоксидантной терапией, уровень психологического компонента здоровья был выше, чем в группе, где женщины получали только ФДТ ($p_1 < 0,01$). Также в первой группе оценки данного параметра качества жизни через 12 месяцев после лечения были статистически значимо более высокими, чем до начала терапии ($p_4 < 0,01$), чего не наблюдалось в группах сравнения.

Таблица 14

Самооценка психологического компонента здоровья, МН (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	30 (27; 33)	31 (28; 35)	32 (29; 36)	0,27	0,48	0,27
После лечения	35 (32; 39) *p = 0,02	36 (33; 42) *p = 0,23	50 (47; 52) *p < 0,01	0,13	0,04	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	52 (50; 53) *p = 0,03	51 (48; 52) *p < 0,01	52 (51; 53) *p = 0,37	0,78	0,95	0,72
Через 6 месяцев после лечения	54 (52; 55) *p = 0,18	53 (52; 54) *p = 0,6	39 (33; 43) *p = 0,16	0,27	<0,01	<0,01

Через 12 месяцев после лечения	48 (46; 51) *p = 0,02 *p ₄ <0,01	42 (38; 46) *p = 0,03 *p ₄ = 0,39	33,5 (28; 37) *p = 0,97 *p ₄ = 0,71	<0,01	<0,01	<0,01
-----------------------------------	--	---	---	-------	-------	-------

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Таким образом, в оценке психологического компонента здоровья на фоне проведения НИЛТ крауроза (САЛ) вульвы отмечена та же динамика, что и при оценке физического компонента здоровья: резкое улучшение состояния сразу после завершения курса лечения ($p < 0,01$), сохранение положительного эффекта в течение последующего месяца и постепенное снижение балльной оценки в течение 6 месяцев с возвращением к исходным показателям в течение года после проведения терапии. При этом, если непосредственно после завершения курса НИЛТ психологически статус оценивался более высоко, чем после использования ФДТ ($p < 0,05$), то к концу первого месяца после применения преформированных физических факторов балльные оценки учитываемого показателя во всех трех группах сравнивались, а на протяжении второго полугодия после лечения оценка психологического компонента здоровья после ФДТ значимо превышала таковую после НИЛТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$).

Эффект приема препаратов антиоксидантного действия на самооценку психологического компонента жизни можно признать значимым и отсроченным: через 6 месяцев после завершения лечения в обеих группах после ФДТ сравниваемые показатели были почти одинаковыми, а к концу года наблюдения показатель в первой группе намного ($p_1 < 0,01$) превышал значения во второй.

На этапе начала исследования оценки шкалы «Физическое функционирование» (PF, согласно обозначению в опроснике) в группах не имели значимых различий (таблица 15). Данный показатель характеризует, насколько состояние здоровья ограничивает физическую нагрузку пациента (например, самообслуживание, подъем по лестнице, ношение тяжестей).

Сразу после лечения оценка «Физического функционирования» в группе НИЛТ повысилась на 15% и была значимо более высокой, чем в группах ФДТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Через месяц после лечения оценки данной шкалы в первых двух группах повысились и не отличались от таковой в третьей группе ($p > 0,05$). В следующие месяцы в группах, где пациентки получали ФДТ, наблюдался рост количества баллов по обсуждаемой составляющей качества жизни. Максимальный прирост количества баллов относительно начала исследования составил 20% в первой группе и 15% во второй группе. В то же время в группе, где участницам проводилась НИЛТ, оценка «Физического функционирования» снижалась, и через 6 месяцев после лечения показатели третьей группы по данной шкале были статистически ниже, чем в первой и второй группах. При этом различий между группами, где женщинам проводилась ФДТ, не наблюдалось ($p_1 > 0,1$).

В последующие полгода оценки «Физического функционирования» в первой и второй группах снижались, при этом к концу исследования их значения были статистически значимо более высокими, чем до начала лечения ($p_4 < 0,01$). Оценка обсуждаемой шкалы в группе НИЛТ с 6 до 12 месяцев наблюдения значимо не менялась и на момент завершения исследования была достоверно ниже, чем в группах, где участницы получали ФДТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Самооценка «Физического функционирования» в первой группе через 12 месяцев после лечения не имела значимых отличий от таковой во второй группе.

Таблица 15

Самооценка физического функционирования, PF (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	70 (65; 75)	70 (60; 75)	65 (65; 75)	0,38	0,24	0,84
После лечения	70 (65; 75) *p = 0,3	75 (65; 80) *p = 0,01	80 (70; 85) *p < 0,01	0,75	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	80 (80; 85) *p < 0,01	80 (75; 85) *p < 0,01	85 (80; 90) *p < 0,01	0,86	0,29	0,46

Через 6 месяцев после лечения	90 (85; 90) *p<0,01	85 (80; 90) *p<0,01	62,5 (60; 75) *p<0,01	0,1	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	77,5 (75; 85) *p<0,01 *p ₄ <0,01	80 (75; 85) *p<0,01 *p ₄ <0,01	65 (65; 70) *p = 1 *p ₄ = 0,35	0,79	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Таким образом, применение НИЛТ для лечения крауроза (САЛ) вульвы ассоциировано с быстрым, но непродолжительным улучшением физического функционирования пациенток по сравнению в ФДТ, но уже через месяц после лечения эта разница нивелируется, и в отдаленной перспективе женщины с краурозом (САЛ) вульвы, проходившие ФДТ, оценивают свои физические возможности выше, чем пациентки, проходившие НИЛТ. Дополнение ФДТ антиоксидантной терапией не улучшает качество физического функционирования пациенток в сравнении с изолированным использованием ФДТ.

До начала терапии количество баллов по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (RP, согласно обозначению в опроснике), набранное пациентками трех групп значимо не отличалось и было крайне низким (таблица 16). Данная шкала характеризует влияние состояния здоровья пациента на его повседневную деятельность, например, работу, выполнение повседневных бытовых обязанностей.

Таблица 16

Самооценка ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, RP (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	0 (0; 25)	0 (0; 25)	0 (0; 50)	0,59	0,36	0,14
После лечения	0 (0; 25)	25 (0; 50)	100 (50; 100)	0,07	<0,01	<0,01

	*p = 0,49	*p<0,01	*p<0,01			
Через 1 месяц после окончания лечения	75 (50; 100) *p<0,01	75 (50; 100) *p<0,01	100 (100; 100) *p<0,01	1	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	100 (100; 100) *p<0,01	100 (100; 100) *p<0,01	25 (0; 50) *p<0,01	0,26	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	62,5 (50; 75) *p<0,01 *p ₄ <0,01	50 (25; 75) *p<0,01 *p ₄ <0,01	0 (0; 25) *p<0,01 *p ₄ = 0,24	0,08	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

После лечения оценка «Ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием», в группе НИЛТ повысилась на 100% (p<0,01) и значимо превысила данные, полученные в группах ФДТ (p₂<0,01, p₃<0,01). Через месяц после лечения оценки данной шкалы в первой и второй группах также значительно увеличились – на 75% (p<0,01), но продолжали быть статистически более низкими, чем оценка в третьей группе (p₂<0,01, p₃<0,01). Вероятно, более низкие показатели по данному параметру в первой и второй группах связаны с продолжающимися процессами восстановления целостности тканей вульвы после ФДТ.

Далее в группе НИЛТ можно было наблюдать снижение оценки «Ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием», которая достигла своего минимума и первоначального значения через 12 месяцев после лечения. В группах ФДТ количества баллов, характеризующих данную шкалу, наоборот, росли и достигли своего максимума (100 баллов) через 6 месяцев после проведенного лечения. Статистических различий между группами на этом этапе исследования не было.

В последующие 6 месяцев можно было отметить снижение оценок RP не только в третьей, но и в первых двух группах. Тем не менее, результаты, полученные через 12 месяцев наблюдения в первой и второй группах были лучше,

чем на момент начала исследования: оценки данной шкалы среди пациенток, которым проводили ФДТ, были на 62,5% и 50% ($p_4 < 0,01$) выше, чем до лечения (для первой и второй групп соответственно). Комбинация ФДТ и антиоксидантной терапии не внесла значимого вклада в улучшение исходов по данному параметру качества жизни в сравнении с изолированным применением ФДТ ($p > 0,05$).

Из представленного можно сделать вывод о том, что крауроз (САЛ) вульвы, сопровождающийся мучительными и длительно существующими клиническими проявлениями, резко снижает качество ролевого функционирования пациентов. Лечение способно значительно повысить качество жизни по данному параметру, но сроки наступления и продолжительности позитивного эффекта на функционирование пациентов у разных методов лечения индивидуальны. НИЛТ приводит к быстрому, но краткосрочному улучшению РР, быстро купируя боль и зуд вульвы. При ФДТ, вне зависимости от ее комбинации с антиоксидантной терапией, положительное влияние лечения на ролевое функционирование пациента развивается медленнее, чем при НИЛТ, но в долгосрочной перспективе этот эффект более стабилен, и даже через год после ФДТ качество жизни пациенток по данному параметру остается более высоким, чем до лечения.

Различий в оценках по шкале «Интенсивность боли» (ВР, согласно обозначению в опроснике) до начала лечения между группами выявлено не было (таблица 17). Несмотря на свое название, данная шкала отражает не выраженность болевого синдрома, а способность пациента заниматься повседневной деятельностью дома и вне его.

Таблица 17

Самооценка интенсивности боли, ВР (баллы, Ме (Q₁:Q₂))

Не	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	41 (41; 52)	41 (41; 62)	46,5 (41; 62)	0,12	0,06	0,36
После лечения	41 (41; 52) *p = 0,60	41 (41; 62) *p = 0,57	92 (74; 100) *p < 0,01	0,06	<0,01	<0,01

Через 1 месяц после окончания лечения	74 (74; 84) *p<0,01	74 (74; 94) *p<0,01	100 (84; 100) *p = 0,01	0,84	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	100 (100; 100) *p<0,01	100 (94; 100) *p<0,01	62 (62; 62) *p<0,01	0,8	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	74 (62; 74) *p<0,01 *p ₄ <0,01	62 (62; 74) *p<0,01 *p ₄ <0,01	52 (41; 62) *p<0,01 *p ₄ = 0,46	0,23	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Сразу после лечения в группе НИЛТ фиксировалось значительное увеличение количества баллов, характеризующих шкалу «Интенсивности боли» (ВР, согласно выбранной системе опроса) на 45,5% (p<0,01), это было статистически значимо больше, чем в группах, где участницы получали ФДТ (p₂<0,01, p₃<0,01), в которых динамика оценок на данном этапе наблюдения не была выражена (p>0,05). В течение следующего месяца после лечения во всех группах происходил прирост оценок по данной шкале, при этом в третьей группе данный параметр был максимальным. В группах ФДТ за месяц после терапии оценки шкалы «Интенсивность боли» увеличились на 33% (для обеих групп), но продолжали оставаться более низкими, чем в группе НИЛТ (p₂<0,01, p₃<0,01).

В последующие несколько месяцев оценки шкалы «Интенсивность боли» в первой и второй группах продолжали расти, достигнув своего максимума через 6 месяцев после лечения (p<0,01). В то же время в третьей группе количество баллов, характеризующее обсуждаемый параметр качества жизни, стало снижаться, и через 6 месяцев после НИЛТ было достоверно меньшим, чем в группах ФДТ (p₂<0,01, p₃<0,01). В последующие полгода оценки «Интенсивности боли», снижались во всех группах, при этом через 12 месяцев после лечения в первой и второй группах качество жизни по данной шкале оценивали выше, чем в третьей группе (p₂<0,01, p₃<0,01). Также необходимо отметить, что оценки шкалы «Интенсивность боли» в

группах, где пациентки получали ФДТ, через 12 месяцев после лечения были статистически значимо выше, чем до лечения ($p_4 < 0,01$), чего не наблюдалось в группе, где участницам проводили НИЛТ ($p_4 = 0,46$).

На протяжении всего периода наблюдения статистически значимых различий в данных по шкале «Интенсивность боли» между первой и второй группами не наблюдалось. В связи с этим можно сделать вывод, что, в сравнении с ФДТ, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия не имеет преимуществ в улучшении данного параметра качества жизни.

Динамика показателей шкалы «Интенсивность боли» отражает постепенное наступление лечебного эффекта после ФДТ (купирование зуда и вульводинии) с дальнейшим стабильным сохранением высоких оценок данного параметра качества жизни на протяжении года после лечения. НИЛТ также имеет выраженное положительное влияние на указанные симптомы крауроза (САЛ) вульвы, этот эффект достигается быстро, но сохраняется недолго: в течение нескольких месяцев после лечения.

Шкала «Общее состояние здоровья» (GH, согласно обозначению в опроснике; таблица 18) определяет оценку пациентом его состояния здоровья в текущий момент и оценку перспективы лечения: есть ли у больного позитивный настрой на терапию, ожидает ли он положительный результат от лечения или считает его бесполезным.

Сразу после лечения во всех группах отмечался синхронный ($p_{1,2,3} > 0,05$) прирост оценок «Общего состояния здоровья» на 7,5-10% ($p < 0,01$). Далее оценки данной шкалы в группе НИЛТ оставались стабильными в течение месяца после терапии, а затем начали снижаться, достигнув первоначальных значений через 12 месяцев наблюдения. В группах ФДТ прирост баллов GH продолжался в течение месяца после лечения, пациентки этих групп продемонстрировали увеличение оценок данного параметра качества жизни в 3 и 2 раза для первой и второй групп соответственно ($p < 0,01$). Эти же результаты в группах ФДТ фиксировались по истечении 6 месяцев наблюдения. Далее оценки «Общего состояния здоровья» в

первой и второй группах снижались, но продолжали быть более высокими по сравнению с оценками, полученными до начала лечения ($p_4 < 0,01$).

Таблица 18

Самооценка общего состояния здоровья, GH (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	15 (15; 20)	20 (20; 25)	20 (15; 20)	0,08	0,42	0,24
После лечения	25 (20; 35) *p<0,01	27,5 (25; 35) *p<0,01	30 (20; 35) *p<0,01	0,29	0,14	0,35
Через 1 месяц после окончания лечения	45 (45; 50) *p<0,01	40 (40; 45) *p<0,01	30 (25; 35) *p = 0,46	<0,01	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	45 (40; 50) *p = 0,6	40 (40; 45) *p = 0,65	20 (15; 30) *p<0,01	0,06	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	35 (30; 35) *p<0,01 *p ₄ <0,01	30 (25; 35) *p<0,01 *p ₄ <0,01	20 (20; 25) *p = 0,03 *p ₄ = 0,11	<0,01	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

При сравнении данных, полученных в первой и второй группах, статистическая разница в результатах была получена через 1 и 12 месяцев после лечения; на этих этапах наблюдения комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия продемонстрировала преимущество перед ФДТ в улучшении «Общего состояния здоровья» пациенток.

Таким образом, позитивное влияние НИЛТ на «Общее состояние здоровья» является очень кратковременным и не имеет преимуществ перед комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапией и ФДТ. ФДТ оказывает более выраженный, стойкий и длительный положительный эффект на данный параметр качества жизни, чем НИЛТ, а дополнительный прием антиоксиданта

Этилметилгидроксипиридина сукцината после ФДТ усиливает этот результат в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Шкала «Жизненная активность» (VT, согласно обозначению в опроснике) характеризует самоощущение пациента полным сил, энергичным или, наоборот, обессиленным, утомленным.

До начала лечения пациентки всех трех групп набрали схожее количество баллов по шкале «Жизненная активность» (таблица 19). Сразу после лечения во всех группах наблюдался прирост баллов по данной шкале, но после НИЛТ оценка VT была более высокой, чем после ФДТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Через месяц после лечения показатели данной шкалы во всех группах продолжали расти, при этом данные, полученные в первой и третьей группах, сравнялись ($p_2 = 0,12$), а во второй группе – были значимо ниже, чем в группах сравнения ($p_1 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). На протяжении следующих нескольких месяцев можно было наблюдать дальнейшее увеличение оценок «Жизненной активности» в группах ФДТ на фоне снижения аналогичного показателя в группе НИЛТ, где он достиг первоначальных значений через 6 месяцев после терапии и сохранил свои позиции до окончания периода наблюдения.

Через 12 месяцев после лечения в обеих группах с ФДТ баллы VT были значимо более высокими, чем до начала лечения. Оценки обсуждаемой шкалы в первой группе были достоверно выше, чем во второй на этапах 1, 6 и 12 месяцев после лечения.

Таблица 19

Самооценка жизненной активности, VT (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	27,5 (20; 30)	30 (25; 35)	30 (25; 35)	0,17	0,09	0,34
После лечения	30 (25; 35) *p<0,01	35 (30; 40) *p<0,01	55 (55; 60) *p<0,01	0,2	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	60 (60; 65) *p<0,01	55 (45; 55) *p<0,01	60 (60; 65) *p<0,01	<0,01	0,12	<0,01

Через 6 месяцев после лечения	65 (65; 70) *p<0,01	60 (60; 60) *p<0,01	30 (30; 35) *p<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	60 (55; 60) *p<0,01 *p ₄ <0,01	50 (40; 55) *p<0,01 *p ₄ <0,01	30 (30; 35) *p = 0,07 *p ₄ = 0,49	<0,01	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Таким образом, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия имеет преимущество перед ФДТ в более значимом повышении жизненной активности пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, сопоставима по данному параметру с НИЛТ в краткосрочной перспективе (1 месяц после лечения) и превосходит этот метод физиотерапии в долгосрочной перспективе по силе и продолжительности эффекта.

Шкала «Социальное функционирование» (SF, согласно обозначению в опроснике) характеризует влияние физического или эмоционального состояния пациента на ограничение социальной активности и общения с другими людьми.

До начала лечения участницы всех групп оценивали шкалу «Социальное функционирование» схожим образом (таблица 20). Сразу после лечения в группах, где пациентки получали ФДТ, изменения оценок SF не наблюдалось. В то же время в третьей группе оценка, полученная сразу после НИЛТ, возросла в 2 раза и сохраняла положительную динамику через месяц после лечения (p<0,01), достигнув максимального количества баллов. Далее в третьей группе количество баллов SF снижалось и через 12 месяцев наблюдения достигло уровня до лечения.

Таблица 20

Самооценка социального функционирования, SF (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	50 (50; 50)	50 (50; 62,5)	50 (50; 62,5)	0,92	0,58	0,38

После лечения	50 (50; 50) *p = 0,50	50 (50; 75) *p = 0,1	100 (75; 100) *p<0,01	0,14	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	87,5 (75; 100) *p<0,01	75 (62,5; 75) *p = 0,03	100 (100; 100) *p = 0,04	0,02	0,03	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	100 (100; 100) *p<0,01	100 (100; 100) *p<0,01	62,5 (50; 75) *p<0,01	0,72	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	75 (75; 100) *p<0,01 *p ₄ <0,01	75 (62,5; 75) *p<0,01 *p ₄ = 0,08	50 (50; 62,5) *p = 0,25 *p ₄ = 0,24	<0,01	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

В группах, где пациенткам проводили ФДТ, достоверный прирост оценок SF наблюдался только через месяц после процедуры ($p<0,01$), но баллы, набранные участницами первой и второй групп, оставались статистически значимо более низкими, чем в третьей группе ($p_2<0,01$, $p_3<0,01$). Максимальные значения обсуждаемой шкалы в первой и второй группах были получены через 6 месяцев после терапии; эти показатели также достоверно превышали таковые в третьей группе ($p_2<0,01$, $p_3<0,01$). Далее оценки «Социального функционирования» в группах ФДТ снижались, но, даже несмотря на это, количество баллов SF, в первой и второй группах через 12 месяцев после терапии были статистически значимо более высоким, чем до ее проведения ($p_4<0,01$).

