

## Опыт ведения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы

Н.И. ЧЕРНОВА<sup>1</sup>, М.И. БАГАЕВА<sup>2</sup>, С.В. СТОВБУН<sup>2</sup>, Е.В. КОРОБКОВА<sup>2</sup>, А.В. КУЧЕРОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия, 127473; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия, 119991, ООО «Лихвинские воды», Тульская обл., пос. Рождествено, Россия

Актуальность проблемы обусловлена увеличением количества пациенток со склеротическим лишаем вульвы и сложностью контроля над течением заболевания.

**Цель исследования** — совершенствование терапии склеротического лишая на фоне сопутствующих инфекций с использованием препарата *Панавир*, аутоплазмы, полученной по швейцарской технологии RegenLab и обогащенной тромбоцитами, и осветивания области поражения инфракрасным лазерным излучением.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 40 женщин с диагнозом склеротический лишай вульвы. Всем пациенткам проведена комплексная терапия в амбулаторных условиях с применением аутоплазмы, полученной по швейцарской технологии RegenLab и обогащенной тромбоцитами, и осветивания области поражения инфракрасным лазерным излучением с гелем Панавир. Курс лечения составил 10 сеансов (ежедневно). Проведено 2—3 курса с перерывом 4 нед.

**Результаты.** Комплексная терапия с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, инфракрасного лазерного излучения и Панавира в форме геля для наружного и местного применения у пациенток с начальными проявлениями склеротического лишая показала эффективность в 90% случаев.

*Ключевые слова:* склеротический лишай, вульва, инфекции урогенитального тракта, низкоинтенсивное лазерное излучение, PRP, коллагенез, Панавир, противовирусная активность, репарация.

## Experience in management of patients with lichen sclerosus and HPV infection of the vulva

N.I. CHERNOVA<sup>1</sup>, M.I. BAGAEVA<sup>2</sup>, S.V. STOVBUN<sup>2</sup>, E.V. KOROBKOVA<sup>2</sup>, A.V. KUCHEROV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 127473; <sup>2</sup>N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, 119991, LLC «Lihvinskies water», Tula reg., pos. Rozhdestveno, Russia

This problem is relevant due to increased number of patients with lichen sclerosus of the vulva and the complexity of disease control.

**Objective.** The study is aimed at improving treatment of lichen sclerosus accompanied by co-infections, using Panavir, platelet-rich autoplasm obtained using Swiss technology RegenLab, and exposure of affected area to infrared laser radiation.

**Material and methods.** The study included 40 females diagnosed with lichen sclerosus of the vulva. All patients underwent outpatient complex therapy with platelet-rich autoplasm obtained using Swiss technology RegenLab and exposure of affected area to infrared laser radiation with Panavir gel. Treatment course included 10 sessions (on a daily basis). A total of 2—3 courses have been carried out with 4-week-long intervals.

**Results.** Combination therapy using platelet-rich autoplasm, infrared laser radiation, and Panavir gel for external and topical application in patients with early signs of lichen sclerosus was effective in 90% of cases.

*Keywords:* lichen sclerosus, vulva, urogenital tract infections, low-intensity laser radiation, PRP, collagenesis, Panavir, antiviral activity, repair.

В последние годы отмечают увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, на фоне которых, по данным разных авторов, в 9—49% случаев возникают злокачественные процессы. В качестве терминов, характеризующих дистрофические заболевания вульвы, ранее использовали и в настоящее время употребляют такие, как лейкоплакия, крауроз, склеротический дерматит, склерозирующий лишай, атрофический вульвит. Международ-

ное общество по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международное общество по гинекологической патологии (ISGP) в 1993 г. предложили классификацию, согласно которой дистрофические заболевания вульвы выделяют в следующие группы:

— склеротический лишай (*Lichen sclerosus* или *Lichen sclerosus et atrophicus*);

— плоскоклеточная гиперплазия (*Squamous cell hyperplasia*);

— другие дерматиты и дерматозы вульвы [1—4].

Склеротический лишай — доброкачественное воспалительное поражение кожи и слизистой оболочки вульвы с хроническим течением, чередованием периодов обострений и ремиссий, сопровождающееся зудом, патологическими изменениями дермы и эпидермиса, проявляющееся дистрофией, атрофией и склерозом.

Это заболевание может встречаться в любой возрастной группе, но наиболее часто выявляется у женщин в менопаузальном периоде.

