ELSEVIER

Европейский журнал акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Полный текст статьи

# Вагинальный диазепам плюс чрескожная электрическая стимуляция нервов для лечения вестибулодинии: рандомизированное контролируемое исследование

Филиппо Мурина, 1Раффаэле Феличе, Стефания Ди Франческо, Сильвия Онеда

*Отделение заболеваний нижних отделов половых путей, больница им. В. Буцци Миланского университета, Милан, Италия*

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ:
*История статьи:*
Поступила в редакцию 8 апреля 2018 г.
Поступила в исправленном виде 20 мая 2018 г.
Принята к публикации: 12 июня 2018
*Ключевые слова:*
Вагинальный диазепам
Диспареуния
Вестибулодиния
Боль в вульве
Вульводиния

*Цель:* Оценить эффективность вагинального диазепама в дополнение к чрескожной электрической стимуляции нервов (ЧЭНС) при лечении вестибулодиния (ВБД).

*Дизайн исследования: Это исследование* представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Сорок два пациента с ВБД были рандомизированы, 21 получал диазепам и ЧЭНС (группа диазепама) и 21 получал плацебо и ЧЭНС (группа плацебо). Боль в вульве оценивали по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а диспареунию — по шкале диспареунии Маринова. Электромиография поверхности влагалища (ЭМГ) и тестирование порога восприятия вестибулярного тока (СРТ) проводились на исходном уровне и через 60 дней после лечения. Первичные конечные точки включали изменение боли и диспареунии от исходного уровня до 60 дней боли и диспареунии. Вторичными конечными точками были различия в объективности функции мышц тазового дна (МТД) и порога восприятия тока вестибулярных нервных волокон (СРТ).

*Результаты:* Баллы по шкале ВАШ для боли от базальных значений 7,5 и 7,2 для диазепама и плацебо, соответственно, показали значительное (p 0,01) снижение с 4,7 до 4,3. Но эта разница не была статистически значимой. Показатели диспареунии Маринова в группе диазепама показали достоверную разницу (p 0,05) от значений, измеренных в группе плацебо. Способность расслаблять МТД после сокращения (разница между максимальным сокращением и тонусом покоя) была достоверно выше в группе диазепама по сравнению с группой плацебо (3,8 p,v и 2,4 p,v, соответственно, p 0,01). Значения СРТ для всех нервных волокон увеличились после лечения, но это увеличение было значимым в группе диазепама только для значений при стимуляции 5 Гц (С-волокна) с изменением 47,8% против 26,9% ($p < 0,05$). Только пациенты сообщили о легкой сонливости в группе диазепама. *Выводы:* Настоящее исследование показало, что вагинальный диазепам в сочетании с ЧЭНС полезен для уменьшения боли и нестабильности МТД у женщин с ВБД.

1 Автор, ответственный за переписку: Via Кастелейтро 24-Милан, Италия.
*Адрес электронной почты:* Филиппоmurina@tin.it (Ф. Мурина).

## Введение

Вульводиния является распространенной формой хронической боли в вульве, поражающей до 17% женщин в течение жизни [1,2]. Локализованная спровоцированная вульводиния в преддверии влагалища, известная как ВБД, является наиболее частым проявлением заболевания [3]. Диагноз вульводиния ставят пациенткам, испытывающим боль или дискомфорт в вульве в течение не менее трех месяцев, и, по-видимому, он не имеет четких идентифицируемых причин, но может иметь потенциальные сопутствующие факторы (например, генетические и/или иммунные факторы, гормональные факторы, воспаление и невропатические изменения) [4,5]. Однако, учитывая вариабельные проявления и индивидуализированные ответы на лечение, причинно-следственная связь вульводинии, скорее всего, является многофакторной, когда связанные факторы сами по себе являются патофизиологическими компонентами заболевания с различным значением для каждого человека. Дисфункции МТД присутствуют у значительной части женщин с ВБД. Высокое напряжение в состоянии покоя, мышечная раздражительность, болезненность при пальпации и общая слабость, по-видимому, имеют наибольшее значение в патофизиологии генитальной боли [6].