Таким образом, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия имеет преимущество перед применением только ФДТ в улучшении социальной активности пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, но уступает НИЛТ в скорости наступления данного положительного эффекта. Позитивное влияние НИЛТ на социальную жизнь больных краурозом (САЛ) вульвы носит кратковременный характер, а в случае ФДТ, особенно в сочетании с антиоксидантной терапией, положительный эффект лечения на социальное

функционирование пациенток наблюдается даже по истечении 12 месяцев после терапии.

Шкала «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (RE, согласно обозначению в опроснике) характеризует влияние эмоционального состояния на различную повседневную деятельность и работу. В случае низких оценок по данной шкале ухудшение эмоционального состояния ограничивает повседневную деятельность и мешает выполнению работы, снижая ее качество, требуя дополнительного времени и трудовых затрат.

До начала лечения RE-оценки пациенток были крайне низкими и не имели статистических различий между группами (таблица 21). Сразу после окончания терапии женщины из группы НИЛТ продемонстрировали значительный прирост RE баллов по указанной шкале ($p < 0,01$), и в течение последующего месяца эта достигла максимальных значений, значительно превышая показатели в группах ФДТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Далее значения данной шкалы в третьей группе начинали постепенно снижаться и через 12 месяцев наблюдения не отличались от таковых, полученных до начала лечения.

Таблица 21

Самооценка ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, RE (баллы, Me (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	16,67 (0; 33)	16,67 (0; 33)	0 (0; 33)	0,58	0,1	0,18
После лечения	16,67 (0; 33) *p = 1	16,67 (0; 33) *p = 1	100 (66,67; 100) *p < 0,01	0,58	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	100 (66,67; 100) *p < 0,01	100 (66,67; 100) *p < 0,01	100 (100; 100) *p < 0,01	0,69	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	100 (100; 100) *p < 0,01	100 (100; 100) *p < 0,01	100 (66,67; 100) *p < 0,01	0,16	<0,01	<0,01

Через 12 месяцев после лечения	66,67 (66,67; 100) *p<0,01 *p ₄ <0,01	66,67 (33,33; 66,67) *p<0,01 *p ₄ <0,01	0 (0; 33) *p<0,01 *p ₄ = 0,76	0,27	<0,01	<0,01
--------------------------------	---	--	---	------	-------	-------

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

В группах, где пациенткам проводили ФДТ, значимый прирост показателей RE отмечался через месяц после лечения, при этом оценки данной шкалы в этих группах были достоверно ниже, чем в группе НИЛТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Дальнейший прирост баллов по данному аспекту качества жизни в первой и второй группах привел к тому, что через 6 месяцев после лечения оценки «Ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» в первой и второй группах достигли максимальных значений и были значимо выше, чем в третьей группе ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Через 12 месяцев после лечения количества баллов, набранных по обсуждаемой шкале, в первой и второй группах снижались. Несмотря на это, участницы указанных групп оценивали данный параметр качества жизни выше, чем до начала исследования. Статистических различий по шкале RE между первой и второй группами на протяжении 12 месяцев после лечения не наблюдалось.

Таким образом, при использовании ФДТ для лечения крауроза (САЛ) вульвы ролевое функционирование пациенток, зависящее от эмоционального статуса, улучшается медленнее, чем при применении НИЛТ, но положительный эффект на данный аспект качества жизни после ФДТ сохраняется дольше, чем после указанного метода физиотерапии. Сочетание ФДТ с антиоксидантной терапией не имеет преимуществ в улучшении ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, перед изолированным применением ФДТ.

Шкала «Психическое здоровье» (МН, согласно обозначению в опроснике) характеризует эмоциональный статус пациента. Низкие оценки по данной шкале

могут свидетельствовать о недостатке у больного положительных эмоций, наличии тревожных, депрессивных расстройств, психического неблагополучия.

Оценки шкалы «Психическое здоровье» до начала лечения в изучаемых группах не различались (таблица 22). Сразу после лечения во всех группах наблюдался рост баллов, характеризующих данную шкалу, наиболее заметным он был в третьей группе, где МН-оценки были значимо выше, чем в первой и второй группах ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Через месяц после лечения наилучшие показатели продемонстрировали пациентки, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, оценки которых к этому моменту увеличились почти в 2 раза ($p < 0,01$). Вероятно, такие результаты в первой группе могут быть связаны с анксиолитическим эффектом Этилметилгидроксипиридина сукцината.

Далее количество МН-баллов в группе комбинированной терапии оставалось стабильным, в группе изолированной ФДТ – повышалось, а в группе НИЛТ начало снижаться, и через 6 месяцев после лечения оценки данного параметра качества жизни в первых двух группах были значимо выше, чем в третьей группе ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$), но не имели различий между собой ($p_1 = 0,16$).

Таблица 22

Самооценка психического здоровья, МН (баллы, Ме (Q₁:Q₂))

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	40 (36; 40)	40 (36; 44)	40 (40; 44)	0,81	0,45	0,25
После лечения	40 (40; 48) *p = 0,03	44 (40; 44) *p < 0,01	66 (56; 72) *p < 0,01	0,5	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	76 (72; 76) *p < 0,01	72 (64; 76) *p < 0,01	68 (68; 72) *p = 0,01	<0,01	<0,01	0,2
Через 6 месяцев после лечения	76 (76; 80) *p = 0,06	76 (68; 76) *p < 0,01	44 (40; 48) *p < 0,01	0,16	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	68 (68; 72) *p < 0,01	52 (48; 64) *p < 0,01	40 (40; 44) *p = 0,02	<0,01	<0,01	<0,01

	* $p_4 < 0,01$	* $p_4 < 0,01$	* $p_4 = 1$			
--	----------------	----------------	-------------	--	--	--

* p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

* p_1 – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

* p_2 – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

* p_3 – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

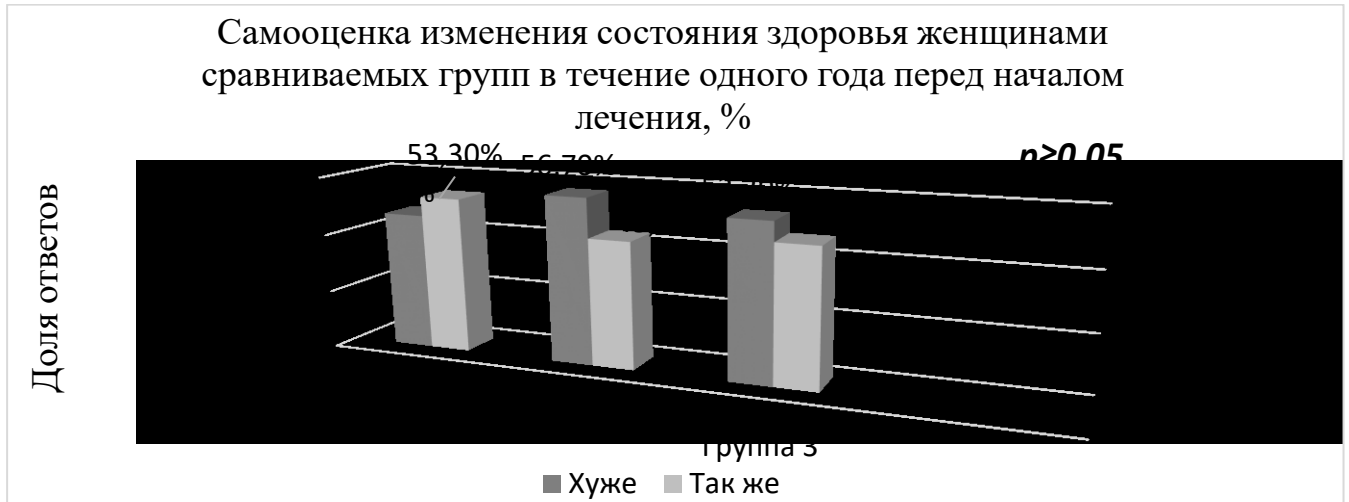
* p_4 – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

К моменту завершения исследования количества баллов, набранных по шкале «Психическое здоровье», во всех группах снижалось. В группе НИЛТ оценка данной шкалы вернулась к значениям, наблюдавшимся до начала терапии, а в группах, где пациенткам проводили ФДТ, через 12 месяцев после лечения баллы МН значимо превышали таковые до лечения. При сравнении первой и второй групп статистически значимая разница была получена между первым и двенадцатым месяцами после лечения ($p_1 < 0,01$).

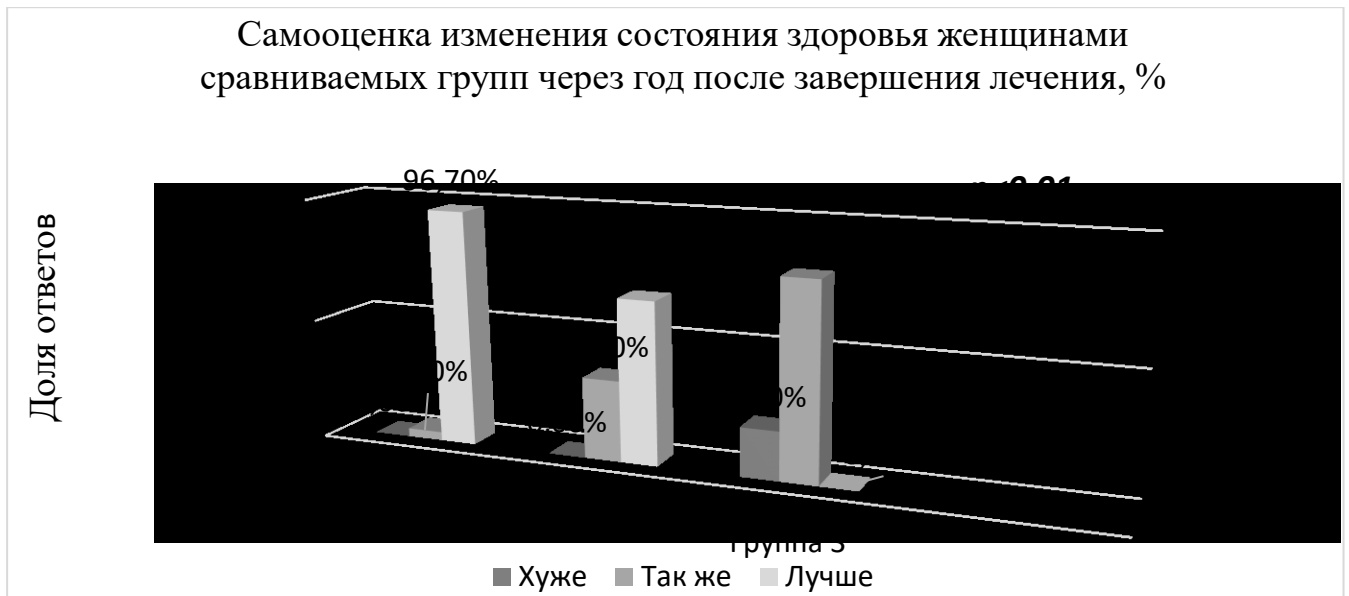
Таким образом, несмотря на быстрое и кратковременное улучшение «Психического здоровья» пациенток после НИЛТ, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия продемонстрировала максимально высокий и длительный положительный эффект, имея преимущество перед ФДТ и НИЛТ.

Для динамической оценки влияния различных методов лечения крауроза (САЛ) вульвы на здоровье пациенток в целом были проанализированы ответы участниц исследования на вопрос №2 анкеты оценки качества жизни SF-36 «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?» в динамике: до лечения и через 12 месяцев после окончания терапии.

До начала лечения (рисунок 1) во всех группах на указанный ранее вопрос были получены ответы «хуже» (у 14 (46,7%), 17 (56,7%) и 16 (53,3%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно) и «так же» (у 16 (53,3%), 13 (43,3%) и 14 (46,6%) пациенток первой, второй и третьей групп соответственно). Статистически значимых различий в распределении долей ответов между группами не выявлялось ($p = 0,74$). Это свидетельствует о значительном прогрессировании заболевания за достаточно непродолжительный отрезок времени.



Через 12 месяцев после лечения (рисунок 2) пациентки, которым проводилась ФДТ, отвечали на вопрос «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?» «лучше» или «так же», причем участницы, которым проводилась комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия, в 29 (96,7%) случаев оценивали свое здоровье лучше, чем оно было год назад. В группе, где женщинам предлагалась только ФДТ, количество исследуемых с положительной оценкой своего здоровья по сравнению с таковой год назад также было высоким – 20 (66,7%), но эти результаты были статистически более низкими, чем в первой группе ($p < 0,01$). Ответы «так же» на поставленный вопрос дали 1 (3,3%) женщина из первой группы и 10 (33,3%) – из второй ($p < 0,01$). Хуже, чем год назад, свое здоровье участницы первой и второй групп через 12 месяцев после лечения не оценивали. По сравнению с фотодинамической монотерапией, после дополнения преформированного физического фактора курсовым приемом препарата антиоксидантного действия показатель стойкого улучшения состояния здоровья увеличился почти в 1,5 раза.



В третьей группе через 12 месяцев после НИЛТ ответа «лучше» на вопрос «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?» никто не дал. 24 (80%) женщин считали, что их здоровье в целом находится на том же уровне, что и год назад, 6 (20%) участниц отметили ухудшение своего здоровья за последний год. Эти результаты были значимо более низкими, чем в группах, где пациенткам проводилась ФДТ ($p < 0,01$).

Подытожив все вышеизложенное, можно сделать вывод, что НИЛТ приводит к быстрому, но кратковременному улучшению различных параметров качества жизни при краурозе (САЛ) вульвы. Использование ФДТ при данном заболевании имеет преимущества над НИЛТ в долгосрочной перспективе: позитивное влияние на качество жизни после процедуры проявляется медленнее, но сохраняется дольше – даже через год после лечения.

Сочетание ФДТ с антиоксидантной терапией позволяет ускорить темп улучшения качества жизни после терапевтического воздействия, особенно в отношении психологического компонента здоровья. В сравнении с ФДТ, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия демонстрирует более выраженное и долгосрочное положительное воздействие на общее состояние здоровья пациенток (что также подтверждается анализом ответов участниц исследования на второй вопрос опросника SF-36), повышение их жизненной

активности, улучшение социального функционирования и психологического благополучия.

3.5 Оценка психо-эмоционального состояния пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, получавших различное лечение

Психо-эмоциональный фон пациенток с краурозом (САЛ) вульвы определялся с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (A.S. Zigmond, R.P. Snaithe, 1983 г), где выраженность тревоги и депрессия оценивались отдельно друг от друга (таблица 23). Интерпретация набранных в ходе анкетирования баллов проводилась следующим образом: 0-7 баллов – отсутствие признаков тревоги / депрессии, 8-10 баллов – субклиническая тревога / депрессия, 11 баллов и выше – клиническая тревога и депрессия.

Сразу после лечения во всех группах наблюдалось уменьшение уровня тревоги ($p < 0,01$). Наиболее выражено этот процесс проходил в третьей группе, где после окончания курса НИЛТ оценки шкалы тревоги уменьшились в 2 раза в сравнении с первоначальными. Но уже через месяц после лечения оценки участниц из первой и второй групп, были достоверно ниже, чем в группе НИЛТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 = 0,02$). На этом этапе исследования пациентки, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, продемонстрировали лучшие результаты по шкале тревоги за весь период наблюдения и набрали статистически значимо меньше баллов, чем пациентки из групп сравнения ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). Далее уровень тревоги во всех группах возрастал, но с разной динамикой: в группе НИЛТ оценки уровня тревоги через 12 месяцев после лечения достигли уровня, который наблюдался до лечения ($p_4 = 1$), а в обеих группах, где лечение включало ФДТ, через год наблюдения количество баллов, характеризующих тревожный фон настроения, было меньше, чем до лечения ($p_4 < 0,01$). При сравнении динамики изменения оценок шкалы тревоги в первой и второй группах достоверная разница была получена только через месяц после лечения, что, по всей видимости, объясняется анксиолитическим действием Этилметилгидроксипиридина

сукцината, который женщины первой группы принимали в течение месяца после ФДТ.

Таблица 23

Оценка уровня тревоги (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), баллы, Me (Q₁:Q₂)

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	1	0,9	0,44
После лечения	6 (5; 7) *p<0,01	6 (5; 7) *p<0,01	4 (3; 5) *p<0,01	0,6	<0,01	<0,01
Через 1 месяц после окончания лечения	3 (2; 3) *p<0,01	5 (4; 5) *p<0,01	5 (5; 6) *p<0,01	<0,01	<0,01	0,02
Через 6 месяцев после лечения	6 (5; 6) *p<0,01	6 (5; 6) *p<0,01	7 (7; 8) *p<0,01	0,72	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	6 (6; 7) *p<0,01 *p ₄ <0,01	7 (6; 7) *p<0,01 *p ₄ <0,01	8 (7; 8) *p<0,01 *p ₄ = 1	0,31	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Анализ состава исследуемых групп в зависимости от наличия у участниц субклинической / клинической тревоги дал следующие результаты (рисунок 3): до начала лечения отсутствие признаков субклинической / клинической тревоги наблюдалось у 11 (36,7%), 13 (43,3%) и 13 (43,3%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно; субклинически выраженная тревога была выявлена у 19 (63,3%), 17 (56,7%) и 17 (56,7%) пациенток из первой, второй и третьей групп соответственно; клинически выраженная тревога у участниц данного исследования на данном этапе (и на протяжении всего периода наблюдения) зафиксирована не была (p₁ = 0,6, p₂ = 0,6, p₃ = 1).