Этиология и патогенез болезни до конца не изучены. Результаты многочисленных наблюдений последних лет, кроме нарушений баланса андрогенов, эстрогенов и гормонов щитовидной железы, продемонстрировали значимость инфекционно-воспалительных процессов. Согласно результатам исследования Л.А. Ашрафян [5, 6], у подавляющего большинства пациенток (86,2%) со склеротическим лихеном доминирующим инфекционным агентом являлся вирус папилломы человека (ВПЧ) преимущественно высокого канцерогенного типа (72,4%).

Клинические проявления зависят от давности заболевания, распространенности и выраженности процесса, сопутствующей патологии и способов терапии. Ведущим симптомом является зуд в области вульвы, длящийся годами, вульводиния, диспареуния, дизурия. При начальных формах области поражения располагаются, как правило, симметрично. При визуальном осмотре отмечают очаги гипопигментированной кожи и слизистой оболочки, уплотнение складок и/или клитора, в дальнейшем ткани истончаются, становятся гладкими, блестящими, легко трескаются. На поздних стадиях регистрируют утрату клитора, малых половых губ, вход во влагалище и наружное отверстие мочеиспускательного канала резко суживаются. Поражения необходимо дифференцировать с различными дерматозами вульвы (экзема, дерматит, псориаз, плоский лишай), а также урогенитальным кандидозом, герпесом, вульвовагинитом.

В ходе многочисленных наблюдений последних лет показана значимость инфекционно-воспалительных процессов гениталий. В качестве возможных причин развития заболевания также изучали вирусы. У пациенток со склеротическим лишаем вульвы наиболее часто выделяют ВПЧ высокого канцерогенного типа.

Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов у пациенток с папилломавирусной инфекцией вульвы поднимает значимость проблемы современной профилактики злокачественной трансформации.

С позиций вторичной профилактики рака своевременное и эффективное лечение дистрофических

заболеваний вульвы исключает развитие дисплазии и соответственно снижает вероятность возникновения злокачественной опухоли. С этой целью проводят диагностику состояния урогенитального тракта с использованием микроскопического, бактериологического и молекулярно-генетического методов исследования с обязательным определением ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) и ВПЧ при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и их типированием [4—8].

Плоскоклеточный рак вульвы в 76,2% наблюдений сочетался с ВПЧ. С наибольшей частотой было отмечено присутствие 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов, при клинически неблагоприятных вариантах рака вульвы (III и IV стадия и низкодифференцированный вариант) доминируют 16-й и 18-й типы [5, 6]. К сожалению, в настоящее время не существует метода лечения дистрофических заболеваний наружных половых органов, который мог бы предотвратить рецидив заболевания и развитие онкопатологии. Наиболее часто применяют симптоматическую терапию с использованием гелей, кремов, мазей, содержащих эстрогены, прогестероны, тестостерон, клобетазола или *Halobetasol* 0,05%, гидрокортизона 1—2,5% или *Desonide* 0,05%, бетаметазона 17-валерата 0,1%, пимекролимус 0,1% и такролимус. Такое лечение требует продолжительных сроков, а кроме того, уменьшая основной клинический симптом — зуд наружных половых органов, не обеспечивает полное устранение местных морфологических изменений в области вульвы, не дает длительной ремиссии. Хирургическое лечение, несмотря на более высокую эффективность в сравнении с другими методами, отличается травматичностью, высокой частотой послеоперационных осложнений, неудовлетворительными косметическими и функциональными результатами [7—12].

В связи с тем что эффективность общепринятой терапии остается относительно невысокой, не обеспечивает устранение местных морфологических проявлений заболевания, не позволяет достичь длительной ремиссии, требует продолжительных сроков лечения, актуальным является разработка методов терапии, способствующих прекращению прогрессирования склеротического лихена вульвы, уменьшение продолжительности последующих рецидивов и увеличение межрецидивного периода и снижения риска онкопроцессов.

Поиск новых методов лечения дистрофических заболеваний вульвы с учетом сопутствующей инфекционной патологии и внедрение их в клиническую практику имеет большое практическое значение.