Хотя оптимальное лечение остается неясным, следует рассмотреть индивидуальный, мультимодальный подход для решения всех аспектов боли ВБД. Для коррекции дисфункции МТД у пациентов с ВБД использовались такие методы, как влагалищная и наружная мобилизация мягких тканей и миофасциальный релиз, биологическая обратная связь с поверхностной ЭМГ [7,8]. Было продемонстрировано, что метод физиотерапии TENS эффективен у пациентов с ВБД [9,10]. Благодаря его использованию при лечении мышечных спазмов было оценено влияние вагинального диазепама на дисфункцию тазового дна и боль в вульве [11,12]. Мы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности вагинального диазепама в дополнение к ЧЭНС при лечении ВБД. Мы предполагаем, что синергия эффекта двух терапий в качестве мультимодальной стратегии лечения может улучшить как боль в вульве, так и дисфункции МТД.

## Материалы и методы

Исследование было разработано как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Было получено одобрение Институционального наблюдательного совета на исследование, и оно было зарегистрировано в http://www.isrctn.com (ISRCTN12345678). Субъекты имели право на зачисление, если у них был диагноз ВБД, им было не менее 18 лет, и если у них была диагностирована умеренная или тяжелая гипертоническая дисфункция тазового дна. Диагноз гипертонического тазового дна должен был быть установлен путем физического осмотра, документирующего гипертонус комплекса levator ani опытным экзаменатором (FM, RF). Мы использовали эмпирическую оценку, позволяющую воспроизводить гипертонус тазового дна с приемлемой достоверностью (степень 0 = отсутствие гипертонуса; 1 степень = легкий гипертонус; 2 степень = умеренный гипертонус и 3 степень = тяжелый гипертонус) [13]. Испытуемые были исключены, если у них была аллергия на диазепам или любой бензодиазепин, они в настоящее время были беременны или имели какие-либо противопоказания к диазепаму. Женщины с ВБД заполняли анкеты и проходили гинекологический осмотр, включая вульво/кольпокопию. В данном исследовании использовался опросник Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний вульводинии [14]. Женщины, признанные подходящими для исследования, прошли обследование ватным тампоном вульвы (в положениях 1, 3, 5, 7, 9 и 11 часов вокруг входа во влагалище на линии Харта) для подтверждения диагноза ВБД и оценки чувствительности вокруг преддверия влагалища. При первой оценке симптомы жжения и боли оценивались по 10-балльной ВАШ. Диспареуния регистрировалась и оценивалась по шкале 0-3 по шкале диспареунии Маринова [15]. Степень 1 характеризуется половым актом, который всегда болезнен, но лишь изредка препятствует проникновению, 2 степень характеризуется половым актом, который всегда болезненный и часто препятствует проникновению, а 3 степень характеризуется полной апареунией.