Рисунок 3

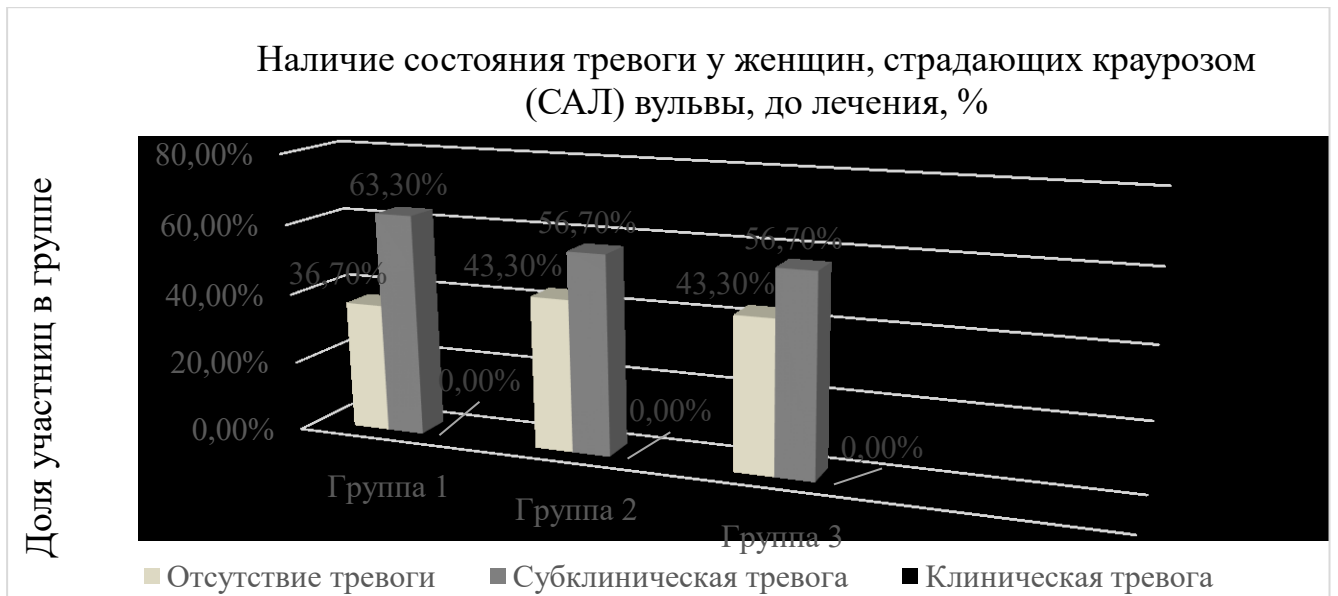
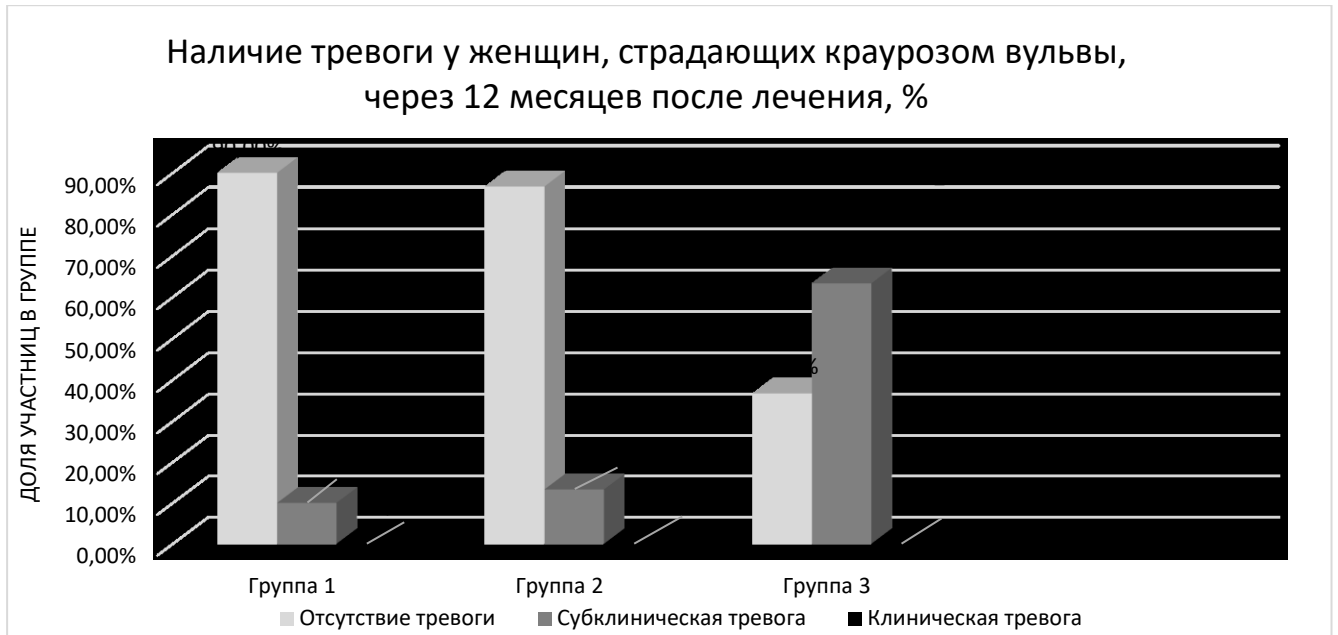


Рисунок 4



Через 6 месяцев после лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика, которая заключалась в уменьшении доли пациенток с субклинической тревогой ($p < 0,01$), при этом количество женщин с субклинической тревогой в первой и второй группах было достоверно ниже, чем в третьей ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Отсутствие субклинической / клинической тревоги наблюдалось у 28 (93,3%), 28 (93,3%) и 18 (60%) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно; субклинически выраженная тревога, по результатам заполнения опросника, была выявлена у 2 (6,7%), 2 (6,7%) и 12 (40%) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно ($p_1 = 1$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$) (рисунок 4).

Рисунок 5



Через 12 месяцев после лечения результаты тестирования позволили зафиксировать субклиническую тревогу в 3 (10%) случаях в первой группе, в 4 (13,3%) – во второй группе и в 19 (63,3%) – в третьей группе; остальные пациентки, согласно результатам заполнения опросника, признаков субклинически / клинически выраженной тревоги не проявляли (рисунок 5). Изменение оценок относительно предыдущего визита (6 месяцев после лечения) в первой и второй группах было незначительным ($p > 0,05$), а в группе НИЛТ увеличение количества пациенток с субклинической тревогой было достоверным ($p < 0,05$). Следовательно, доля участниц с субклинически выраженной тревогой в группе НИЛТ была достоверно выше, чем в группах, где лечение включало ФДТ ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Относительно данных, полученных до лечения, число участниц с субклинической тревогой в первой и второй группах значительно уменьшилось ($p < 0,01$), а в третьей группе достигло первоначальных значений ($p = 0,6$). При сравнении первой и второй групп значимых различий в количестве пациенток с субклинической тревогой различий не наблюдалось ($p_1 = 0,69$).

Оценки шкалы депрессии до начала лечения в группах статистически не отличались ($p > 0,05$) (таблица 24).

Таблица 24

Оценка уровня депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), баллы, Me (Q₁:Q₂)

Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3	*p ₁	*p ₂	*p ₃
До лечения	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (7; 8)	0,92	0,7	0,38
После лечения	5 (4; 5) *p<0,01	5 (4; 6) *p<0,01	4,5 (4; 5) *p<0,01	0,8	0,07	0,04
Через 1 месяц после окончания лечения	2 (2; 2) *p<0,01	4 (3; 4) *p<0,01	5 (5; 6) *p<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Через 6 месяцев после лечения	5 (4; 5) *p<0,01	6 (5; 6) *p<0,01	7 (7; 7) *p<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Через 12 месяцев после лечения	6 (5; 6) *p<0,01 *p ₄ <0,01	7 (6; 7) *p<0,01 *p ₄ = 0,03	7 (7; 8) *p<0,01 *p ₄ = 0,72	<0,01	<0,01	<0,01

*p – статистическая значимость различий при сравнении данных, полученных на настоящем и предшествующим визитах в пределах одной группы;

*p₁ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 2;

*p₂ – статистическая значимость различий между группой 1 и группой 3;

*p₃ – статистическая значимость различий между группой 2 и группой 3;

*p₄ – статистическая значимость различий между данными до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Сразу после лечения количество баллов шкалы депрессии в группе, где пациентки получали НИЛТ, значимо снижалось ($p<0,01$), но уже через месяц после окончания терапии наблюдалась обратная динамика, и через 6 месяцев после лечения уровень депрессии у участниц этой группы возвращался к исходному ($p=0,07$).

В группах, где участницам проводили ФДТ, снижение оценок шкалы депрессии наблюдалось на протяжении месяца после лечения. Через месяц после ФДТ количество баллов, набранных участницами, получавшими комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, снизилось в 3,5 раза от исходного ($p<0,01$) и было статистически значимо меньшим, чем в группах сравнения ($p_1<0,01$, $p_2<0,01$). Далее оценки уровня депрессии в первой и второй группах росли, но к окончанию исследования пациентки, получавшие ФДТ, в том числе в сочетании с антиоксидантной терапией, набрали меньшее количество баллов по обсуждаемой шкале ($p_4<0,05$). При сравнении результатов, полученных при оценке шкалы депрессии в первой и второй группах, статистическое превосходство в первой группе было получено через 1, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения ($p<0,01$).

Структура сравниваемых групп в зависимости от наличия у участниц субклинической / клинической депрессии в динамике выглядела следующим образом: на этапе начала исследования отсутствие признаков субклинически / клинически выраженной депрессии наблюдалось у 16 (53,3%), 17 (56,7%) и 18 (60%) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно, субклинически выраженная депрессия отмечалась у 14 (46,7%) женщин из первой, 13 (43,3%) – из второй и 12 (40%) – из третьей групп ($p_1=0,8$, $p_2=0,6$, $p_3=0,8$), клинически выраженная депрессия на данном этапе исследования (и на всем его дальнейшем протяжении) выявлена не была (рисунок 6).

Спустя 6 месяцев после лечения количество женщин с субклинически выраженной депрессией значительно снизилось во всех группах ($p<0,01$). Данное состояние отмечалось в 2 (6,7%) случаях в первой группе, в 1 (3,3%) – во второй и в 7 (23,3%) случаях в третьей группе ($p_1=0,56$, $p_2=0,07$, $p_3=0,04$) (рисунок 7). Статистическая значимость различий в данных на этом этапе исследования была получена между второй и третьей группами ($p=0,04$), при этом различия в данных между группами, где пациентки получали ФДТ, обнаружено не было ($p=0,56$).

Через 12 месяцев после лечения относительно предыдущего визита (6 месяцев после лечения) данные за наличие субклинической депрессии были получены у 2 (6,7%) пациенток из первой, 3 (10%) – из второй и 11 (36,7%) участниц из третьей групп ($p_1=0,65$, $p_2<0,01$, $p_3=0,01$) (рисунок 8). При этом, в сравнении с исходными данными, полученными до лечения, количество пациенток с субклинической депрессией в группах, где пациентки получали ФДТ, в том числе в комбинации с антиоксидантной терапией, стало статистически значимо меньшим ($p<0,01$). Достоверных различий между первой и второй группами в количестве случаев субклинической депрессии через 12 месяцев после лечения не наблюдалось ($p=0,65$).

Рисунок 6

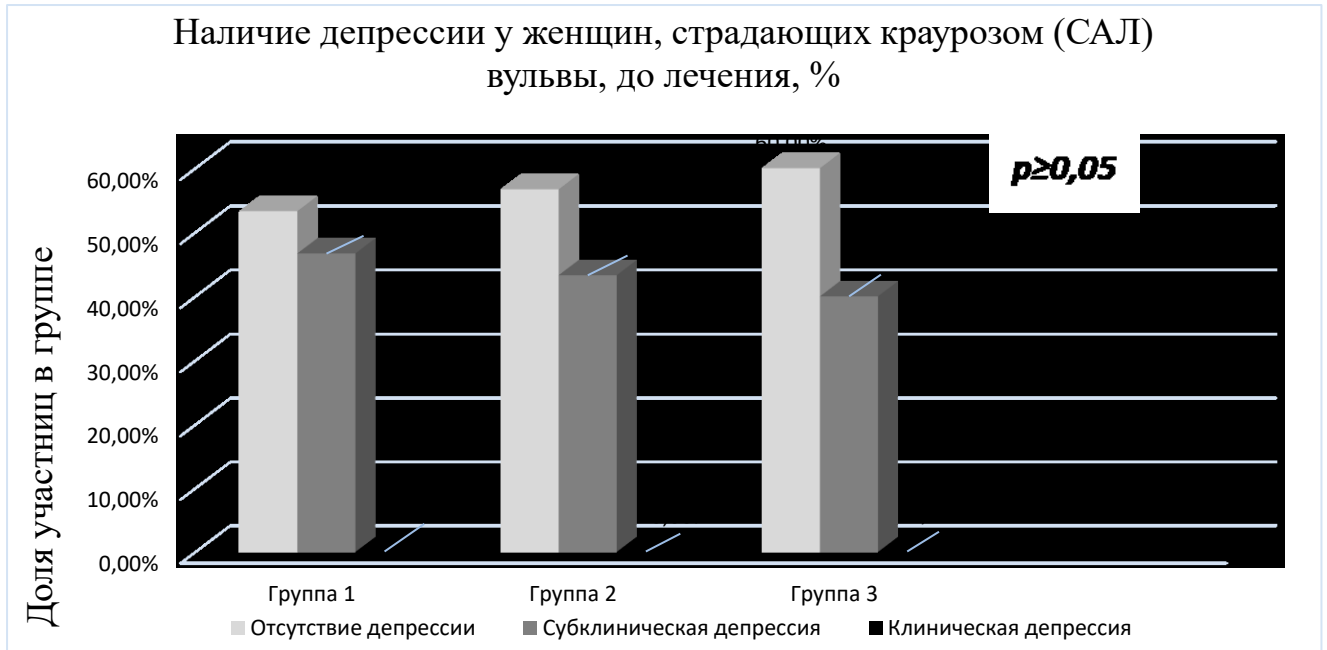


Рисунок 7

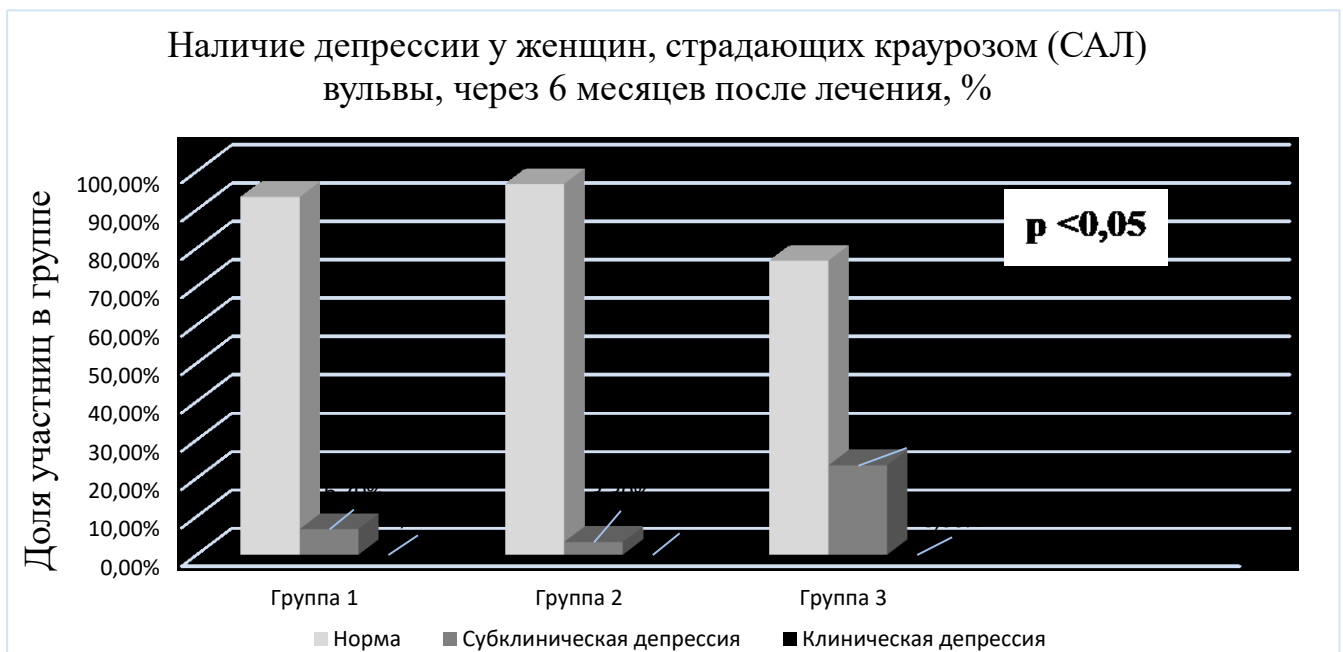
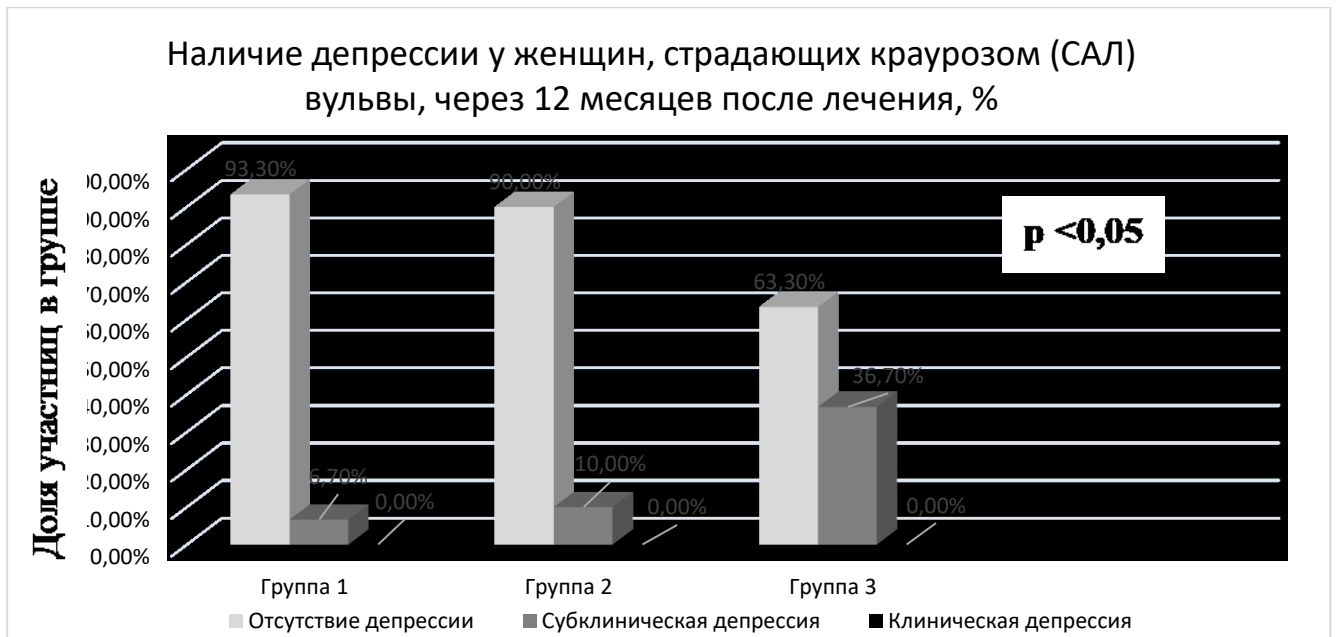


Рисунок 8



Таким образом в ходе исследования было выявлено, что пациентки с краурозом (САЛ) вульвы испытывают значительное психо-эмоциональное напряжение в связи с наличием у них хронических мучительных симптомов этого заболевания. Субклиническая тревога была выявлена у 53 (58,9%) участниц исследования, субклиническая депрессия – у 39 (43,3%) пациенток. Способ лечения пациенток способен оказывать влияние на психо-эмоциональный фон больных. ФДТ продемонстрировало более выраженное и долгосрочное воздействие на снижение уровней тревоги и депрессии по сравнению с НИЛТ. Сочетание ФДТ с курсовым приемом антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината лучше, чем изолированное применения ФДТ, сказывалось на симптомах тревоги в течение месяца после лечения и на симптомах депрессии в долгосрочной перспективе: через 1, 6 и 12 месяцев после лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крауроз (склероатрофический лишай, САЛ) вульвы является социально значимым заболеванием, которое ограничивает физическую активность, дестабилизирует психо-эмоциональный фон женщин и может быть ассоциирован с потенциальными рисками развития рака вульвы [50, 72, 159, 160, 184]. Оставаясь болезнью с неизвестной этиологией [72, 76, 169, 238], крауроз (САЛ) вульвы

представляет значительные трудности для терапии. Большое разнообразие предлагаемых терапевтических стратегий, отсутствие общепринятых схем лечения свидетельствует о недостаточной эффективности известных методов терапии для контроля симптомов данного заболевания.

Существующие методы лечения не обеспечивают выздоровления пациенток от крауроза (САЛ) вульвы и в разной степени способны приносить только временное облегчение проявлений данной патологии [185, 232]. В этих условиях целью терапии становится не только хороший контроль симптомов заболевания с уменьшением частоты рецидивов и продлением периодов ремиссии, но и улучшение психо-эмоционального фона и качества жизни пациенток.