Положительный эффект от аутогемотерапии известен врачам с начала XX века. Специалисты, применявшие аутогемотерапию, отмечали выраженную активизацию репаративных процессов: ускоренное

заживление ран при восстановлении после травм и оперативных пособий, положительную динамику при гнойных процессах кожи и мягких тканей, ускоренное выздоровление при хронических воспалительных заболеваниях. В последние годы показано, что тромбоциты аутоплазмы за счет способности выделять из своих  $\alpha$ -гранул факторы роста, включая тромбоцитный эпидермальный фактор роста (PDEGF), активирующий пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток и стимулирующий ангиогенез; сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF), стимулирующий рост новых кровеносных сосудов, антиапоптоз; фибробластический фактор роста (FGF), стимулирующий ангиогенез и пролиферацию фибробластов, способствует ускорению роста и дифференцировки здоровых клеток и восстановлению поврежденной ткани. Тромбоциты также являются источником цитокинов, хемокинов, вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию клеток, а кроме того, содержат плотные гранулы, которые хранят и выделяют после активации АДФ, АТФ, ионы кальция, гистамина, серотонина и допамина, эластазы и лизозим, антибактериальные и фунгицидные белки, способные предотвращать инфекции. Тромбоциты остаются жизнеспособными в течение 7 дней и продолжают генерировать факторы роста, что позволяет проводить однократное введение препарата в поврежденную ткань [13, 14].

Отечественный препарат Панабир — биологически активный полисахарид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот. Его основное действующее вещество — гексозный гликозид, полученный методом

ферментативного гидролиза с последующей газожидкостной хроматографией. Препарат обладает противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, регенерирующим действием. Показано анальгезирующее действие на моделях нейрогенной боли и боли, обусловленной воспалительным процессом на экспериментальных моделях экссудативного отека, хронического пролиферативного воспаления.

Цель работы — повышение эффективности лечения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 40 женщин в возрасте 25—55 лет (табл. 1). Диагноз склеротического лишая вульвы был поставлен на основании результатов гистологического исследования. Длительность заболевания составила в среднем 6 лет 2 мес. Все пациентки предъявляли жалобы на выраженный зуд, носящий постоянный либо приступообразный характер, усиливающийся в ночное время, участки уплотнения и сухость в области вульвы, 28 женщин жаловались на жжение и нарушения мочеиспускания, 36 — на неприятные ощущения при половых контактах.

## Методы исследования:

- клиническое обследование (гинекологический осмотр);
- рН-метрия и аминный тест (с 10% КОН) влагалищного отделяемого;

Таблица 1. Распределение больных по возрасту, абс.

Возраст, годы	Количество больных (n=40)
25—30	4
31—35	12
36—40	4
41—45	8
46—50	4
51—55	8

Таблица 2. Клинические проявления до лечения и их интенсивность, абс.

Симптом	Интенсивность симптомов (n=40)			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Зуд	0	0	0	40
Жжение	12	16	12	0
Сухость	0	8	20	12
Отек	0	0	8	32
Гипопигментация	0	0	0	40
Атрофия	0	24	16	0
Эрозии вульвы	28	0	12	0
Дизурия	12	12	8	8
Диспареуния	4	12	12	12

— микроскопическое и молекулярно-генетическое исследование соскобов с вульвы, уретры, влагалища и цервикального канала;

— бактериологическое исследование;

— цитология.

Всем пациенткам была проведена комплексная терапия в амбулаторных условиях с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами и полученной по швейцарской технологии RegenLab, геля Панавир и осветчения области поражения лазерным излучением с использованием лазерного терапевтического аппарата Матрикс-Уролог.

Применяли одноразовый набор для получения обогащенной аутоплазмы, содержащий вакуумные пробирки из стекла для забора и обработки крови. Пробирки оснащены химически инертной сепарационной мембраной, позволяющей в максимальной степени отделить эритроциты и лейкоциты от нужной для проведения процедуры плазмы, обогащенной тромбоцитами. В пробирках уже имеется антикоагулянт — сукцинат натрия. Атрауматичный забор 9 мл крови, максимально щадящие условия ее обработки и последующего введения полученного препарата способствовали сохранению целостности тромбоцитов. Гепарин, приводящий к преждевременной активации тромбоцитов, в процессе получения тромбоцитарной аутоплазмы не использовался. Центрифугирование производили на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 5 мин. Больным в область поражения вводили аутоплазму,

обогащенную тромбоцитами (PRP) в объеме 4—8 мл (две вакуумные пробирки) иглой 30G с помощью мезотерапевтической техники. На следующий день на область поражения проводили сканирующее лазерное воздействие с Панавир гелем аппаратом АЛТ Матрикс-Уролог дистантно (расстояние от излучающей головки 1 см), с помощью инфракрасной импульсной лазерной излучающей головки ЛО-904-20 с магнитной насадкой ЗМ-50 (длина волны 904 нм, импульсная мощность 10—15 Вт, частота 80 Гц). Экспозиция составляла 1,5 мин, затем на 1,5 мин делали перерыв, после которого проводили осветчение непрерывным НИЛИ красного спектра лазерной излучающей головкой КЛО-635-15 (длина волны 365 нм, мощность 15 мВт) в течение 1,5 мин. Процедуры проводили через день, курс составлял пять сеансов. Проведено три курса с перерывом 4 нед.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики субъективных и объективных симптомов.