После получения согласия на участие всем испытуемым была выполнена ЭМГ на поверхности влагалища. Измерения ЭМГ влагалища проводились в состоянии покоя и во время нескольких упражнений тазового дна через устройство ЭМГ с вагинальным датчиком (Myotonus plus-London-UK©). Активность МТД в покое измерялась как среднее значение мышечного тонуса в покое после шести максимальных сокращений, разделенных периодом отдыха не менее 12 с, в то время как пиковая активность МТД рассчитывалась как среднее значение шести максимальных произвольных сокращений, разделенных периодом отдыха не менее 12 с. Оценки также включали силу МТД, полученную путем вычитания максимального значения из значений в состоянии покоя [16]. В дополнение к измерениям ЭМГ было собрано СРТ-тестирование, которое количественно оценивает функциональную целостность специфических афферентных нервных волокон от периферии до центральной нервной системы. Значения СРТ измеряли с помощью электродиагностического нейростимулятора CPT/C (Neurotron, Inc., Baltimore, MD), который излучает синусоидальные сигналы постоянного переменного тока на частотах 2000 Гц (характерно для больших миелинизированных волокон Ap), 250 Гц (специфично для волокон AS) и 5 Гц (специфично для С-волокон), при уровнях интенсивности от 0,001 до 9,99 мА [17]. Значения СРТ преддверия вульвы (1 = 0,01 мА) определяли с помощью вагинального/ректального электрода G-trode (Neurotron Inc, Балтимор, Мэриленд). На каждой частоте интенсивность стимуляции увеличивалась от 0 до максимум 9,99 мА до тех пор, пока пациентка не смогла обнаружить ощущение вокруг места электрода, а затем интенсивность уменьшали, пока воздействие не перестало обнаруживаться в диапазоне 0,10 мА. Затем пациентке была предложена серия тестов выбора, состоящая из случайно сгенерированных пар реальных и ложных (плацебо) стимулов, а также пар ложных стимулов, причем каждый стимул был разделен периодом отдыха. Пороговое значение было определено после как минимум семи последовательных ответов с принудительным выбором. Пациенты были случайным образом и вслепую распределены в одну из двух групп для получения диазепама или плацебо вагинальных таблеток. Идентичные вагинальные таблетки, содержащие 5 мг диазепама или плацебо, были получены от производителя в отдельных коробках с одинаковым цветом и пронумерованы случайным образом персоналом, не участвовавшим в исследовании.

Исследователи были слепы к коду рандомизации до тех пор, пока все данные не были проанализированы. Вагинальные таблетки, содержащие равные части диазепама и плацебо (кукурузного крахмала), были помещены в пластиковые пакеты и случайным образом распределены среди пациентов, включенных в исследование. Перед рандомизацией пациентов попросили прекратить любую местную или системную терапию, которую они принимали, по крайней мере, за 30 дней до начала терапии. Инструкции по лечению заключались в том, чтобы вводить одну вагинальную таблетку в день перед сном в течение 60 дней. Все пациенты получали терапию ЧЭНС в самостоятельном домашнем протоколе. Двухканальный портативный аппарат TENS (NeuroTrac Continence; VerityMedical, Лондон, Великобритания).

Стимуляция проводилась через коммерчески доступный пластиковый вагинальный зонд (Periprobe VAG2ST Beac, Павия, Италия) диаметром 20 мм и длиной 110 мм с двумя золотыми металлическими поперечными кольцами в качестве электродов. Его вводили во влагалище на 20 мм.

В соответствии с нашими предыдущими исследованиями были установлены две индивидуальные программы [9,10]. Стандартный протокол для TENS составлял 15 минут с частотой 100 Гц и длительностью импульса 50 пунктов (первая программа), затем 15 минут с частотой 5 Гц и длительностью импульса 100 пунктов (вторая программа). Все пациенты получили контролируемое исследование, состоящее из 6-7 сеансов и служившее для ознакомления пациента с использованием TENS, при этом позволяя терапевту проверить, правильно ли пациент использует устройство. В протоколе лечения ЧЭНС пульс быстро увеличивался до тех пор, пока пациент не сообщал о появлении каких-либо ощущений под электродами. Затем интенсивность медленно увеличивалась, пока это ощущение не достигло уровня, описанного как максимально переносимый, не испытывая

боли. После завершения исследования пациенткам была назначена терапия TENS после устных и письменных инструкций с рекомендацией проводить домашнее лечение 3 раза в неделю.

Первичная конечная точка эффективности для этого исследования включала среднее изменение боли и диспареунии от исходного уровня до 60 дней. Вторичной конечной точкой были вариации объективности (параметры МТД и КПТ вестибулярных нервных волокон).