Данная работа посвящена изучению возможности пролонгирования ремиссии при краурозе (САЛ) вульвы посредством управления интенсивностью оксидативного стресса, о значимости которого в качестве одного из звеньев патогенеза данного заболевания свидетельствуют многочисленные исследования [128, 116, 177, 200, 217, 245]. Лечебный эффект достигался с помощью применения у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы фотодинамической терапии (ФДТ), дополненной системной антиоксидантной терапией в виде курсового приема Этилметилгидроксипиридина сукцината.

В ходе наблюдения за участницами исследования оценивали в динамике эффекты комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии на клинические проявления заболевания, уровни прооксидантов - Малондиальдегида (МДА), 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8ОНdG) и антиоксиданта Супероксиддесмутазы (СОД), качество жизни и психо-эмоциональный фон больных. Пациентки, получавшие комбинированное лечение крауроза (САЛ) вульвы, вошли в первую (основную) группу. Также были сформированы группы сравнения, участницы которых для лечения заболевания получали однократный сеанс ФДТ без использования антиоксидантов (вторая группа) и курс низкоинтенсивного лазерного воздействия на очаги поражения (третья группа).

На первом этапе исследования проведен анализ медико-социального статуса женщин с краурозом (САЛ) вульвы. Средний возраст дебюта заболевания составил

54±3 года, в 72% случаев появление первых симптомов заболевания пришлось на период ранней постменопаузы, что согласуется с данными отечественной литературы [27, 86].

Чаще всего крауроз (САЛ) вульвы выявляли у жительниц города (63% женщин) нежели у жительниц сельской местности, что может отражать как неравномерную доступность качественной медицинской помощи в областном центре и на периферии области [232, 240], так и более редкое обращение сельских жительниц за помощью при этом заболевании. Большинство пациенток (62%) имели высшее образование; это, демонстрирует как более частое обращение к врачу больных с более высоким образовательным уровнем, так и возможные особенности психологического состояния женщины при высокой интеллектуальной нагрузке на формирование преморбидного фона заболевания.

Возраст пациенток колебался в пределах 52-75 лет. Половую жизнь на момент начала наблюдения вели только 32% женщин. Это отражает значительные нарушения сексуальной функции при краурозе (САЛ) вульвы, и подтверждает мнение М. Corazza и соавт. (2020 г.), К.Р. Hodges и соавт (2019 г.), J.M. Krapf и соавт (2020 г.) и М. Yang и соавт. (2018 г.) о том, что на фоне выраженной диспареунии и чувства сексуальной неполноценности пациентки резко ограничивают половую жизнь.

Диффузная дисгормональная патология молочных желез была выявлена у 51% участниц исследования. Несмотря на то, что полученные данные согласуются с общепопуляционными (которые не учитывают возраста больных) [18], настолько частое выявление доброкачественной дисплазии молочной железы по результатам рентгеновской маммографии перед началом терапии, позволяет предположить, что реакции молочной железы на резкие изменения гормонального фона, которые неизбежно происходят в периодах перименопаузы и ранней постменопаузы, продолжают наблюдаться у женщин с краурозом (САЛ) вульвы и в периоде поздней менопаузы.

Наличие миомы матки было диагностировано у 45% обследованных, что не противоречит данным литературы [58], но может свидетельствовать о наличии у

пациенток дисгормональных состояний, связанных с нарушением баланса эстрогенов и прогестерона. Судя по всему, измененные взаимоотношения половых стероидов, дополненные длительным пребыванием в состоянии оксидативного стресса, создают условия для развития пролиферативного синдрома в органах репродуктивной системы при краурозе (САЛ), что объясняет высокую частоту выявления миомы матки и доброкачественной дисплазии молочных желез у участниц данного исследования.

Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта и фоновые заболевания шейки матки в анамнезе выявлялись у 35% и 29% женщин с краурозом (САЛ) вульвы, а у 32% пациенток наблюдался атрофический тип мазка с экто- и эндоцервикса. В связи с полученными данными, можно считать, что изменения микробиома и локального состояния тканей нижнего отдела генитального тракта, наблюдаемые в постменопаузальном периоде не только отражают возрастные изменения гениталий [15, 19, 54], но и составляют преморбидный фон для крауроза (САЛ) вульвы [19, 34, 45, 61].

Пролапс гениталий наблюдался у 15,5% пациенток с краурозом (САЛ) вульвы и потребовал хирургической коррекции в 5,5% случаев. Изменение топографии тазовых органов при пролапсе неминуемо приводит к нарушению кровоснабжения в тканях нижнего отдела генитального тракта, что может выступать одним из предрасполагающих факторов к развитию дистрофических изменений в тканях вульвы. Нарушение кровоснабжения в тканях гениталий также может наблюдаться в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Операции на органах малого таза, брюшной полости, грудной клетки и тазовом дне в прошлом перенесли 54,4% участниц исследования, что превышает средние статистические показатели в Российской Федерации [28, 67].

Наличие соматической патологии также может создавать условия для развития крауроза (САЛ) вульвы. Наиболее часто у обследуемых пациенток выявляли избыточную массу тела и ожирение (87% участниц) и гипертоническую болезнь (57% участниц). Эти заболевания сопровождаются сосудистыми,

трофическими и метаболическими нарушениями в тканях, в том числе и в наружных половых органах.

Еще одним социально значимым заболеванием, ассоциированным с артериальной гипертонией и ожирением, является сахарный диабет. По данным нашего исследования, сахарный диабет 2 типа имели 20% больных краурозом (САЛ) вульвы. Эти данные более чем в 2 раза превышают общепопуляционные в аналогичных возрастных группах [71]. В связи с этим можно сделать вывод, что хроническая гипергликемия, неизбежно приводящая к микроангиопатии и локальному нарушению микроциркуляции в тканях вульвы, а также нарушение состава микробиоты нижнего отдела генитального тракта могут повышать вероятность развития крауроза (САЛ) вульвы [34].

Таким образом, полученные в ходе исследования данные подтверждают роль возрастного дефицита эстрогенов, нарушения микроциркуляции в области тазовых органов и дисбиотических изменений слизистых нижнего отдела генитального тракта в формировании изучаемой патологии.

Клиническое течение крауроза (САЛ) вульвы у включенных в исследование пациенток имело свои особенности. Дебют заболевания в среднем пришелся на возраст $54 \pm 3,5$ года. Наиболее часто (у 72,2% наблюдаемых) первые симптомы крауроза (САЛ) вульвы появились в периоде ранней постменопаузы. Наиболее значимым для манифестации данной патологии был третий год постменопаузы (у 30,8% пациенток).

Средняя длительность заболевания к началу наблюдения за участницами исследования колебалась в пределах 5-7 лет. В исследование были включены только пациентки, имеющие рецидив крауроза (САЛ) вульвы после проведения терапии топическими глюкокортикоидами (100% обследованных) и дополнительно - эстрогенсодержащими препаратами (36,7% случаев). Более половины (58,9%) больных проходили НИЛТ в прошлом и характеризовали полученный лечебный эффект как удовлетворительный, но непродолжительный – не более 5-6 месяцев. Подавляющее большинство (85,6%) обследованных женщин

имели опыт использования различных негормональных гелей, мазей и кремов, обладающих трофическим, увлажняющим, и противозудным действиями.

К моменту начала исследования 95,6% участниц испытывали умеренный или сильный зуд вульвы и промежности. Это согласуется с мнением И.А. Аплохиной и соавт. (2020 г.) и А.В. Борисовой и соавт. (2023 г.), что на современном этапе зуд вульвы является ведущим симптомом крауроза (САЛ) вульвы.

Динамика изменения интенсивности зуда вульвы после лечения в группах имела разный характер. Наиболее быстро зуд был купирован у пациенток, получавших НИЛТ ($p < 0,01$). Но после этого периода положительный эффект лечения начинал медленно снижаться. Через год после лечения балльная оценка интенсивности зуда вульвы после НИЛТ достигла уровня до начала терапии.

В обеих группах с ФДТ значимое снижение интенсивности зуда вульвы началось только через месяц после лечения ($p < 0,05$). В этот период наиболее выраженный зуд сохраняли пациентки с изолированной ФТД ($p_{1,3} < 0,01$). Минимальной оценкой по ВАШ в обеих группах с ФДТ была отмечена интенсивность зуда через 6 месяцев после лечения ($p_1 = 0,26$, $p_{2,3} < 0,01$). После этого периода интенсивность зуда несколько возрастала, но и через год после лечения зуд вульвы был значительно менее выражен, чем до начала лечения ($p_4 < 0,01$).

Через 12 месяцев после лечения генитальный зуд наблюдался у 26,7% участниц, прошедших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию. В то же время в группах сравнения зуд вульвы беспокоил 53,33% пациенток, получавших только ФДТ ($p_1 = 0,03$), и 96,7% участниц, которым проводился курс НИЛТ ($p_{2-3} < 0,01$).

Средняя продолжительность ремиссии зуда вульвы и промежности не имели статистически значимых различий в первой и второй группах (в течение 9-10 месяцев). В группе НИЛТ период резкого ослабления генитального зуда в среднем составил только 6 ± 1 месяцев ($p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$).

Следовательно, в отношении облегчения интенсивности зуда вульвы НИЛТ продемонстрировала быстрый, но непродолжительный эффект, в то время как

лечебный эффект ФДТ был значительно более выраженным и сохранялся 12 месяцев и дольше, но, в сравнении с НИЛТ, наступал медленнее.

Наряду с субъективными признаками крауроза (САЛ), также в динамике на фоне различного лечения были изучены объективные изменения кожно-слизистых покровов вульвы и промежности – крауротические очаги. До начала терапии значения индексов LS-S и LS-A при оценке площади поражения кожи у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы. После курса НИЛТ на протяжении всего года наблюдения изменения LS-S-индекса (характеризует площадь поражения кожи) зафиксировано не было. Это оспаривает мнение Е.Н. Крыловой (2006 г.) об уменьшении выраженности накожных проявлений заболевания после курса низкоинтенсивного лазерного воздействия.

Уменьшение распространенности поражения краурозом (САЛ) вульвы в первой и второй группах можно было наблюдать уже через месяц после ФДТ. В первой и второй группах на этом этапе наблюдения различий в площади поражения вульвы зафиксировано не было, но LS-S-индекс был намного ниже аналогичного показателя 3-й группы ($p_{2-3} < 0,01$).

Статистическая разница между значениями LS-S-индекса между первой и второй группами была зафиксирована через 6 месяцев после лечения. После комбинированного лечения LS-S-индекс был намного меньше показателя в группе, где женщинам проводили только ФДТ ($p < 0,01$). Те же значения LS-S-индекса сохранялись в первой и второй группах через 12 месяцев после лечения.

На момент начала исследования среднее значение LS-S-индекса во всех группах соответствовало $6,5 \pm 1,5$ баллам ($p = 0,96$). Через 12 месяцев после лечения средняя оценка LS-S-индекса в группе комбинированной терапии составила 1 ± 1 балл, что было в 3 раза меньше значения аналогичного показателя в группе ФДТ (3 ± 2 балла; $p_1 < 0,01$) и в 6,5 раз меньше, чем в группе НИЛТ ($6,5 \pm 1,5$ баллов; $p_2 < 0,01$). Это позволяет сделать вывод о высокой эффективности данного лечения в отношении устранения или значительного уменьшения площади патологических очагов при краурозе (САЛ) вульвы.

Сразу после лечения значение LS-A-индекса (характеризует активность кожного процесса при САЛ) у пациенток, прошедших курс НИЛТ, снизилось на треть, но уже через месяц после терапии начало расти и практически достигло первоначальных значений к 6 месяцам наблюдения ($p > 0,05$). В группах, где лечение включало ФДТ, через месяц после лучевого воздействия оценка LS-A-индекса не представлялась возможной из-за наличия струпа в зоне облучения и продолжающейся эпителизации облученных лазером пораженных участков крауроза (САЛ) вульвы.

Через 6 месяцев после лечения значение LS-A-индекса в группе, где пациенткам проводили комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, уменьшилось в 4 раза – до 3 (0; 4) баллов. Это существенно отличалось от результатов, полученных в группе, где женщинам проводили только ФДТ - 5 (0; 6) баллов ($p_1 < 0,01$). В сравнении с группой НИЛТ, где LS-A-индекс составил 11,5 (10; 13) баллов, пациентки первой и второй групп имели более низкие показатели LS-A-индекса через 6 месяцев после терапии ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$).

Через 12 месяцев после лечения показатели LS-A-индекса в группе комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии продолжали оставаться более низкими, чем в группах сравнения: значение LS-A-индекса составило 4 (0; 4) балла в первой группе против 6,5 (0; 7) и 12 (11; 13) баллов во второй и третьей группах соответственно ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). На протяжении 12 месяцев в обеих группах у пациенток после ФДТ значение LS-A-индекса было меньшим, чем до начала лечения ($p_4 < 0,01$).

Таким образом, в сравнении с изолированной ФДТ и, тем более, НИЛТ, комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения активности кожных проявлений при краурозе (САЛ) вульвы в течение по крайней мере 12 месяцев наблюдения.

Эпителизация покровов наружных половых органов после ФДТ у пациенток, получавших Этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение месяца после процедуры, проходила быстрее. Полное восстановление эпителия наружных

половых органов в среднем заняло 48 ± 5 дней в первой группе, в то время как во второй группе на это в среднем понадобилось 54 ± 3 дня ($p_1 < 0,01$).

На завершающем этапе исследования (через 12 месяцев после лечения) полная клиническая ремиссия крауроза (САЛ) вульвы (отсутствие жалоб на зуд вульвы и объективных признаков заболевания) наблюдалась у 40% участниц, получавших комбинированное лечение, и 30% пациенток, которым выполняли только ФДТ ($p_1 = 0,42$). Неполная клиническая ремиссия (отсутствие жалоб на зуд вульвы при сохранении патологических очагов) была зафиксирована в 33% случаев в первой группе и в 16,7% наблюдений во второй ($p_1 = 0,14$). Суммарно ремиссия зуда вульвы в течение 12 месяцев после лечения сохранялась у 73% пациенток, прошедших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, и у 46,7% участниц, получавших только ФДТ ($p = 0,04$).

После проведения процедуры ФДТ у 30% пациенток в течение недели усиливался зуд в области наружных гениталий. Прием антигистаминных препаратов позволял уменьшить интенсивность данной жалобы. Также у 25 человек из числа прошедших сеанс ФДТ в течение нескольких дней после облучения усиливалась боль в области промежности. Эти неприятные ощущения хорошо контролировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Временное усиление зуда перианальной области и вульводинария расценивалось как ожидаемая реакция на фотоповреждение кожи.

НИЛТ при краурозе (САЛ) вульвы снижала выраженность генитального зуда и активности повреждения тканей на период до 5-6 месяцев, но она не уменьшала размеры очагов поражения и количество патологических элементов на них. Безусловным преимуществом НИЛТ является быстрое наступление ремиссии зуда вульвы после курса терапии, но этот лечебный эффект является краткосрочным.

ФДТ сопровождается объективным устранением патологических изменений на кожно-слизистых покровах вульвы, снижая не только активность кожного процесса, но и, уменьшая площадь поражения, хорошо купирует зуд вульвы на длительное время (9-12 месяцев и более). Однако лечебное действие ФДТ является по сравнению с НИЛТ отсроченным. Дополнительное назначение

Этилметилгидроксипиридина сукцината в течение 1 месяца после фотодинамического воздействия позволяет ускорить наступление и увеличить длительность позитивного эффекта после ФДТ.

Для оценки интенсивности окислительных процессов в организме пациенток была изучена динамика содержания в их крови прооксидантов - малондиальдегида (МДА), 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8ОНdG) и антиоксиданта супероксиддесмутаза (СОД). До начала терапии у женщин с краурозом (САЛ) содержание МДА и 8ОНdG было выше референсного интервала. Это подтверждает избыточную активность прооксидантной системы при данном заболевании (J.T. Lee, 2014). Состояние оксидативного стресса у пациенток с краурозом (САЛ), подтвержденное высоким содержанием МДА и 8-ОНdG и снижением уровня эндогенного антиоксиданта СОД, может быть следствием хронического воспаления и повреждения тканей наружных половых органов.

Сразу после лечения в группе НИЛТ уровни МДА и 8-ОНdG снизились, не достигнув при этом референсных значений ($<1,2$ нмоль/мл для МДА и $0,1-0,3$ нг/мл для 8-ОНdG). Но через месяц после окончания курса лазеротерапии концентрации этих веществ в крови участниц третьей группы достигли значений, отмеченных до начала лечения. Следовательно, НИЛТ способна снижать интенсивность окислительного стресса, но этот эффект является кратковременным и быстро нивелируется после завершения курса НИЛТ.

В обеих группах с ФДТ после сеанса облучения наблюдалось повышение концентрации МДА и 8-ОНdG в сравнении с первоначальными показателями ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). Это свидетельствовало об усилении окислительных процессов в организме пациенток на фоне фотохимической реакции в соответствии с мнением А. Allegro и соавт. (2020 г.).

Через месяц после лечения концентрация МДА и 8-ОНdG в первой и второй группах значительно снизилась ($p < 0,05$ во всех указанных случаях). Наиболее выраженным это снижение было у пациенток первой группы, где уровни МДА и 8-ОНdG на фоне начала антиоксидантной терапии достигли референсных значений. В этот период наблюдения показатели уровней МДА и 8-ОНdG у пациенток,

получавших только ФДТ, вернулись к значениям до лечения и среднем в 2-3 раза превышали максимальное значение референсного интервала. На этом этапе исследования концентрация МДА составила $0,97 \pm 0,22$ нмоль/мл и $3,73 \pm 0,32$ нмоль/мл для первой и второй групп соответственно ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 = 0,84$), концентрация 8-OHdG – $0,23 \pm 0,17$ нг/мл и $0,57 \pm 0,11$ нг/мл для первой и второй групп соответственно ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 = 0,75$).

Это позволяет сделать вывод о сохранении состояния окислительного стресса у пациенток в течение одного месяца после ФТД.

Назначение курсового приема Этилметилгидроксипиридина сукцината через 7 дней после процедуры ФДТ снижало активность окислительных процессов в организме пациенток в течение месяца после лучевого воздействия. Это отражалось снижением уровней маркеров окислительного стресса МДА и 8-OHdG до референсных значений и значительным отличием от аналогичных показателей второй группы ($p < 0,01$).

Концентрация эндогенного антиоксиданта СОД после курса НИЛТ в третьей группе на протяжении 1 месяца наблюдения практически не изменилась.

В группах, где пациентки получали ФДТ, сразу после сеанса облучения можно было наблюдать повышение изначально низкого уровня СОД до $94,61 \pm 6,82$ нг/мл в первой группе ($p = 0,03$) и $94,53 \pm 6,85$ нг/мл – во второй ($p = 0,03$). Увеличение концентрации СОД после ФТД также можно объяснить реакцией на острое повреждение патологически измененных клеток-мишеней в очагах крауроза (САЛ) вследствие фотохимической реакции. Тем не менее уровень СОД в крови не достигал значений лабораторной нормы.

Спустя месяц после лечения у пациенток первой группы средний уровень СОД повысился в 2,5 раза в сравнении с исходным (до $175,83 \pm 18,80$ нг/мл, $p_4 < 0,01$) и восстановился до нормальных значений. В группах сравнения аналогичные показатели на этом этапе не достигали референсного интервала: $71,69 \pm 7,47$ нг/мл и $72,72 \pm 7,34$ нг/мл для второй и третьей групп соответственно ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 = 0,3$).