#### Оценка клинических симптомов заболевания

Клиническую оценку субъективных и объективных признаков и симптомов проводили с учетом интенсивности зуда, жжения, сухости, гипопигментации, отека, наличия эрозивных элементов, дизурии, диспареунии. Интенсивность субъективных признаков оценивали по 4-балльной системе (табл. 2):



До лечения и через 1 мес.

Таблица 3. Клинические проявления после лечения и их интенсивность, абс.

Симптом	Интенсивность симптомов (n=40)			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Зуд	28	12	0	0
Жжение	40	0	0	0
Сухость	32	8	0	0
Отек	28	8	4	0
Гипопигментация	16	16	4	4
Атрофия	20	8	8	4
Эрозии вульвы	40	0	0	0
Дизурия	20	16	4	0
Диспареуния	20	12	8	0

- 1 — отсутствие признака;  
 2 — слабое проявление признака;  
 3 — сильное проявление признака;  
 4 — очень сильное проявление признака.

## Результаты

При визуальном осмотре отмечали гипопигментацию (белесоватые пятна), уплотнение (отек) в области больших и малых половых губ, клитора, асимметрию малых половых губ. Молекулярно-генетическим методом у 40 женщин получены позитивные тесты на ВПЧ, а в 20 случаях — одновременно на ВПЧ и ВПГ. После проведения процедур осложнений зафиксировано не было. Уже на следующий день после введения аутоплазмы все 40 пациенток отмечали снижение интенсивности зуда и жжения, на 3—7-й день — уменьшение отека, увлажнение кожи и слизистой оболочки вульвы, на 10-й день лечения дизурические симптомы у 8 пациенток исчезли, а у 16 женщин значительно уменьшились (см. рисунок). Улучшение качества сексуальных контактов отмечали все больные, при этом дискомфорт при

половом контакте отсутствовал у 20 больных, значительно уменьшился у 12 человек, уменьшился у 8. В течение 1-го месяца наблюдения положительная динамика сохранялась (табл. 3).

Опираясь на полученные данные, можно отметить, что выраженный клинический эффект после комплексной терапии наблюдался у 36 женщин, незначительный у 4.

Клинических проявлений генитального герпеса и/или папилломавирусной инфекции не было.

Через 6 мес позитивная динамика сохранилась у 7 человек.

## Выводы

Лечение склеротического лишая вульвы с использованием аутоплазмы, геля Панавир и лазерной терапии было эффективным у 90% женщин за счет стимуляции образования коллагена, индуцирования роста сосудов, обеспечения гемостаза в зоне поражения, подавления репликации вирусов.

## Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borstein J, Sideri M, MD, Tatti S, Patrick Walker, Walter Prendiville Hope K. Haefner/Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genital Tract Dis.* 2012;16:3:290-295.
- Levis FM. Vulva disease from the 1800s to the new millennium. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(4):340-344.
- Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Lynch PJ. Vulvology: a proposal for a multidisciplinary subspecialty. *J Reprod Med.* 2002;47:715-717.
- Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. Terminology and Classification of Vulvar Dermatological Disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Lower Gen Tract Dis.* 2012.
- Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. *Заболевания наружных половых органов у женщин.* М. 2002.
- Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. *Доброчастные заболевания вульвы и влагалища.* М. 2009;320-343.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):803-806.
- Маркина Е.И. *Роль инфекционных факторов и гормональных нарушений в генезе дистрофических заболеваний вульвы и их комплексное лечение.* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2003.
- Stucker M, Grape J, Bechara FG, et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology.* 2005;210:3:218-222.
- Бронештер Д.Ш. *Лечение дистрофических процессов вульвы с помощью ИК-лазерного излучения.* Дис. ... канд. мед. наук. М. 1991.
- Клинические рекомендации РОДВК.* М. 2015.
- Marx R. Platelet-reach plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry.* 2001;10(4):121-125.
- Marx R, Carlson T, Eichstaedt R, Schimmele S, Struss J. Platelet-reach plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1998;85(6):6438-6446.
- Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. и др. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина.* 2013;4:46-59.