Предполагая, что ожидаемая частота излечения составляет 70% в контрольной группе, для обнаружения увеличения частоты излечения по сравнению с 80% в группе, получавшей вагинальный диазепам, оценивался на 2-стороннем уровне значимости 5% с 80% мощностью. Все статистические анализы были выполнены с использованием SPSS версии 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Ставки и пропорции были рассчитаны для категориальных данных, а медианы и диапазоны - для непрерывных данных. Различия в непрерывных переменных анализировались с помощью t-критерия Стьюдента (нормально распределенные значения) или U-критерия Манна-Уитни (ненормально распределенные данные). Для категориальных переменных различия анализировались с помощью критерия хи-квадрат.

Все сообщаемые значения p являются двусторонними, и значение p <0,05 считалось указывающим на статистическую значимость.

## Результаты

Из 65 женщин, отвечающих критериям включения в исследование, 42 согласились участвовать в исследовании, 21 была рандомизирована на диазепам + ЧЭНС (группа диазепама) и 21 - на плацебо + ЧЭНС (группа плацебо). Ни одна пациентка не был потеряна для последующего наблюдения, таким образом, все 42 субъекта завершили исследование (рис. 1). Не было обнаружено существенных различий между группами в демографических данных до начала лечения (табл. 1). Среднее значение баллов пальпации гипертонуса МТД до терапии составило 2,5 (SD 1,4) для всей выборки, без каких-либо существенных различий между двумя исследуемыми группами. Среднее значение составило 2,6 (SD 1,5) для группы диазепама и 2,3 (SD 0,5) для группы плацебо, p 0,2 (таблица 1). Распределение симптомов и вагинальных измерений ЭМГ на исходном уровне было одинаковым между группами диазепама и плацебо (таблица 2).

В начале исследования средние значения ВАШ составляли 7,5 (SD 2,0) для группы диазепама и 7,2 (SD 1,7) для группы плацебо. Средние исходные измерения ЭМГ для допротокольного тонуса покоя (T min) составили 4,4 piv (SD 1,9) для группы диазепама и 3,3p.v (SD 1,5) для группы плацебо. Также не было различий между группами на исходном уровне по максимальному сокращению МТД (T max) и силе МТД (T max-T min) (таблица 2).
Пациентки получили в среднем 27,9 (диапазон = 21-30) сеансов TENS. Для двух исследуемых групп средние уровни боли, оцениваемые по шкалам ВАШ и диспареунии Маринова, были ниже после лечения, чем до лечения, хотя статистическая значимость между двумя группами не была достигнута для всех оценок (рис. 2). В обеих группах баллы по шкале ВАШ для боли от базальных значений 7,5 и 7,2 для диазепама и плацебо, соответственно, снижаются с 4,7 до 4,3, но эта разница не была статистически значимой по сравнению с плацебо. И наоборот, оценка диспареунии Маринова в группе диазепама показала небольшую, но значимую разницу (p < 0,01) от соответствующих значений, измеренных в группе плацебо после окончания периода лечения ( рис. 2). На рисунке 3 показаны средние значения измерений ЭМГ МТД после 60 дней лечения в двух группах.