Следовательно, изолированная ФДТ и НИЛТ оказались не способными восстанавливать содержание СОД до референсного уровня. Прием антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината в течение месяца после ФДТ позволяет добиться значимого увеличения концентрации СОД в крови пациенток с краурозом (САЛ) вульвы до значений лабораторной нормы, что может усиливать эндогенную антиоксидантную защиту организма и улучшать исход применяемого лечения.

Дополнение ФДТ курсовым приемом Этилметилгидроксипиридина сукцината позволило восстановить баланс эндогенных про- и антиоксидантов; это позволило устранить или, по крайней мере, контролировать состояние хронического оксидативного стресса в организме пациенток с краурозом (САЛ) вульвы.

Еще одной важной задачей данного исследования было наблюдение за тем, как разные виды лечения в динамике влияют на качество жизни больных краурозом (САЛ) вульвы женщин. Изучение качества жизни проводилось с помощью опросника Short form-36 Health Status Survey (SF-36) [38]. Оценки пациентками таких параметров качества жизни как физический и психологический компоненты здоровья, а также физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, имели однотипную динамику: после окончания лечения качество жизни больных по данным параметрам улучшалось, но этот положительный эффект после лазеротерапии был непродолжительным, а после предлагаемого способа лечения – достаточно устойчивым. Таким образом, пациентки, получавшие комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, оценивали свое качество жизни к концу первого года после лечения более высоко ($p < 0,01$) по сравнению с женщинами других групп.

Было доказано, что прием Этилметилгидроксипиридина сукцината не влиял на самооценку интенсивности боли у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы. В данном случае большее значение имела разновидность примененного преформированного физического фактора – низкоинтенсивный лазер или фотодинамическое воздействие. Это подтверждается тем, что в обеих группах с ФДТ этот показатель изменялся синхронно и был практически одинаковым. Сразу

после лечения и в течение первого месяца после него наиболее значимо уровень болевых ощущений снизился в группе НИЛТ, где он был значимо меньше, чем в обеих группах с ФДТ ($p < 0,01$).

Далее интенсивность боли в группе с НИЛТ увеличивалась, достигая первоначальных значений к 12 месяцам наблюдения, а в группах ФДТ через 6 и 12 месяцев после лечения оценки данной шкалы были значимо выше, чем в группе НИЛТ ($p < 0,01$).

Следовательно, ФДТ уступает НИЛТ в скорости снижения болевых ощущений при краурозе (САЛ) вульвы, но имеет преимущество в долгосрочной перспективе, снижая интенсивность боли в течение более чем 6-12 месяцев после лечения. При этом назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината после ФДТ не имеет преимуществ в улучшении данного параметра качества жизни.

Динамика выраженности интенсивности боли и уменьшения очагов поражения сказалась на самооценке пациентками общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. По этим шкалам выбранной анкеты наблюдалась практически однотипная динамика на протяжении первого года наблюдения после окончания лечения. Через один месяц после лечения в группах, где проводилась ФТД, изменения оценки не наблюдалась, а после НИЛТ зарегистрирован положительный эффект. Через 6 месяцев после НИЛТ этот эффект лечения оценивался пациентками уже намного ниже ($p < 0,05$), а в группах после ФТД самооценка состояния здоровья пациентками была намного выше, чем после начала терапии ($p < 0,01$). Позитивный эффект ФДТ, по мнению пациенток первой и второй групп, сохранялся на протяжении второго полугодия после терапии, а после НИЛТ он возвращался к исходным значениям уже через 6 месяцев. Назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината после ФДТ позволяет, по сравнению со второй клинической группой получить дополнительный позитивный эффект по таким показателям, как жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье. По показателю «Жизненная активность» в первой группе на протяжении второго

полугодия после терапии самооценка пациентов превышала аналогичные показатели второй и третьей групп ($(p_{1-2}<0,05; p_{1-3}<0,01)$). Значительное повышение уровня самооценки психического здоровья в первой группе уже в первый месяц терапии могло быть связано с анксиолитическим эффектом Этилметилгидроксипиридина сукцината, а также со способностью препарата координировать энергетическую стабильность клеток, увеличивать когнитивные способности и снижать выраженность воспалительных реакций (Толкачева В.В. с соавт., 2021; Воронина Т.А. с соавт., 2025)

Таким образом, в результате проводимого лечения крауроза (САЛ) вульвы повышается качество жизни пациенток, но сроки наступления и продолжительность положительного эффекта у разных методов лечения отличаются. НИЛТ приводит к быстрому, но краткосрочному улучшению показателей качества жизни, а при ФДТ положительный эффект развивается медленнее, чем при НИЛТ, но имеет стабильный долгосрочный эффект (в течение года после ФДТ).

Дополнительно нами были проанализированы ответы пациенток всех трех групп на вопрос №2 анкеты оценки качества жизни SF-36 «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?» до начала лечения и через 12 месяцев после него.

Через 12 месяцев наблюдения ответы «лучше» на этот вопрос были получены у 96,7% участниц, получавших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, 66,7% в группе с ФДТ и 0% в группе НИЛТ ($p<0,01$). В третьей группе 80 % пациенток ответили «так же», а 20% – отметили ухудшение своего здоровья за год наблюдения.

Следовательно, данная система оценки качества жизни пациенток с краурозом (САЛ) вульвы доказывает длительно сохраняющийся положительный эффект комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии по сравнению с другими методами лечения.

Оценка психо-эмоционального фона женщин с краурозом (САЛ) вульвы проводилась посредством Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (A.S. Zigmond,

R.P. Snaith, 1983 г). Средний показатель всех обследованных, равный 8 баллам, свидетельствует о том, что пациентки с краурозом (САЛ) вульвы на фоне обострения заболевания находятся в состоянии субклинической тревоги. Это доказал и опрос по системе Short form-36 Health Status Survey (SF-36), обнаруживший тревожно-депрессивное настроение и психологическое неблагополучие у 56,7 - 63,3 % респондентов.

Сразу после лечения уровень тревоги в группе с НИЛТ снизился в 2 раза – до 4 (3; 5) баллов. Но этот эффект сохранялся в течение одного месяца и полностью нивелировался к концу года наблюдения.

В группах, где лечение пациенток включало ФДТ, оценки степени тревоги также начали снижаться сразу после облучения, но в меньшей степени, чем в группе НИЛТ ($p_1 = 0,6$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Далее уровень тревоги во всех группах возрастал, но в обеих группах после ФДТ через 6 и 12 месяцев наблюдения оценки уровня тревоги были практически одинаковыми и значимо ниже, чем до начала исследования ($p < 0,01$). Уровень тревоги пациенток в группе НИЛТ на протяжении второго полугодия наблюдения был статистически значимо выше, чем в сравниваемых группах ($p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Удельный вес пациенток, находящихся в состоянии субклинической тревоги составил 6,7 % в первой и второй группах и 40% - в третьей ($p_1 = 1$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$).

Через 12 месяцев после лечения субклиническая тревога была выявлена у 10% участниц, получавших комбинированную фотодинамическую и антиоксидантную терапию, у 13,3% пациенток после однократного сеанса ФДТ и у 63,3% женщин после курса НИЛТ ($p_1 = 0,35$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$).

Это доказывает более эффективное положительное влияние ФДТ на уровень тревоги у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы по сравнению с НИЛТ. Назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината не имеет преимуществ в снижении уровня тревоги у пациенток с краурозом (САЛ) вульвы в долгосрочной перспективе по сравнению с использованием только ФДТ, но показывает лучший эффект в снижении уровня тревоги через месяц после лечения по сравнению с НИЛТ и с ФДТ.

Динамика оценок шкалы депрессии у участниц исследования продемонстрировала снижение уровня депрессии во всех группах сразу после лечения ($p_1 = 0,8$, $p_2 = 0,07$, $p_3 = 0,04$), при этом через месяц после терапии оценки шкалы депрессии в обеих группах после ФДТ снизились и достигли минимальных значений за весь период наблюдения (2 (2; 2) и 4 (3; 4) балла соответственно), демонстрируя преимущество перед НИЛТ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$).

На протяжении дальнейших этапов исследования уровень депрессии возрастал во всех группах ($p < 0,01$ во всех наблюдениях). Через 6 и 12 месяцев после лечения наименьшие оценки выраженности депрессии были получены в группе комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии, наивысшие – в группе НИЛТ. Участницы, получавшие только ФДТ, оценили свое эмоциональное состояние по шкале депрессии достоверно хуже, чем в группе комбинированной терапии, и достоверно лучше, чем в группе НИЛТ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$ через 6 и 12 месяцев наблюдения).

К окончанию исследования участницы, получавшие ФДТ, в том числе в сочетании с антиоксидантной терапией, набрали меньшее количество баллов по шкале депрессии ($p_4 < 0,05$), в то время как женщины, прошедшие курс НИЛТ, имели оценки, приближенные к таковым до начала лечения ($p_4 = 0,72$).

Клинически выраженная депрессия в ходе данного исследования ни у одной пациентки зафиксирована не была. Субклинически выраженная депрессия до начала терапии отмечалась у 40 - 46,7% опрошенных. Через 6 месяцев после лечения субклиническая депрессия выявлялась в 6,7% случаях в первой группе, в 3,3% – во второй и в 23,3% случаях в третьей группе ($p_1 = 0,56$, $p_2 = 0,07$, $p_3 = 0,04$), что было значимо ниже, чем до лечения, во всех группах ($p < 0,01$). Эти показатели сохранялись стабильными ещё в течение последующих 6 месяцев наблюдения. Возможно, сохранять стабильный позитивный настрой пациенткам позволяло появление уверенности в наличии методов лечения крауроза (САЛ) вульвы, способных на длительный период времени устранить симптомы заболевания.

Нам удалось наблюдать, как способ лечения крауроза (САЛ) вульвы способен влиять на эмоциональный статус больных. ФДТ имела преимущества

перед НИЛТ, оказывая более выраженное позитивное влияние на уровни тревоги и депрессии в долгосрочной перспективе – до 12 месяцев и более. Дополнение ФДТ курсовым приемом Этилметилгидроксипиридина сукцината позволяло ФДТ в ещё большей устранивать симптомы тревоги через месяц после лучевого воздействия и симптомы депрессии через 1, 6 и 12 месяцев после лечения. Положительное влияние Этилметилгидроксипиридина сукцината на эмоциональный фон пациенток было максимально выражено непосредственно во время курса антиоксидантной терапии, а по завершении его умеренно нивелировалось, но сохранялось на протяжении 12 месяцев наблюдения.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия может быть рекомендована для лечения пациенток с краурозом (САЛ) вульвы, так как она улучшает исходы терапии в сравнении с изолированным использованием ФТД и, тем более, в сравнении с НИЛТ. Назначение после процедуры ФДТ Этилметилгидроксипиридина сукцината, достоверно снижающего уровень оксидативного стресса, оказывающего мембранопротекторное, анксиолитическое, стресс-протекторное действия на организм больных, позволяет увеличить продолжительность ремиссии заболевания до 9-12 месяцев, а также уменьшить площадь поражения кожно-слизистых покровов вульвы, улучшить качество жизни и психо-эмоциональный фон пациенток.

Комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия зарекомендовала себя как эффективный метод лечения крауроза (САЛ) вульвы, обеспечивающий выраженный, стабильный и долгосрочный положительный результат в отношении устранения субъективных и объективных симптомов данного заболевания, характеризующийся высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью пациентами.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимися характеристиками медико-социального портрета женщин с краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы с дебютом заболевания в раннем постменопаузальном периоде являются: наличие выраженной вульвовагинальной атрофии (100%), отказ от системной менопаузальной терапии (100%), наличие сочетания 2-3 сопутствующих заболевания - диффузной дисгормональной патологии молочных желез, миомы матки, избыточной массы тела и ожирения, гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа (89%), проживание в городских условиях (63%), наличие высшего образования (у 62%), перенесение высокотравматичных операций на органах малого таза и тазового дна в анамнезе (54%), наступление менопаузы ранее 49 лет (28%).

2. Высокое содержание в сыворотке крови у всех обследованных до начала терапии малондиальдегида и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сочетании с низкой концентрацией супероксиддесмутазы свидетельствуют о наличии окислительного стресса при обострении крауроза (склероатрофического лишена) вульвы, что позволяет включить в комплекс терапии указанного заболевания методы антиоксидантной защиты.

3. Аппаратные методы лечения оказывают различное влияния на редокс-статус больных краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы. Курс низкоинтенсивной лазерной терапии сразу после окончания лечения кратковременно снижает интенсивность оксидативного стресса ($p < 0,01$), но длительность указанного положительного эффекта не превышает 1 месяца ($p > 0,05$). Фотодинамическая терапия усиливает уже имеющийся у пациенток с краурозом вульвы окислительный стресс, но в течение месяца после лечения показатели редокс-статуса возвращаются к исходным уровням ($p > 0,05$). Применение Этилметилгидроксипиридина сукцината в течение 1 месяца после сеанса фотодинамической терапии позволяет нивелировать прооксидантный эффект данного метода лечения и добиться редокс-гомеостаза у больных краурозом (склероатрофическим лишеном) вульвы ($p < 0,01$).

4. Дополнение сеанса фотодинамической терапии крауроза (склероатрофического лишена) вульвы курсовым приемом Этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет достичь более длительной клинической ремиссии заболевания. Её длительность в 2 раза превышает таковую при изолированном применении фотодинамической терапии и более чем в 3,5 раза – при низкоинтенсивной лазерной терапии ($p < 0,01$).

5. Достижение длительной клинической ремиссии крауроза (склероатрофического лишена) вульвы после проведения фотодинамической терапии в сочетании с курсовым приемом Этилметилгидроксипиридина сукцината значительно ($p < 0,01$) снижает риск развития депрессии и уровня тревоги у пациентов, а также повышает самооценку ими качества жизни в течение 12 месяцев наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После фотодинамической терапии крауроза (САЛ) вульвы с применением 0,5% геля Радахлорина® прием антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината рекомендуется начинать не раньше, чем через 7 дней после сеанса облучения, перорально по 125 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

2. Для уменьшения зуда, жжения, боли, дискомфорта, отека мягких тканей вульвы в течение первых 7 дней после фотодинамического воздействия возможно назначение нестероидных противовоспалительных и антигистаминных препаратов и местных заживляющих средств с декспантенолом.

3. Лечебный эффект комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии крауроза (САЛ) вульвы усиливается в течение пяти месяцев после завершения курса лечения. В течение этого периода времени нецелесообразно назначение дополнительных методов терапии заболевания.

4. Период стабильной ремиссии после комбинированной фотодинамической и антиоксидантной терапии крауроза (САЛ) вульвы длится в среднем 10 месяцев, после чего в индивидуальной программе терапии пациенток

может быть предусмотрен переход на использование других видов лечения указанного заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

8OHdG (8-OHdG) – 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин)

17-КС – 17-кетостероиды

ANOVA – ANalysis Of Variance (дисперсионный анализ)

BP – Bodily pain (интенсивность боли) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

FDA (USFDA) – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)

GH – General Health (общее состояние здоровья) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

HBsAg – поверхностный антиген вирусного гепатит В

HCV – Hepatitis C Virus (вирус гепатита С)

HIFU – High Intensity Focused Ultrasound (Фокусированный ультразвук высокой интенсивности)

ISSVD – The International Society for the Vulvovaginal Disease (Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний)

ICS – International Continence Society (Международное общество по изучению недержания мочи)

LS-S-индекс – lichen sclerosus square index (индекс площади поражения вульвы краурозом / склероатрофическим лихеном)

LS-A-индекс – lichen sclerosus activity index (индекс активности кожного процесса при краурозе / склероатрофическом лихене)

MDA – Malondialdehyde (малондиальдегид, малоновый диальдегид)

MH – Mental Health (психическое здоровье) – обозначение одной из шкал, а также один из показателей опросника SF-36

MnСОД – форма супероксиддесмутазы с марганцем в активном центре

PF – Physical Functioning (физическое функционирование) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

PH – Physical health (физический компонент здоровья), один из показателей опросника SF-36

PRP – Platelet Rich Plasma (Богатая тромбоцитами плазма)

RE – Role-Emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

Rh-фактор – резус-фактор

RP – Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

SF-36 – The 36-Item Short Form Health Survey (Краткий опросник по качеству жизни из 36 пунктов)

SOD – Superoxide dismutase (Супероксиддисмутаза)

SF – Social Functioning (социальное функционирование) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

TMB – Tetramethylbenzidine (Тетраметилбензидин)

VT – Vitality (жизненная активность) – обозначение одной из шкал опросника SF-36

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БАД – биологически активная добавка

БАК – биохимический анализ крови

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВСД – вегетососудистая дистония

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МДА – малондиальдегид, малоновый диальдегид

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

НИЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОГАУЗ – Областное государственное автономное учреждение

здравоохранения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

САЛ – склероатрофический лишай (лишай)

СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет

СОД – супероксиддисмутаза

ССК – свертывающая система крови

ТЗ – трийодтрионин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Эффективность лазерного лечения склероатрофического лишена (обзор литературы) \ Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, И.А. Меленчук, Ю.А. Кириллова, Л.Г. Пивазян, А.А. Закарян // Проблемы репродукции. – 2023. – Том 29, №2. – с. 57–61. DOI: 10.17116/repro20232902157
2. Аполихина И.А. Лечение склерозирующего лишена вульвы фракционным СО₂-лазером: проспективное клиническое исследование / И.А. Аполихина, А.В. Соколова, И.С. Балашов, Л.В. Чернуха, Е.И. Ермакова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Том 8, №2. – с. 48–58. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12004
3. Аполихина И.А. Склерозирующий лишень вульвы / И. А. Аполихина, К. И. Плахова, А. В. Соколова, Л. В. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2020. – №9S. – с. 8–13.
4. Аполихина И.А. Эффективность применения фотодинамической терапии при склерозирующем лихене вульвы / И.А. Аполихина, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина, А.Е. Бычкова, Е.А. Горбунова // Лазерная медицина. – 2024. – Том 28, №2. – с. 41–46. DOI: 10.37895/2071-8004-2024-28-2-41-46
5. Багаева М.И. Возможности повышения эффективности терапии пациенток со склеротическим лишаем вульвы / М.И. Багаева, Н.И. Чернова, В.А. Кучеров, С.В. Ствбун // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 68-72.
6. Багаева М.И. Новые подходы в терапии склеротического лишая вульвы / М.И. Багаева, Н.И. Чернова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №3. – С. 37-57.
7. Балашова Х.Б. Ведение пациенток со склеротическим лихеном вульвы: диагностика и оптимизация терапии топическими глюкокортикостероидами / Х.Б. Балашова, И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2026. – №2. – С. 24-30. DOI: 10.18565/aig.2025.373
8. Батырова З.К. 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.

9. Борисова А.В. Склероатрофический лихен вульвы: современные подходы к диагностике и лечению / А.В. Борисова, О.И. Климова, Н.Н. // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 109-114. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114

10. Буянова С.Н. Прولاпс Гениталий / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Е.С. Зубова, В.А. Сибряева, И.Д. Рижинашвилли // Российский вестник акушера-гинеколога – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 37-45. DOI: 10.17116/rosakush201717137-45

11. Волнухин В.А. Фототерапия экстрагенитального склероатрофического лихена / В.А. Волнухин, Л.Ф. Знаменская, И.А. Каппушева, Н.Л. Мурадян, А.С. Дворников // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 6. – С. 61-66.

12. Воронина Т.А. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола / Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Н.А. Гладышева, А.В. Шулындин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2025. – Т. 125, № 5. – С. 22-33. DOI: 10.17116/jnevro202512505122

13. Выпадение женских половых органов : МКБ 10: N81.0, N81.1, N81.2, N81.3, N81.4, N81.5, N81.6, N81.8, N81.9 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов, Российское общество урологов. – Москва, 2021. – 49 с.

14. 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. – Том 2, №49. – С. 43-45.

15. Гусак Ю.К. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы) / Ю.К. Гусак, С.В. Рищук, В.Н. Тарасов, В.Н. Гусак // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnye-zabolevaniya-vlagalischa-poiski->

optimalnogo-resheniya-v-ih-terapii-zaschita-ili-napadenie-obzor-literatury (дата обращения: 16.08.2023).

16. Дегенеративные заболевания позвоночника : МКБ 10: M42.1, M42.9, M43.1, M47.0, M47.1, M47.2, M48.0, M50.0, M50.3, M51.0, M51.1, M51.2, M51.3, M53.0, M53.1, M53.2, M96.4, M96.8, M96.9, M99.5, M99.6, M99.7 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация хирургов-вертебрологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России. – Москва, 2021. – 53 с.

17. Джангишиева Е.К. Склерозирующий лихен вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор) / Е.К. Джангишиева, Е.В. Уварова, З.К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Том 14, №3. – с. 34-50. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-13003.

18. Доброкачественная дисплазия молочной железы : МКБ 10: N60.0, N60.1, N60.2, N60.3, N60.4, N60.8, N60.9, N63, N64.4 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов, Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы, Российская Ассоциация Маммологов, Российское общество онкомамологов. – Москва, 2020. – 77 с.

19. Доброхотова Ю.Э. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова, В.И. Комагоров // Гинекология. – 2021. – Том 23, №3. – с. 214-221. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200905

20. Доброхотова Ю.Э. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы / Ю.Э. Доброхотова, А.Ю. Азимова, Е.И. Боровкова, И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимова, И.И. Гришин, Е.С. Платова, В.И. Комагоров // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Том 6, №2. – с. 138-144. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144

21. Доброхотова Ю.Э. Склероатрофический лихен: этиология, клиника, лечение / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, М.В. Бурденко, А.Ю. Азимова, Д.С.

Давыдова, С.В. Прилуцкая, Д.А. Блинникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Том 22, №2. – с. 109-114. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-109-114

22. Ефанова Е.Н. Сочетание красного плоского лишая, склероатрофического лишена и бляшечной склеродермии у пациентки с аутоиммунным тиреоидитом / Е.Н. Ефанова, Е.А. Васильева, М.Ю. Русак // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19, №7. – с. 29-32.

23. Зароченцева Н. В. Влияние витамина D на течение склерозирующего лишена у девочек / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Т. А. Клищенко // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2023. – № 2. – С. 24–28. – DOI 10.46393/27826392_2023_2_24

24. Зароченцева Н.В. Возможности фотодинамической терапии при ведении пациенток с рецидивами цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, Н.С. Меньшикова, О.В. Трищенко, Е.И. Московкина // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2025. - № 3. – С.16 - 21. DOI: 0.46393/27826392_2025_3_16-20

25. Зароченцева Н. В. Перспективные методы лечения в терапии склерозирующего лишена вульвы / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 2. – С. 55–64. – DOI 10.46393/27826392_2022_2_55

26. Зароченцева Н.В. Применение динамической квадрупольной радиочастотной терапии у пациентки после вульвэктомии. Клиническое наблюдение / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия, О.В. Трищенко // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2024. – №2. – с. 43-48. DOI 10.46393/27826392_2024_2_43–48

27. Зароченцева Н.В. Склероатрофический лишай вульвы: современный взгляд на проблему / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Том 18, №6. – с. 41-50. DOI: 10.17116/rosakush20181806141

28. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник / Росстат. – Медицина. – 2021. – 171 с.
29. Иванова Л.В. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении дистрофических заболеваний вульвы / Л.В. Иванова, К.Н. Славиогло, Васильчук И.М., Джигкаев М.А., Игнатенко А.В. // Материалы II Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях», г. Санкт-Петербург (14 января 2015). – 2015. – с. 24-26.
30. Иванова Е.В. Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы / Е.В. Иванова, Л.Г. Созаева // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, №6. – С. 77-80. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190430
31. Игнатова Т.П. Клинико-морфологические аспекты при дистрофических заболеваниях вульвы в процессе фотодинамической терапии с метиленовым синим / Т.П. Игнатова, П.С. Русакевич, Ю.И. Рогов // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2 (6). – С. 105-125.
32. Игнатовский А.В. Склероатрофический лишай вульвы: новые возможности терапии / А.В. Игнатовский // Врач. – 2017. – №12. – с. 52-55.
33. Игнатовский А.В. Склероатрофический лишай вульвы у женщин: совершенствование методов объективной оценки клинических методов и терапии / А.В. Игнатовский // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 8. – с. 33-38. DOI:10.18565/pharmateca.2019.8.33-38
34. Игнатовский А.В. Склерозирующий и атрофический лишай гениталий – современный взгляд на патогенез и провоцирующие факторы / А.В. Игнатовский, И.О. Смирнова, Я.Г. Петунова, О.В. Парыгина // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 7-13. DOI: 10.17116/klinderma2023220117
35. Камоева С.В. Долгосрочная поддерживающая терапия в лечении склерозирующего лишая вульвы: важность комбинированной терапии и роль увлажняющих средств / С.В. Камоева, Д.С. Маковская, Е.В. Фотина, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – с. 158-164. DOI:10.18565/aig.2024.170

36. Каплан М.А. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев, и др. // Радиация и риск. – 2013. – Том 22, №3. – с. 115-123.
37. Кац О.О. Место фототерапии и фотодинамической терапии в лечении экстрагенитального склероатрофического лишена / О.О. Кац, Ф.В. Трифонов, В.В. Кузнецов // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Том 2, №3. – с. 51-58.
38. Киёк М.А. Оценка качества жизни гинекологических пациенток / М.А. Киёк, Г.В. Долгов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Том 42, №1. – с. 30–40. DOI: 10.18699/SSMJ20220103
39. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода, Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Е.И. Баранова, О.Л. Барбараш, Н.В. Бобкова, С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, Т.В. Вавилова, С.В. Виллевальде, А.С. Галявич, М.Г. Глезер, Е.Н. Гринева, Ю.И. Гринштейн, О.М. Драпкина, Ю.В. Жернакова, Н.Э. Звартау, Щ.Б. Иртыга, О.А. Кисляк, Н.А. Козиолова, Е.Д. Космачева, Ю.В. Котовская, Р.А. Либис, Ю.М. Лопатин, Д.В. Небиридзе, А.О. Недошивин, С.Ю. Никулина, О.Д. Остроумова, Е.В. Ощепкова, Л.Г. Ратова, Ф.С. Саласюк, В.В. Скибицкий, О.Н. Ткачева, Е.А. Троицкая, И.Е. Чазова, Е.И. Чесникова, Г.А. Чумакова, С.А. Шальнова, М.В. Шестакова, С.С. Якушин, С.Н. Янишевский // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Том 29, №9. – 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
40. Ковалева Л.П. Современные аспекты хронического холецистита / Л.П. Ковалева // Сибирский медицинский журнал. – 2003. – №6. – с. 5–10.
41. Колесникова Е.В. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы: проспективное когортное исследование / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Том 30, №5. – С. 41-53. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53
42. Колесникова Е.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы / Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, А.В.

Жаров // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2019. – Том 7, №2. – С. 38-41. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12004

43. Колесникова, Е. В. Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лихена вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, Н. В. Мингалева, М. А. Пенжоян // Гинекология. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 176–184. – DOI 10.26442/20795696.2024.2.202663.

44. Колесникова, Е. В. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лихена вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, С. С. Тодоров [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 17–38. – DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38.

45. Колесникова Е.В. Прогнозирование развития склеротического лихена вульвы / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Л.К. Осипова, А.И. Дуплеев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2024. – Том 28, №1. – С. 76-85. DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-76-85

46. Кононова И.И. Инфекционный фактор в генезе дистрофических изменений вульвы / И.И. Кононова, Т.А. Обоскалова, И.Н. Иванова // Врач. – 2009. – № 3. – С. 82-83.

47. Комбинированное лечение пациенток с хроническим эндометритом с применением иммунологических технологий и фотодинамической терапии / Н. М. Пасман, Е. В. Корнеева, С. Д. Никонов [и др.] // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине : материалы IV Международного конгресса / под ред. Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. – Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2019. – С. 138–141.

48. Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы / М.Н. Костава // РМЖ. – 1999. – Том 1, №1. – с. 26-28.

49. Косян А.А. Влияние уровня антиоксидантных ферментов на степень выраженности диабетической полиневропатии / А.А. Косян // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Том 11, №3. – с. 113-115. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-3-113-115

50. Крапошина Т.П. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы) / Т.П. Крапошина, А.Ю. Филюшкина, М.Г. Антонян // Вестник РГМУ. – 2014. – №3. – с. 41-45.

51. 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.

52. Кулаев М.Т. Десятилетний опыт применения метода фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии в республике Мордовии / М.Т. Кулаев, Г.Г. Мельцаев, С.В. Евстифеев, и др. // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – №1. – с. 37-39.

53. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в оториноларингологии / А.С. Лапченко // Вестник оториноларингологии. – 2015. - №6. – с. 4-9. DOI: 10.17116/otorino20158064-9.

54. Летяева О.И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии / О.И. Летяева // Российский медицинский журнал. – 2020. - №12. – с. 72-76.

55. Макаров О.В. 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.

56. 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.

57. Межевитинова Е.А. Склероатрофический лишай вульвы. Комплексный подход к лечению / Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская, М.А. Кепша, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова, Э.Р. Довлетханова, А.Н. Мгерян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Том 22, №6. – с. 46-53. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-46-53

58. Миома матки : МКБ 10: D25, D26, O34.1, D39.0 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2024. – 46 с.

59. Никонов С.Д. Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (CIN III) – альтернатива при отказе нерожавших женщин от конизации шейки матки / С. Д. Никонов, Н. М. Пасман, Д. А. Коротин // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23, № S3. – С. 39.

60. Ожирение : МКБ 10: E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация бариатрических хирургов. – Москва, 2021. – 43 с.

61. Осипова Л.К. Акушерские, соматические и инфекционные факторы риска склеротического лихена вульвы / Л.К. Осипова, Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2024. – Т. 28, №1. - С. 86-103. DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-86-103

62. Отдельнова О.Б. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении гинекологических заболеваний / О.Б. Отдельнова, А.З. Хашукоева, М.И. Ибрагимова // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 47-52.

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

64. Пасман, Н. М. Фотодинамическая терапия как современный подход к лечению синдрома Ашермана / Н. М. Пасман, Н. А. Селюнина, С. В. Панова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2026. – № 4. – С. 143–148. – DOI 10.18565/aig.2025.379.

65. Пахарукова М.И. Предшественники, пути канцерогенеза и молекулярные маркеры плоскоклеточной карциномы вульвы. Литературный обзор

/ М.И. Пахарукова, Б.Г. Юшков, Я.Б. Бейкин // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 117-126. DOI: 10.29413/ABC.2023-8.1.13

66. Поняев А.И. Фотосенсебилизаторы для фотодинамической терапии (обзор) / А.И. Поняев, Я.С. Глухова, Я.С. Черных // Известия СПбГТИ(ТУ). – 2017. – №41. – с. 71-78.

67. Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов»

68. Порсохонова Д.Ф. Содержание провоспалительных цитокинов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы / Д.Ф. Порсохонова, Ю.А. Алимухамедова, А.М. Меджитова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 99-102.

69. Радько С.В. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на физическую работоспособность и восстановление после нагрузок / С.В. Радько, А.Д. Дулепов // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 3-5. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10032

70. 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.

71. Сахарный диабет 2 типа у взрослых : МКБ 10: E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9 : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2019. – 187 с.

72. Сахаутдинова И.В. Опыт применения аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лихена / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М. – 2015. – с. 14-15.

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

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

75. Сибирская Е.В. Оптимизация лечения склероатрофического лишена вульвы с использованием современных лазерных технологий / Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, С.М. Шарков, И.А. Меленчук, Т.Н. Ивановская, Ю.А. Кириллова, А.С. Аннакулиева, Л.Г. Пивазян, Е.Д. Нахапетян // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Том 26, №3. – с. 187-193. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-3-187-193.

76. Симакова Е.Л. Анализ эффективности радиоволны и лазеродеструкции в терапии дистрофических заболеваний вульвы / Е.Л. Симакова, И.В. Сахаутдинова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №3. – с. 118-121.

77. Снарская, Е.С. Склероатрофический лишень аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения / Е.С. Снарская, Ю.А. Семенчук. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, №12. – С. 9-13. DOI: 10.17816/dv529142

78. Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Шамилова Л.Ф. Эффективность фотодинамической терапии с использованием 5-аминолевулиновой кислоты с нанокапсулированными олигопептидами в комплексном лечении склероатрофического лишена гениталий: клинический случай // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26., №5. – С. 477-486. DOI: 10.17816/dv529142

79. Соколова А.В. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы / А.В. Соколова, И.А. Аполихина, Н.В. Зайцев, Л.В. Чернуха //

Гинекология. – 2020. – Т. 22., №4. – С. 22–27. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200278

80. Соколова А.В. Лечение склерозирующего лишена наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям / Соколова А.В., Аполихина И.А. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №7. – С. 37-46. DOI: 10.18565/aig.2020.7.37-46

81. Солопова А.Г. Восстановление сексуальной функции у пациенток с краурозом вульвы / А.Г. Солопова, В.С. Москвичева, Т.А. Блбулян, А.Д. Макацирия // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 1. – с. 63-69. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.063-069

82. Солопова А.Г. Психоэмоциональный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы / А.Г. Солопова, Е.Е. Ачкасов, А.Д. Макацирия, В.С. Москвичёва, А.Е. Иванов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 2. – с. 203-210. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106

83. Солопова А. Современное ведение больных краурозом вульвы / А. Солопова, Л. Идрисова, Е. Пятенко, В. Москвичева // Врач. – 2018. – Т. 29, № 12. – с. 27-29. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-06

84. Солопова А.Г. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение / А.Г. Солопова, Е.В. Целовальникова, В.С. Москвичёва, Т.А. Блбулян, А.С. Шкода, А.Д. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – с. 52-61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.052-061.

85. Суркичин С.И. Эффективность сочетанного применения топического глюкокортикостероида и фотодинамической терапии при склероатрофическом лишае вульвы / С.И. Суркичин, Л.С. Круглова, И.А. Аплохина // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 14. – с. 41-47. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.14.41-47

86. Тен А.Р. Клинический случай лечения склероатрофического лишена с использованием фотодинамического лазера / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова, и др. // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 103-109.

87. Толкачева В.В. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / В.В. Толкачева, Э.Р. Казахмедов, Ж.Д. Кобалава, С.А. Галочкин, А.В. Щулькин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 80-89. DOI: 10.17116/kardio20211401180

88. Уфимцева М.А. Склероатрофический лихен (крауроз вульвы) как междисциплинарная проблема / М.А. Уфимцева, М.С. Ефимова, И.Ф. Вишневская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Том 18, №6. – с. 108-112. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-108-112

89. Федорова Т.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. / Т.А. Федорова, С.В. Москвин, И.А. Аполихина – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. – 352 с.

90. Филоненко Е.В. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки / Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова, В.И. Иванова-Радкевич // Biomedical Photonics. – 2016. - №3. – с.36-42.

91. Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища / Е.В. Филоненко, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова, Н.В. Зароченцева, О.В.Ровинская, В.И. Иванова-Радкевич, А.Д. Каприн // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9 . № 4. – с.31–39. DOI: 10 .24931/2413– 9432–2020–9–4–31–39

92. Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний, предрака и рака вульвы / Е.В. Филоненко, О.В. Чулкова, Л.Г. Серова // Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 19-21 мая 2016 г.) – Москва, 2016. – с. 177.

93. Фотодинамическая терапия в лечении ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий влагалища и шейки матки : методические

рекомендации для врачей / Н. В. Зароченцева, Н. А. Щукина, Е. А. Чулкова [и др.]. – Москва : МАКС Пресс, 2023. – 20 с.

94. Хашукоева, А.З. Возможности фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / А.З. Хашукоева, О.Б. Отдельнова, С.А. Рехвиашвили // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 107-111.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. Хашукоева А.З. Фотодинамическая терапия как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, О.Б. Отдельнова, О.В. Макаров // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – С. 28-30.

99. Хрянин А.А. Вернуться в зону комфорта. Склероатрофический лишай: современные представления / А.А. Хрянин // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2022. – Т. 3, № 88. – С. 75–79.

100. Хрянин А.А. Склероатрофический лишай: современные представления и гипотезы / А.А. Хрянин, А.В. Соколовская, В.К. Бочарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 212–218. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694

101. Чернова Н.И., Ледина А.В. Болезни вульвы: от воспаления до рака. Инфекции в гинекологической практике: междисциплинарный подход / Н.И. Чернова, А.В. Ледина // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. – 2019.

– № 11 (42) – № 12 (43). URL: <http://journal.gynecology.school/statyi/bolezni-vulvi-ot-vospaleniya-do-raka/> (дата обращения: 04.02.2021)

102. Чернова Н.И., Задорожная И.С. Наиболее распространенные лихеноидные дерматозы вульвы : руководство для врачей / Н.И. Чернова, И.С. Задорожная, под ред. Н.Н. Потекаева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 120 с.

103. Чернова Н.И. Особенности течения и терапии склеротического лишая вульвы при папилломавирусной инфекции / Н.И. Чернова, М.И. Багаева, И.С. Задорожная, В.А. Кучерова // Клиническая Дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 483-488. DOI: 10.17116/klinderma202019041483

104. Чернова Н.И. Склероатрофический лишай вульвы от этиопатогенеза к лечению: современные данные и перспективы / Н.И. Чернова, М.И. Проскурина, О.В. Доля, Н.В. Фриго, И.С. Задорожная // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 533-540. DOI: 10.17116/klinderma202322051533

105. Чернова Н.И. Современные направления в терапии склеротического лишая вульвы / Н.И. Чернова, И.С. Задорожная // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 142-148. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-142-148

106. Чулкова О.В. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 197-204.

107. Чулкова О.В. Применение флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при заболеваниях вульвы / О.В. Чулкова, Н.В. Зароченцева, О.В. Трищенко, И.В. Барина, Е.А. Чулкова, Е.Ю. Балабанцева // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2025. - № 1. – С.41-44. DOI 10.46393/27826392_2025_1_41-44.

108. Чулкова, Е. А. Современные возможности фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий влагалища и шейки матки / Е. А. Чулкова, Н. В. Зароченцева, О. В. Чулкова, О. В. Трищенко

// Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2024. – № 1. – С. 44–49. – DOI 10.46393/27826392_2024_1_44.

109. Шарапова Л.Е. 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 (часть 3). – С. 570-574.

110. 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.

111. Akel R. Updates in lichen sclerosis: British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2018 / R. Akel, C. Fuller // *Br J Dermatol*. – 2018. – vol. 178, no. 4. – pp. 823-824. DOI: 10.1111/bjd.16445

112. Akoel K.M. Photodynamic diagnosis of vulvar precancerous conditions and invasive cancers using 5-aminolevulinic acid / K.M. Akoel, J. Welfel, L. Gottwald, J.I. Suzin // *Ginekol Pol*. – 2003. – vol. 74, no. 9. – pp. 662-665.