**Рис. 1.** Блок-схема исследования.

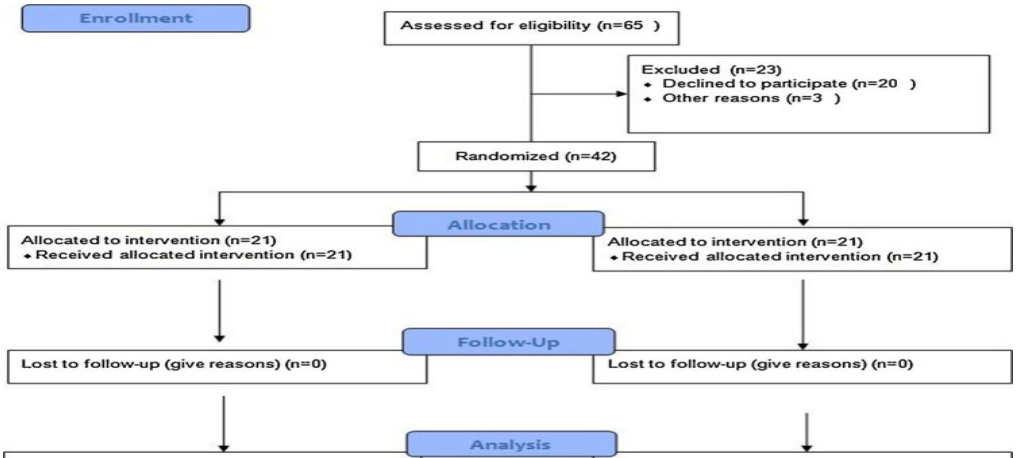

**Таблица 1**
Демография и базовые характеристики.

| | Общая выборка n = 42 | Диазепам + десятки n = 21 | Плацебо + десятки n = 21 | Значение p |
|---|---|---|---|---|
| *Возраст, лет | 29.0 (7.8) | 28.8 (6.5) | 29.1 (9.1) | Н.С. |
| Продолжительность заболевания (месяцы) | 31.8 (24.5) | 39.0 (28.5) | 25.5 (17.5) | Н.С. |
| Использование оральных контрацептивов | 31 | 15 | 16 | Н.С. |
| Продолжительность (месяцы) | 41.0 (41.6) | 35.3 (33.2) | 46.7 (49) | |
| Диапазон менструаций (дней) | | | | |
| °25 до менее 35 | 30 | 18 | 12 | Н.С. |
| Менее 25 гг | 3 | - | 3 | Н.С. |
| 35 и более | 3 | 3 | 5 | Н.С. |
| Менопауза | 1 | - | 1 | Н.С. |
| Предыдущие методы лечения[0] | | | | |
| - Трициклический антидепрессант | 10 | 6 | 4 | Н.С. |
| -Десенсибилизирующий гель | 13 | 8 | 5 | Н.С. |
| -Биологическая обратная связь по ЭМГ | 9 | 5 | 4 | Н.С. |
| *Вагинальное исследование гипертонуса МТД § | 2.5 (1.4) | 2.6 (1.5) | 2.3 (0.5) | Н.С. |

•среднее значение (SD), ; °Число. § Оценка гипертонуса МТД: степень 0 = отсутствие гипертонуса; степень 1 = легкий гипертонус; степень 2 = умеренный гипертонус и степень 3 = тяжелый гипертонус).
Аббревиатура: МТДмышца тазового дна; NSNot значительный.

**Таблица 2**
Распределение симптомов и вагинальных измерений ЭМГ на исходном уровне.

| | Общая выборка n = 42 | Диазепам + десятки n = 21 | Плацебо + десятки n = 21 | Значение p§ |
|---|---|---|---|---|
| * ВАШ | 7.4 (1.9) | 7.5 (2.0) | 7.2 (1.7) | Н.С. |
| * Оценка диспареунии | 2.3 (0.7) | 2.5 (0.5) | 2.0 (1.3) | Н.С. |
| * Вагинальные измерения ЭМГ (мV) | 3.9 (1.7) | 4.4 (1.9) | 3.3 (1.5) | Н.С. |
| - значение тона в состоянии покоя (Tmin) | 12.3 (5.9) | 12.9 (5.7) | 11.6 (7.1) | Н.С. |
| - максимальное сокращение МТД (Tmax) | 8.5 (5.2) | 8.4 (5.1) | 8.6 (7.2) | Н.С. |
| - Прочность МТД (Tmax-Tmin) | | | | |

•среднее значение (SD). ° Оценка диспареунии Маринова: 1-половой акт, который всегда болезнен, но лишь изредка препятствует проникновению, 2-половой акт, который всегда болезненный и часто препятствует проникновению, 3-полная апареуния).
Аббревиатура: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ); ЭМГ, электромиография; МТД, мышцы тазового дна; μV, микронвольт; Н.С., не существенно. § Тест Крускала-Уоллиса.