113. Allegro A. Oxidative stress and Photodynamic therapy of skin cancers: mechanisms, challenges and promising developments / A. Allegro, G. Pioggia, A. Tonassi, C. Mussolino, S. Gangemi // *Antioxidants*. – 2020. – vol. 9, no. 5. – 448. DOI: 10.3390/antiox9050448

114. Andreassi M. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen sclerosus / M. Andreassi, R. Bilenchi // *Expert Rev Derm*. – 2013. – vol. 8, no. 5. – pp. 443-450. DOI: 10.1586/17469872.2013.835923

115. Ayhan A. Topical testosterone versus clobetasol for vulvar lichen sclerosus / A. Ayhan, S. Guven, E.S. Guvendag Guven, M. Sakinci, M. Gultekin, T. Kucukali // *Int J Gynecol Obstet*. – 2007. – vol. 96, no. 2. – pp. 117-121. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.09.018

116. Baek J. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology / J. Baek, M.G. Lee // *Redox Report*. – 2016. – vol. 21, no. 4. – pp. 164-169. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000015

117. Baggish M.S. Fractional CO2 laser treatment for vaginal atrophy and vulvar lichen sclerosus / M.S. Baggish // *Journal of Gynecological Surgery*. – 2016. – vol. 32, no. 6. – pp. 309-317. DOI: 10.1089/gyn.2016.0099
118. Bizoń M. 476 effectiveness of photodynamic therapy n lichen sclerosus with neoplastic background / M. Bizoń, D. Maślińska, W. Sawicki // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2020. – vol. 30 – A97. DOI: 10.1136/ijgc-2020-ESGO.168
119. Bizoń M. Influence of Photodynamic Therapy on Lichen Sclerosus with Neoplastic Background / M. Bizoń, D. Maślińska, W. Sawicki // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – vol. 11, no. 4. – 1100. DOI: 10.3390/jcm11041100.
120. Bleeker M.C.G. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma / M.C.G. Bleeker, P.J. Visser, L.I.H. Overbeek, M. van Beurden, J. Berkhof // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2016. – vol. 25, no. 8. – pp. 1224-1230. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-16-0019.
121. Borghi A. Avocado and soybean extracts as active principles in the treatment of mild-to-moderate vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability / A. Borghi, M. Corazza, S. Minghetti, G. Toni, A. Virgili // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – vol. 29, no. 6. – pp. 1225-1230. DOI: 10.1111/jdv.12617
122. Borghi A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus / A. Borghi, M. Corazza M // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2021. – vol. 22, no. 1. – pp. 99-114. DOI: 10.2174/1389201021666200516154310.
123. Brauer M. A qualitative study on experiences after vulvar surgery in women with lichen sclerosus and sexual pain / M. Brauer, R.H. van Lunsen, E.T. Laan, M.P. Burger // *J. Sex. Med*. – 2016. – vol. 13, no. 7. – pp. 1080-1090. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.04.072.
124. Brauer M. Motives for vulvar surgery of women with lichen sclerosus / M. Brauer, R. van Lunsen, M. Burger, E. Laan // *J. Sex. Med*. – 2015. – vol. 12, no. 12. – pp. 2462-2473. DOI: 10.1111/jsm.13052.
125. Brodrick B. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies / B. Brodrick, Z.R. Belkin, A.T. Goldstein // *Clin Dermatol*. . – 2013. – vol. 31, no. 6. – pp. 780-786. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.017

126. Burrows L. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction / L. Burrows, A. Creasey, A. Goldstein // *J Sex Med.* – 2011. – vol. 8, no. 1. – pp. 219-222. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02077.x

127. Burrows L.J. The treatment of vestibulodynia with topical estradiol and testosterone / L.J. Burrows, A.T. Goldstein // *Sex Med.* – 2013. – vol. 1, no. 1. – pp. 30-33. DOI: 10.1002/sm2.4.

128. Carlson B.C. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosus / B.C. Carlson, M.D. Hofer, N. Ballek, X.J. Yang, J.J. Meeks, C.M. Gonzalez // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 399-406. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.102

129. Carlson J.A. Possible mechanism of hypopigmentation in lichen sclerosus / J.A. Carlson, R. Grabowski, X.C. Mu et al. // *Am. J. Dermatopathol.*— 2002.— Vol. 24.— P. 97—107.

130. Casabona F. 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 // *Plast Reconstr Surg.* – 2010. – № 126. – P. 210e-211e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181ea9386

131. Champeau M. Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration? / M. Champeau, S. Vignoud, L. Mortier, S. Mordon // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2019. – № 197. – 111544. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111544.

132. Chang J.C. 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. 279-283. DOI: 10.1111/cup.12051

133. Chmel R. Clitoral phimosis: effects on female sexual function and surgical treatment outcomes // R. Chmel, M. Nováčková, T. Fait, L. Zámečník, L. Krejčová, Z. Pastor // *J Sex Med.* – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 257-266. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.12.012.

134. Clichici S. The dynamics of reactive oxygen species in photodynamic therapy with tetra sulfophenyl-porphyrin / S. Clichici, A. Filip, D. Daicoviciu, R.M. Ion,

T. Mocan, C. Tatomir, L. Rogojan, D. Olteanu, A. Muresan // *Acta Physiol. Hung.* – 2010. – № 97. – P. 41-51. DOI: 10.1556/APhysiol.97.2010.1.5.

135. Cohen P.A. Clinical and molecular classification of vulvar squamous precancers / P.A. Cohen, L. Anderson, L. Eva, J. Scurry // *International Journal of Gynecological Cancer Int J Gynecol Cancer.* – 2019. Vol. 29, № 4. – P. 821-828. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135

136. Corazza M. Dyspareunia in vulvar lichen sclerosus: an overview of a distressing symptom / M. Corazza, A. Virgili, S. Minghetti, A. Borghi // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 155, № 3. – P. 299-306. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05849-7.

137. Corazza M. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study / M. Corazza, A. Borghi, R. Gafà, C. Ghirardi, S. Ferretti // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* – 2019. – Vol. 17, № 10. – P. 1069-1071. DOI: 10.1111/ddg.13961.

138. Corazza M. Vulvar lichen sclerosus from pathophysiology to therapeutic approaches: evidence and prospects / M. Corazza, N. Schettini, P. Zedde et all // *Biomedicines* – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 950. DOI: 10.3390/biomedicines9080950

139. Criscuolo A.A. New therapeutic approaches in the treatment of anogenital lichen sclerosus: does photodynamic therapy represent a novel option? / A.A. Criscuolo, C. Schipani, M.V. Cannizzaro, S. Messinese, S. Chimenti, E. Piccione, R. Saraceno // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 152, № 2. – P. 117-121. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05272-X.

140. Daicoviciu D. Oxidative photodamage induced by photodynamic therapy with methoxyphenyl porphyrin derivatives in tumour-bearing rats / D. Daicoviciu, A. Filip, R.M. Ion, S. Clichici, N. Decea, A. Muresan // *Folia Biol Prague.* – 2010. – № 56. – P. 12-19.

141. De Luca D. A. Lichen sclerosus: The 2023 update / De Luca, D. A., Papara, C., Vorobyev, A., Staiger, H., et all // *Frontiers in Medicine.* – 2023. – № 10. – 1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318

142. Filip A.G. Possible in vivo mechanisms involved in photodynamic therapy using tetrapyrrolic macrocycles / A.G. Filip, S. Clichici, D. Daicoviciu, R.M. Ion, C. Tatomir, L. Rogojan, I. Opris, T. Mocan, D. Olteanu, A. Muresan // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2011. – № 44. – P. 53-61. DOI: 10.1590/S0100-879X2010007500140.

143. Flynn A. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosus / A. Flynn, M. King, M. Rieff, J. Krapf, A.T. Goldstein // *Sexual Med.* – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 251. DOI: 10.1002/sm2.90

144. Franic D. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in premenopausal women: a case report / D. Franic, Z. Iternicka, M. Franic-Ivanisevic // *Case Rep Women's Health.* – 2018. – Vol. 40, № 2. – e00062. DOI:10.1016/j.crwh.2018.e00062

145. Funaro D. 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 et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – № 71. – P. 84-91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.02.019

146. Gagne H. Vulvar pain and sexual function in patients with lichen sclerosus / H. Gagne, V. Dalton, H. Haefner et al // *J Reprod Med.* – 2007. – № 52. – P. 121-122.

147. Gallio N. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: An analysis of a large historical cohort / N. Gallio, M. Preti, R. W. Jones et al. // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2024. – Vol. 103, № 6. – 1175-1182. DOI: 10.1111/aogs.14814

148. Gerkowicz A. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a systematic review of the literature / A. Gerkowicz, P. Szczepanik-Kułak, D. Krasowska // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 10, № 23. – 5491. DOI: 10.3390/jcm10235491

149. Goldstein A. A double blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus / A. Goldstein, A. Creasey, R. Pfau et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64, № 6. – P. 99-104. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.06.011

150. Goldstein A. Perineoplasty and vaginal advancement flap for vulvar granuloma fissuratum / A. Goldstain // *J Sex Med.* – 2011. – Vol. 8, № 11. – P. 2984-2987. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02528.x
151. Goldstein A.T. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis / A.T. Goldstein, L. Mitchell, V. Govind, D. Heller // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. – Vol. 80, № 6. – P. 1788-1789. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060
152. Goldstein A.T. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis / A.T. Goldstein, M. King, C. Runels, M. Gloth, R. Pfau // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 158-160. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.037
153. Goldstein A.T. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosis / A.T. Goldstain, L.J. Burrows // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 2. – P. 126.e1-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.08.023
154. Goldstein I. Dorsal slit surgery for clitoral phimosis / I. Goldstain // *Sex Med.* – 2008. – Vol. 5, № 11. – P. 2485-2488. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01019.x
155. Gurumurthy M. 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. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.01.016
156. Haefner H. K. Genomic profiling of vulvar lichen sclerosis patients shows possible pathogenetic disease mechanisms / H.K. Haefner, K.C. Welch, A.M. Rolston et al // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 214-219. DOI: 10.1097/lgt.0000000000000482.
157. Haefner H. K. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction / H.K. Haefner, N.Z. Aldrich, V.K. Dalton et al. // *Journal of Women's Health.* – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 765-770. DOI: 10.1089/jwh.2014.4805.
158. Halonen P. Lichen sclerosis and risk of cancer / P. Halonen, M. Jakobsson, O. Heikinheimo, A. Riska, M. Gissler, E. Pukkala // *International Journal of Cancer.* – 2017. – Vol. 140, № 9. – P. 1998-2002. DOI: 10.1002/ijc.30621.

159. Halonen P. Incidence of lichen sclerosus and subsequent causes of death: a nationwide Finnish register study / P. Halonen, M. Jakobsson, O. Heikinheimo, M. Gissler, E. Pukkala // *BJOG*. – 2020. – Vol. 127, № 7. – P. 814-819. DOI: 10.1111/1471-0528.16175.
160. Hieta N.K. Vulvar malignant pleomorphic adenoma in a patient with lichen sclerosus / N.K. Hieta, S.H. Kurki, M.A. Rintala, J.M. Söderlund, S.H. Hietanen, O.J. Katri // *JAAD Case Rep*. – 2019. – Vol. 5, № 11. – P. 994-996. DOI: 10.1016/j.jdc.2019.09.013
161. Hodges K.R. The female genital self-image scale in adult women with vulvar lichen sclerosus // K.R. Hodges, C.E. Wiener, A.S. Vyas et al. // *J Low Genit Tract Dis*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 210-213. DOI:10.1097/LGT.0000000000000481
162. Iannaccone A.M. Female lichen sclerosus genitalis: discomfort and adaptation / A.M. Iannaccone, G. Verrusio, S. Iurassich // *Clin Ter*. – 2016. – Vol. 167, № 4. – P. 113-120. DOI: 10.7417/CT.2016.1940.
163. Kim S.H. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus / S.H. Kim, E.S. Park, T.H. Kim // *J Menopausal Med*. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 63-68. DOI: 10.6118/jmm.2017.23.1.63
164. King M. Current uses of surgery in the treatment of genital pain // M. King, R. Rubin, A.T. Goldstein // *Current Sexual Health Rep*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 252-258. DOI: 10.1007/s11930-014-0032-8
165. Kirtschig G. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus / G. Kirtschig, K. Becker, A. Günthert et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. e1-e43. DOI: 0.1111/jdv.13136
166. Kiyohara T. Eosinophilic spongiosis in vulvar lichen sclerosus / T. Kiyohara, S. Satoh, M. Kumakiri // *J. Dermatol*. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 148-149. DOI: 0.1111/1346-8138.12044
167. Kohn J.R. Clinical outcomes and adherence to topical corticosteroid therapy in women with vulvar lichen sclerosus: A retrospective cohort study / J.R. Kohn, T.M. Connors, W. Chan, C.S. Liang, H. Dao Jr., A. Vyas // *J Am Acad Dermatol*. – 2020. – Vol. 83, № 4. – P. 1104-1109. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.006.

168. Kolitz E. Vulvar lichen sclerosus in women of reproductive age / E. Kolitz, L. Gammon, M. Mauskar // *Proc (Bayl Univ Med Cent)* . – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 349-351. DOI: 10.1080/08998280.2021.1885093.
169. Krapf J.M. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives / J.M. Krapf, L. Mitchell, M.A. Holton, A.T. Goldstein // *Int J Womens Health*. – 2020. – № 12. – P. 11-20. DOI: 10.2147/IJWH.S191200.
170. Lacci K.M. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing / K.M. Lacci, A. Dardik // *Yale J Biol Med*. – 2010. – vol. 83, no. 11. – p. 1.
171. Lan T. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy in refractory vulvar lichen sclerosus et atrophicus: Series of ten cases / T. Lan, Y. Zou, M.R. Hamblin, R. Yin // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2018. – № 21. – P. 234-238. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.12.003. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017
172. Lansdorp C.A. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus / C.A. Lansdorp, K.E. van den Hondel, I.J. Korfage, M.J. van Gestel, W.I. van der Meijden // *Br J Dermatol*. – 2013. – vol. 168, no. 4. – P. 787-793. DOI: 10.1111/bjd.12137.
173. Lauber F. Outcome of perineoplasty and de-adhesion in patients with vulvar Lichen sclerosus and sexual disorders / F. Lauber, I. Vaz, J. Krebs, A.R. Günthert // *J. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2021. – № 258. – P. 38-42. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.030.
174. Lee A. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus / A. Lee, A. Lim, G. Fischer // *Australas J Dermatol*. – 2016. – vol. 57, no. 1. – P. 39-43. DOI: 10.1111/ajd.12305. DOI: 10.1111/ajd.12305
175. 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. – vol. 151, no. 10. – pp. 1061-1067. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0643
176. Lewis F.M. British association of dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2018 / F.M. Lewis, F.M. Tatnall, S.S. Velangi et al. // *Br J Dermatol*. – 2018. – no. 178. – pp. 823-824. DOI: 0.1111/bjd.16241

177. Li GT. Alteration of T-cell subpopulations and lipid peroxidation in the blood of patients with vulvar non-neoplastic epithelial disorder / GT. Li, SZ. Guo, YJ. Liu, B. Yang // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2014. – vol. 41, no. 2. – pp. 174-176.

178. Li Z. Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosus / Z. Li, Y. Wang, J. Wang, S. Li, Z. Xiao, Y. Feng, J. Gu, J. Li, X. Peng, C. Li, K. Zeng // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2020. – no. 29. – 101596. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101596.

179. Lin L. Light amplified oxidative stress in tumor microenvironment by carbonized hemin nanoparticles for boosting photodynamic anticancer therapy / L. Lin, W. Pang, X. Jiang et al // *Light Sci*. – 2022. – 47. DOI: 10.1038/s41377-021-00704-5.

180. Lugrin J. The role of oxidative stress during inflammatory processes / J. Lugrin, N. Rosenblatt-Velin, R. Parapanov, L. Liaudet // *Biol Chem*. – 2014. – Vol. 359, № 2. – P. 203-230. DOI: 10.1515/hsz-2013-0241

181. Mautz T.T. Topical corticosteroids in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a review of pharmacokinetics and recommended dosing frequencies / T.T. Mautz, J.M. Krapf, A.T. Goldstein // *Sexual Medicine Reviews*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 42-52. DOI: 0.1016/j.sxmr.2021.03.006.

182. Maździarz A. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus / A. Maździarz, B. Osuch, M. Kowalska, A. Nalewczyńska, B. Śpiewankiewicz // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2017. – № 19. – P. 135-139. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.05.011.

183. Maździarz A. Successful pregnancy and delivery following selective use of photodynamic therapy in treatment of cervix and vulvar diseases sclerosus / A. Maździarz // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2019. – № 28. – P. 65-68. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.07.004.

184. Micheletti L. Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation / L. Micheletti, M. Preti, G. Radici et al. // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 180-183. DOI: 10.1097/lgt.000000000000186.

185. Mendieta-Eckert M. Lichen sclerosus et atrophicus in a surgical scar treated with fractional laser / M. Mendieta-Eckert, I. Ocerin-Guerra, N. Landa-Gundin // *J Cosmet Laser Ther.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 106-108. DOI: 10.1080/14764172.2016.1262955.

186. Masuda H. Dual wavelength 5aminolevulinic acid photodynamic therapy using a novel flexible light-emitting diode unit / H. Masuda, M. Kimura, A. Nishioka, H. Kato, A. Morita // *J. Dermatol. Sci.* – 2019. – № 93. – P. 109-115. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.12.006.

187. Milanesio M.E. Photodynamic studies of metallo 5,10,15,20-tetrakis(4-methoxyphenyl) porphyrin: Photochemical characterization and biological consequences in a human carcinoma cell line / M.E. Milanesio, M.G. Alvarez, E.I. Yslas, C.D. Borsarelli, J.J. Silber, V. Rivarola, E.N. Durantini // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – № 74. – P. 14-21. DOI: 10.1562/0031-8655(2001)074<0014:PSOMTM>2.0.CO;2.

188. Mittal M. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury / M. Mittal, M.R. Siddiqui, K. Tran, S.P. Reddy, A.B. Malik // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1126-1167. DOI: 10.1089/ars.2012.5149

189. Murina F. Fractional CO₂-Laser treatment of the vestibule for patients with vestibulodinyia and genitourinary syndrome of menopause: a pilot study / F. Murina, M. Karram, S. Salvatore, R. Felice R // *Sex Med.* – 2016. – Vol. 13, № 12. – P. 1915-1917. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.006

190. Murphy R. Lichen sclerosus / R. Murphy // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 707-715. DOI: 10.1016/j.det.2010.07.006

191. Nair P.A. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus / P.A. Nair // *J Midlife Health.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 55-62. DOI: 10.4103/jmh.JMH_13_17.

192. Olejek A. ALA-Photodynamic treatment in Lichen sclerosus-clinical and immunological outcome focusing on the assesment of antinuclear antibodies / A. Olejek, I. Gabriel, A. Bilaska-Janosik, I. Kozak-Darmas, A. Kawczyk-Krupka // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2017. – № 18. – P. 128-132. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.02.006.

193. Olejek A. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein,

and Ki46 antibodies / A. Olejek, K. Steplewska, A. Gabriel, I. Kozak-Darmas, A. Jarek, S. Kellas-Slecza, F. Bydliński, K. Sieroń-Stołtny, S. Horak, A. Chełmicki, A. Sieroń // *Int J Gynecol Cancer*. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 879-887. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181d94f05

194. Osiecka B.J. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus et atrophicus in a woman with hypothyreosis, case report / B.J. Osiecka, P. Nockowski, K. Jurczyszyn, P. Ziółkowski // *Photodiagnos. Photodynam. Ther.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 186-188. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.02.002

195. Osiecka B.J. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosus - Preliminary results / B.J. Osiecka, K. Jurczyszyn, P. Nockowski, M. Murawski, P. Ziółkowski // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2017. – № 17. – P. 185-187. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.015.

196. Ozog D.M. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide / D.M. Ozog, A.M. Rkein, S.G. Fabi et al. // *Dermatol Surg*. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 804-827. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000966

197. Pagano T. Effect of rescue fractional microablative CO2 laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study / T. Pagano, A. Conforti, C. Buonfantino, F. Schettini, R. Vallone, A. Gallo, L. Avino, C. Alviggi, G. De Placido, F. Sopracordevole // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 418-422. DOI: 10.1097/GME.0000000000001482.

198. Pai VV. Antioxidants in dermatology // VV. Pai, P. Shukla, NN. Kikkeri // *Indian Dermatology Online Journal*. – 2014. – vol. 5, no. 2. – pp. 210-214. DOI: 10.4103/2229-5178.131127

199. Papini M. Mucous membrane disorders research group of SIDeMaST. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST) / M. Papini, A. Russo, O. Simonetti, A. Borghi, M. Corazza, S. Piaserico, et al. // *Italian Journal of Dermatology and Venerology*. – 2021. – no. 156. – pp. 519-533. DOI: 10.23736/S2784-8671.21.06764-X

200. Paulis G. Lichen sclerosus: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma / G. Paulis, E. Berardesca // *Research and Reports in Urology*. – 2019. – №11. – P.223-232. DOI: 10.2147/RRU.S205184
201. Perez-Lopez FR. Lichen sclerosus in women: a review / FR Perez-Lopez, P Vieira-Baptista // *Climacteric*. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 339-347. DOI: 10.1080/13697137.2017.1343295.
202. 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. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01536.x.
203. Popa A. Vulvar Lichen Sclerosus: Navigating Sex Hormone Dynamics and Pioneering Personalized Treatment Paradigm / A. Popa, M.C. Dumitrascu, A. Petca, R.C. Petca, F. Sandru // *Journal of Personalized Medicine*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 76. DOI:10.3390/jpm14010076.
204. Potapov A. Multimodal OCT Control for Early Histological Signs of Vulvar Lichen Sclerosus Recurrence after Systemic PDT: Pilot Study / A. Potapov, L. Matveev, A. Moiseev, E. Sedova, M. Loginova, M. Karabut, I. Kuznetsova, V. Levchenko, E. Grebenkina, S. Gamayunov, S. Radenska-Lopovok, M. Sirotkina, N. Gladkova // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 8. – 13967. DOI:10.3390/ijms241813967
205. Preti M. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document / M. Preti, P. Vieira-Baptista, G.A. Digesu, C.E. Bretschneider, M. Damaser, O. Demirkesen, D.S. Heller, N. Mangir, C. Marchitelli, S. Mourad, M. Moyal-Barracco, S. Peremateu, V. Taylor, T. Tarcan, E.J.B. De, C.K. Stockdale // *J Low Genit Tract Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 151-160. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000462.
206. Prodromidou A. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus – a systematic review / A. Prodromidou, E. Chatziioannou, G. Daskalakis, K. Stergios, V. Pergialiotis // *J Low Genit Tract Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 58-65. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000362

207. Rangatchew F. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosis in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life / F. Rangatchew, J. Knudsen, M.V. Thomsen, K.T. Drzewiecki // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 501-508. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.12.008.

208. Rees S. Living with vulval lichen sclerosis: a systematic review / S. Rees, L. Kirby, R.C. Simpson // *Br J Dermatol.* – 2019. – Vol. 180, № 6. – P. 1555-1556. DOI: 10.1111/bjd.17790.

209. Rees S. Living with vulval lichen sclerosis: unheard stories and silenced voices / S. Rees // *Case Reports in Women's Health.* – 2020. – Vol. 29. – P. e00271. DOI: 10.1016/j.crwh.2020.e00271

210. Regauer S. Monoclonal gamma T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas / S. Regauer, O. Reich, C. Beham-Schmid // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160. – P. 1035-1045.

211. Regauer S. Vulvar lichen sclerosis. The importance of early clinical and histological diagnosis / S. Regauer, B. Liegl, O. Reich, H. Pickel, C. Beham-Schmid // *Hautarzt.* – 2004. – Vol. 55, № 2. – P. 158-164. DOI: 10.1007/s00105-003-0645-8.

212. Rouzier R. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosis / R. Rouzier, B. Haddad, C. Deyrolle et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – no. 186. – pp. 49-52. DOI: 10.1067/mob.2002.119186

213. Ruan L. High-intensity focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva / L. Ruan, Z. Xie, H. Wang et al // *Int J Gyn Obstet.* – 2010. – vol. 109, no. 2. – pp. 167-170. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.12.014

214. Sadownik L.A. A qualitative exploration of women's experiences of living with chronic vulvar dermatoses / L.A. Sadownik, E. Koert, C. Maher, K.B. Smith // *Journal of Sexual Medicine*– 2020. – vol. 17, no. 9. – pp. 1740-1750. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.016

215. Salvatore S. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy / S. Salvatore, R.E. Nappi, M. Parma, R. Chionna, F. Lagona, N. Zerbinati, S. Ferrero, M. Origoni, M. Candiani, U. Leone Roberti Maggiore

// Climacteric. – 2015. – vol. 18, no. 2. – pp. 219-225. DOI: 10.3109/13697137.2014.975197.

216. Salvatore S. The use of pulsed CO₂-lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy / S. Salvatore, S. Athanasiou, M. Candiani // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2015. – vol. 27, no. 6. – pp. 504-508. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000230

217. Sander C.S. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosis / C.S. Sander, I. Ali, D. Dean, J.J. Thiele, F. Wojnarowska // *British Journal of Dermatology.* – 2004. – vol. 151, no. 3. – pp. 627-635. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06142

218. Selk A. A survey of experts regarding the treatment of adult vulvar lichen sclerosis / A. Selk // *J Low Genit Tract Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 244-247. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000106

219. Shi L. Comparison of 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy and clobetasol propionate in treatment of vulvar lichen sclerosis // L. Shi, F. Miao, L.L. Zhang, G.L. Zhang, P.R. Wang, J. Ji, X.J. Wang, Z. Huang, H.W. Wang, X.L. Wang // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol. 96, № 5. – P. 684-688. DOI: 10.2340/00015555-2341.

220. Shindo Y. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light / Y. Shindo, E. Witt, L. Packer // *J Invest Dermatol.* – 1994. – Vol. 102, № 4. – P. 470-475. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12373027

221. Simonart T. Vulvar lichen sclerosis: 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. 74-77. DOI: 10.1097/gme.0b013e3180616689

222. Singh N. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosis: a scoping review / N. Singh, P. Ghatage // *Obstetrics and Gynecology International.* – 2020. – Vol. 2020. – 7480754. DOI: 10.1155/2020/7480754.

223. Skrzypulec V. Sexual functions and depressive symptoms after photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women from the Upper Silesian Region of Poland / V. Skrzypulec, A. Olejek, A. Droszol, K.

Nowosielski, I. Kozak-Darmas, S. Wloch // *J Sex Med.* – 2009. – Vol. 6, № 12. – P. 3395-3400. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01505.x.

224. Sun X. Clinical factors analysis of curative effect of focused ultrasound treatment for non neoplastic epithelial disorders of the vulva / X. Sun, M. Xue, X. Deng, Y. Wan Y // *J Cent Sout Univ.* – 2010. – Vol. 35, № 9. – P. 933-939. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347

225. Tampa M. Photodynamic therapy: a hot topic in dermato-oncology / M. Tampa, M.I. Sarbu, C. Matei, C.I. Mitran, M.I. Mitran, C. Caruntu, C. Constantin, M. Neagu, S.R. Georgescu // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 4085-4093. DOI: 10.3892/ol.2019.9939.

226. Tasker F. Laser therapy for genital lichen sclerosus: a systematic review of the current evidence base / F. Tasker, L. Kirby, D.J.C. Grindlay, F. Lewis, R.C. Simpson // *Skin Health Dis.* – 2021. – e52. DOI: 10.1002/ski2.52

227. Tedesco M. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results / M. Tedesco, G. Pranteda, G. Chichierchia et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. e58-e59. DOI: 10.1111/jdv.2019.33.issue-2

228. Thorstensen K.A. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus / K.A. Thorstensen, D.L. Birenbaum // *J. Midwifery Women's Health.* – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 260-275. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00175.x.

229. Tran D.A. Lichen sclerosus: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets/ D.A. Tran, X. Tan, C.J. Macri, A.T. Goldstein, S.W. Fu // *Int J Biol Sci.* – 2019. – Vol. 15, № 7. – P. 1429-1439. DOI: 10.7150/ijbs.34613. eCollection 2019.

230. US Food and Drug Administration (FDA). Statement from FDA commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women’s health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for “vaginal rejuvenation”. <https://www.fda.gov/news-events/press->

announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims. Accessed 27 Feb 2021.

231. Utsunomiya N. Gene silencing of extracellular matrix protein 1 (ECM1) results in phenotypic alterations of dermal fibroblasts reminiscent of clinical features of lichen sclerosus / N. Utsunomiya, A. Utsunomiya, T. Chino, M. Hasegawa, N. Oyama // *J Dermatol Sci.* – 2020. – Vol. 100, № 2. – P. 99-109. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.06.010.

232. Van Cranenburgh O. D. Patients with lichen sclerosus experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study / O.D. van Cranenburgh, S.B.W. Nijland, R. Lindeboom et al. // *British Journal of Dermatology.* – 2017. – Vol. 176, № 6. – P. 1508-1515. DOI: 10.1111/bjd.15125.

233. Van De Nieuwenhof H.P. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning / H.P. Van De Nieuwenhof, K.A.P. Meeuwis, T.E. Nieboer, M.C.M. Vergeer, L.F.A.G. Massuger, J.A. De Hullu // *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 279-284. DOI: 10.3109/0167482X.2010.507890

234. Van der Meijden W.I. 2021 European guideline for the management of vulval conditions / W.I. Van der Meijden, M.J. Boffa, B. Ter Harmsel, G. Kirtschig, F. Lewis, M. Moyal-Barracco et al // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 952-972. DOI: 10.1111/jdv.18102

235. Virgili A. 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. Corrazza [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 189-194. DOI: 10.1684/ejd.2013.1987

236. Virgili A. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases / A. Virgilli, A. Borghi, S. Cazzaniga et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 699-704. DOI: 10.1111/jdv.13867

237. Virgili A. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosis: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations / A. Virgili [et al.] // *Dermatology*. – 2014. – Vol. 228, № 2. – P. 145-151. DOI: 10.1159/000356163.

238. Vukicevic J. Extensive bullous lichen sclerosis et atrophicus / J. Vukicevic // *An Bras Dermatol*. – 2016. – №91 (5 suppl 1). – P. 81-83. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164398

239. Wedel N. Vulvar lichen sclerosis: diagnosis and management / N. Wedel, L. Johnson // *Journal for Nurse Practitioners*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 42-48.

240. Wehbe-Alamah H. Silent no more! The lived experiences of women with lichen sclerosis / H. Wehbe-Alamah, B.L. Kornblau, J. Haderer, J. Erickson // *J Am Acad Nurse Pract*. – 2012. – Vol. 24, № 8. – P. 499-505. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2012.00715.x

241. Wijaya M. Quality of life of women with untreated vulval lichen sclerosis assessed with vulval quality of life index (VQLI) / M. Wijaya, G. Lee, G. Fischer // *Australas J Dermatol*. – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 177-182. DOI: 10.1111/ajd.13530

242. Wu G. Glutathione metabolism and its implications for health / G. Wu, Y.Z. Fang, S. Yang, J.R. Lupton, N.D. Turner // *J. Nutr*. – 2004. – № 134. – P. 489-492. DOI: 10.1093/jn/134.3.489

243. Yang M. Vulvar lichen sclerosis: A single-center retrospective study in China / M. Yang, W. Wen, J. Chang // *J Dermatol*. – 2018. – Vol. 45, № 9. – P. 1101-1104. DOI: 10.1111/1346-8138.14533

244. Ye M. High intensity focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva: factors affecting effectiveness and recurrence / M. Ye, X. Deng, S. Mao, M. Xue // *Int J Hyperthermia*. – 2015. – Vol. 31, № 7. – P. 771-776. DOI: 10.3109/02656736.2015.1053101

245. Zannoni G. Expression of the CDK inhibitor p27^{kip1} and oxidative DNA damage in non-neoplastic and neoplastic vulvar epithelial lesions / G. Zannoni, B. Faraglia, E. Tarquini et al. // *Modern Pathology*. – 2006. – no. 19. – pp. 504-513. DOI: 10.1038/modpathol.3800532

246. Zhang F. 5-ALA-photodynamic therapy in refractory vulvar lichen sclerosus et atrophicus / F. Zhang, D. Li, L. Shi, Y. Gu, Y. Xu // Int J Clin Exp Pathol. – 2020. – Vol. 13, № 12. – P. 3100-3110.

247. Zhang F. Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid (ALA)- Photodynamic Therapy (PDT) in Refractory Vulvar Lichen Sclerosus: Preliminary Results / F. Zhang, D. Li, L. Shi, Y. Gu, Y. Xu, Ch.Wu // Medical Science Monitor. – 2021. – Vol. 21. – e927406. DOI: 10.12659/MSM.927406

248. Zhou W. The efficacy of high-intensity, focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva / W. Zhou, L. Zhu, H. Zhou et al // Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand) . – 2016. – Vol. 62, № 4. – P. 111-115.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Опросник качества жизни SF-36

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):
Отличное.....1
Очень хорошее.....2

Хорошее.....3
 Посредственное.....4
 Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?
 (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад.....1
 Несколько лучше, чем год назад.....2
 Примерно так же, как год назад.....3
 Несколько хуже, чем год назад.....4
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Виды физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала.....1
 Немного.....2

- Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Опреде нно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Опреде нно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение Б

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе
 - 3 - все время
 - 2 - часто
 - 1 - время от времени, иногда
 - 0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться
 - 3 - определенно это так, и страх очень велик
 - 2 - да, это так, но страх не очень велик
 - 1 - иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове
 - 3 - постоянно
 - 2 - большую часть времени
 - 1 - время от времени и не так часто
 - 0 - только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь изредка, это так
 - 3 - совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
 - 0 - совсем не испытываю
 - 1 - иногда
 - 2 - часто
 - 3 - очень часто
6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - наверно, это так
 - 1 - лишь в некоторой степени, это так
 - 0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
 - 3 - очень часто
 - 2 - довольно часто
 - 1 - не так уж часто
 - 0 - совсем не бывает

Количество баллов здесь _____

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - это совсем не так
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - совсем не способен
3. Я испытываю бодрость
 - 3 - совсем не испытываю
 - 2 - очень редко
 - 1 - иногда
 - 0 - практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
 - 3 - практически все время
 - 2 - часто
 - 1 - иногда
 - 0 - совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени
 - 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
 - 0 - точно так же, как и обычно
 - 1 - да, но не в той степени, как раньше
 - 2 - значительно меньше, чем обычно
 - 3 - совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы
 - 0 - часто
 - 1 - иногда
 - 2 - редко
 - 3 - очень редко

Количество баллов здесь _____

- | | |
|--------------------|--|
| 0-7 баллов → | |
| 8-10 баллов → | «субклинически выраженная тревога / депрессия» |
| 11 баллов и выше → | «клинически выраженная тревога / депрессия» |

Приложение В

Таблица расчета плотности мощности (P_в) в зависимости от выходной мощности источника света (P_в) и площади светового пятна (S)

P _в , Вт	Диаметр светового пятна (D), см										
	0,5	0,75	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25	2,5	2,75	3,0
	Площадь светового пятна (S), см ²										
	0,20	0,44	0,79	1,23	1,77	2,40	3,14	3,97	4,90	5,94	7,07
0,10	0,50	0,227	0,127	0,813	0,056	0,042	0,032	0,025	*	*	*
0,15	0,75	0,34	0,20	0,122	0,085	0,063	0,048	0,038	0,031	0,025	0,021
0,20	1	0,454	0,253	0,163	0,113	0,083	0,064	0,050	0,041	0,034	0,028
0,25	1,25	0,568	0,316	0,203	0,141	0,104	0,079	0,062	0,051	0,042	0,035
0,30	1,5	0,681	0,379	0,243	0,169	0,125	0,095	0,075	0,061	0,050	0,042
0,35	1,75	0,795	0,443	0,285	0,198	0,146	0,111	0,088	0,071	0,060	0,050
0,40	2	0,909	0,506	0,325	0,226	0,167	0,127	0,101	0,081	0,067	0,057
0,45	2,25	1,022	0,570	0,366	0,254	0,186	0,143	0,113	0,091	0,076	0,064
0,50	2,5	1,136	0,633	0,407	0,282	0,208	0,159	0,126	0,102	0,084	0,071
0,55	2,75	1,25	0,696	0,447	0,311	0,229	0,175	0,139	0,112	0,093	0,078
0,60	3	1,363	0,759	0,488	0,339	0,25	0,191	0,151	0,122	0,101	0,085
0,65	3,25	1,477	0,823	0,528	0,367	0,271	0,207	0,164	0,133	0,109	0,092
0,7	3,5	1,590	0,886	0,569	0,395	0,292	0,223	0,176	0,143	0,118	0,099
0,75	3,75	1,705	0,949	0,610	0,424	0,313	0,239	0,189	0,153	0,126	0,106
0,80	4	1,818	1,013	0,650	0,452	0,333	0,255	0,202	0,163	0,135	0,113
0,90	4,5	2,045	1,139	0,732	0,508	0,375	0,287	0,227	0,184	0,152	0,127
0,95	4,75	2,159	1,203	0,772	0,537	0,396	0,303	0,239	0,194	0,160	0,134
1,0	5	2,273	1,266	0,813	0,565	0,417	0,318	0,252	0,204	0,168	0,141
1,1	5,5	2,5	1,392	0,894	0,621	0,458	0,350	0,277	0,224	0,185	0,156
1,2	6	2,727	1,519	0,976	0,678	0,5	0,382	0,302	0,245	0,202	0,170
1,3	6,5	2,955	1,646	1,057	0,734	0,542	0,414	0,327	0,265	0,219	0,184
1,4	7	3,182	1,772	1,138	0,791	0,583	0,446	0,353	0,286	0,236	0,198
1,5	7,5	3,409	1,899	1,220	0,847	0,625	0,478	0,378	0,306	0,253	0,212
1,6	8	3,636	2,025	1,301	0,904	0,677	0,510	0,403	0,327	0,269	0,226
1,7	8,5	3,864	2,151	1,382	0,960	0,708	0,541	0,428	0,347	0,286	0,240

1,8	9	4,091	2,278	1,463	1,017	0,75	0,573	0,453	0,367	0,303	0,255
1,9	9,5	4,318	2,405	1,545	1,073	0,792	0,605	0,479	0,388	0,320	0,269
2,0	10	4,545	2,531	1,626	1,130	0,833	0,637	0,504	0,408	0,337	0,283
2,1	10,5	4,773	2,658	1,707	1,186	0,875	0,669	0,529	0,429	0,354	0,297
2,2	11	5	2,785	1,789	1,243	0,917	0,701	0,554	0,449	0,370	0,311
2,3	11,5	5,227	2,911	1,870	1,300	0,958	0,732	0,579	0,469	0,384	0,325
2,4	12	5,455	3,038	1,951	1,356	1	0,764	0,605	0,490	0,404	0,339
2,5	12,5	5,681	3,165	2,033	1,412	1,04	0,796	0,630	0,510	0,421	0,354

*Ввиду того, что плотность энергии, необходимая для получения фотодинамической реакции, не достигается, процедура не проводится