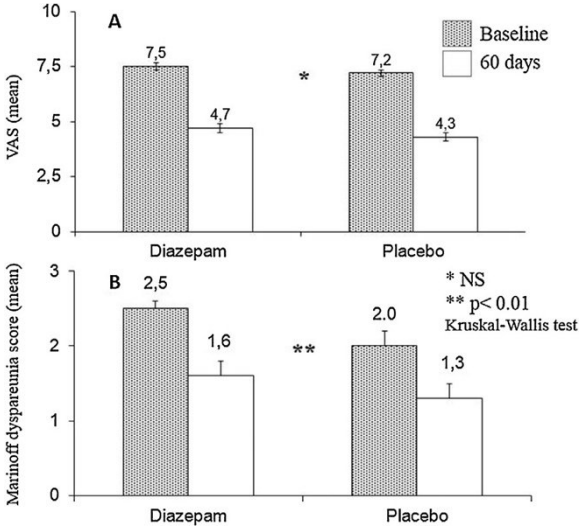


**Рис. 2.** Изменение по сравнению с исходным уровнем для (А) визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и (Б) оценки диспареунии Маринова на 60-й день.
Данные представлены в виде среднего значения (SD).
Аббревиатура: CPT, текущий порог восприятия;
Гц, герц - циклы в секунду; N5, незначительно.
«Тест Крускала-Уоллиса.

Тонус МТД в покое был ниже после вмешательства только для группы диазепама (p 0,01), в то время как в группе плацебо тонус в состоянии покоя значительно увеличился с базального значения 3,3 был достоверно выше в группе диазепама по сравнению с группой плацебо (3,8 μV и 2,4 μV соответственно, p 0,01). Средние значения LPT приведены в таблице 3. Женщины в группе диазепама показали средние значения LPT при стимуляции 5 Гц (С-волокна), которые были примерно вдвое ниже по сравнению с плацебо (снижение на 47,8% против 26,9%), а разница с исходными значениями была статистически значимой (p < 0,05). Значения LPT при частоте 2000 Гц (волокна Aβ) и 250 Гц (волокна Aδ) также снизилась после 60 дней лечения, но аналогичное и незначительное снижение было обнаружено среди групп. Единственным побочным эффектом, о котором сообщалось, была легкая сонливость, ощущаемая только двумя участниками группы диазепама, но ни один из них не прекратил лечение из-за этого.

## Комментарий

В этом рандомизированном исследовании женщин с ВБД, получавших вагинальный диазепам в дополнение к TENS, мы наблюдали, что обе группы (диазепам + TENS *по сравнению с* плацебо + TENS) сообщили о значительно

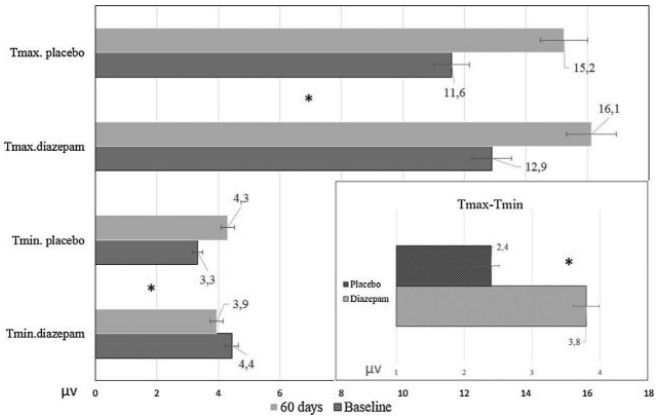


**Рис. 3**. Вагинальные измерения ЭМГ на исходном уровне и через 60 дней

улучшенных значениях в отношении измерений боли, сексуального функционирования и объективных параметров, таких как тонус МТД и LPT вестибулярных нервных волокон по сравнению с тем, что было до лечения. Однако наблюдалось очень мало статистически значимых различий в исходах между двумя группами.

Наши результаты показывают, что диазепам способен положительно изменять функции МТД, часто выделяемые у женщин с ВБД. Это было подтверждено значительным снижением показателей диспареунии Маринова в группе диазепама, которое произошло в течение 60 дней терапии, и дополнительно продемонстрировано изменениями значений ЭМГ МТД. Диазепам – бензодиазепин с хорошо известной активностью для лечения судорог и купирования спазмов скелетных мышц вследствие рефлекторных спазмов к местной патологии [12]. Было доказано, что аналогичные методы непероорального введения диазепама в эпилептических популяциях без значительного увеличения частоты нежелательных явлений или непереносимости из-за терапии [18].

Текущее исследование показало значительно большую способность расслаблять МТД после сокращения (Tmax-T min) в группе диазепама по сравнению с группой плацебо. Это согласуется с большинством более ранних результатов исследований биологической обратной связи sEMG у пациентов с ВБД, в которых частота успеха, а также снижение диспареунии у участников биологической обратной связи были связаны с вариабельностью амплитуды покоя, а не только с нормализацией гипертонуса МТД [19-21]. Мы также отметили, что ЧЭНС сам по себе необходим для уменьшения боли в вульве, а действие диазепама полезно, но не решающее. Наши данные подтверждают предыдущие

исследования в том, что ЧЭНС имеет значительную пользу при лечении ВБД [9,10,22]. Мы выбрали конкретные параметры ЧЭНС (частота и длительность импульса стимуляции), доработанные для индуцирования терапевтической нейромодуляции [23,24].

Интересно, что несмотря на то, что баллы по ВАШ для боли в группе диазепама были снижены без статистически значимого эффекта, значения LPT при стимуляции 5 Гц, специфичной для нервных волокон С-волокон, передающих импульсы более длительной ноцицепции, были примерно вдвое ниже по сравнению с группой плацебо, и разница с исходными значениями была статистически значимой. Можно предположить, что диазепам действует косвенно на боль, потому что уменьшение мышечных спазмов имеет решающее значение для невропатических рефлексов, возникающих при гипералгезии. Наши результаты не подтверждают результаты ранее опубликованного РКИ, демонстрирующего, что вагинальные суппозитории диазепама в дозе 10 мг, используемые в течение 28 ночей, не улучшали высокотональную дисфункцию тазового дна по сравнению с плацебо [25].

Использование диазепама только в течение 28 дней и набор пациенток с общим состоянием высокотональной дисфункции тазового дна, возможно, привели к потенциальной критике, которая могла бы объяснить разрозненные результаты. Фактически, большинство исследований, в которых использовалась физиотерапия для устранения дисфункции МТД у пациентов с ВБД, имели продолжительность не менее двух месяцев, и существует широкий спектр этиологий гипертонической дисфункции и гиперактивности МТД, связанных с развитием боли в вульве и сексуальной боли. Тем не менее, основным отличием от исследования РКИ Crisp et al. было дополнительное лечение ЧЭНС наших пациентов. Возможно, что вагинальный диазепам сам по себе недостаточен для устранения симптомов, связанных с дисфункцией МТД, в то время как вагинальный диазепам и ЧЭНС вместе обеспечивают синергетическое преимущество у пациентов с ВБД.

Некоторые авторы выступают за мультимодальный подход к ВБД с более чем одним лечением одновременно [7,13,26]. Поскольку вагинальный диазепам и ЧЭНС имеют разные способы действия на боль в вульве и диспареунию, комбинация этих двух методов лечения потенциально может быть полезна для женщин с ВБД.

Rogalski et al. [11] подтвердили низкий риск побочных эффектов, связанных с интравагинальным использованием диазепама, а Carrico et al. [12] продемонстрировали, что суточные дозы до 10 мг диазепама не вызывают повышения уровня в сыворотке крови после одного месяца терапии.

Существенные ограничения этого исследования включают отсутствие последующего наблюдения без лечения и использование вагинального диазепама не по прямому назначению. Наш опыт показывает, что ноцицептивная система лучше всего подходит для новой ситуации за счет постепенного увеличения количества дней между сеансами TENS. Следовательно, для достижения более длительного положительного эффекта может потребоваться поддерживающее лечение с постепенным снижением частоты использования вагинального диазепама.

В заключение, результаты текущего исследования показали, что вагинальный диазепам и ЧЭНС полезны для уменьшения боли, нестабильности МТД, а также снижения вестибулярной гиперчувствительности у женщин с ВБД. Хотя вагинальный диазепам сам по себе не может считаться заменой физиотерапии тазового дна, мы предполагаем, что мультимодальные подходы к лечению могут иметь важное значение для достижения значительного улучшения всех аспектов расстройства.

## Финансирование

Это исследование было поддержано Associazione Italiana Vulvodinia, некоммерческой итальянской ассоциацией, миссия которой заключается в улучшении здоровья и качества жизни женщин, страдающих вульводиния и хроническая боль в вульве.

## Конфликт интересов

Отсутствует

## Ссылки

[1] Рид Б.Д., Харлоу С.Д., Сен А. и др. Распространенность и демографические характеристики вульводинии в

популяционной выборке. Am J Obstet Gynecol 2012;206(2) 170 l-e9.

[2] Харлоу Б.Л., Куниц К.Г., Нгуен Р.Х., Райделл С.А., Тернер Р.М., Маклехоз Р.Э. Распространенность симптомов, согласующихся с диагнозом вульводинии: популяционные оценки из 2 географических регионов. Am J Obstet Gynecol 2014;210(l)40 el- e8.

[3] Стокдейл К.К., Лоусон Х.В. 2013 Обновление руководства по вульводинии. J Low Genit Tract Dis 2014;18( 2 апреля):93-100.

[4] Борнштейн Дж., Гольдштейн А.Т., Стокдейл К.К., Бержерон С., Пукалл С., Золнун Д. и др. 2015 ISSVD, ISSWSH и IPPS консенсусная терминология и классификация стойкой боли в вульве и вульводинии. J Sex Med 2016;13:607-12.

[5] Вессельманн У., Бонэм А., Фостер Д. Вульводиния: современное состояние биологической науки. Боль 2014;155:1696-701.

[6] Джентилкор-Солнье Э., Маклин Л., Голдфингер С. и др. Результаты оценки мышц тазового дна у женщин с спровоцированной вестибулодинией и без нее, а также влияние программы физиотерапии. J Sex Med 2010;7:1003-22.

[7] Гольдштейн А.Т., Пукалл К.Ф., Браун С., Бержерон С., Штейн А., Келлог-Спадт С. Вульводиния: оценка и лечение. J Sex Med 2016;13(4 апреля):572-90.

[8] Полпета Н.К., Хиральго.С., Театин Хулиато К.Р., Гомес ду Амарал Р.Л., Морено Линьярес И., Ромеро Леаль Пасс М. Клинические и терапевтические аспекты вульводинии: важность физиотерапии. Минерва Гинекол 2012:64:437В.

[9] Мурина Ф., Бьянко В., Радичи Г., Феличе Р., Ди Мартино М., Николини У. Чрескожная электрическая стимуляция нервов для лечения вестибулодинии: рандомизированное контролируемое исследование. BJOG 2008;115:1165-70.

[ 10] Мурина Ф., Грациоттин А., Феличе Р., Радичи Г., Тоньокки С. Вестибулодиния: синергия между пальмитоилэтаноламидом + трансполидатином и чрескожной электрической стимуляцией нервов. J Low Genit Tract Dis 2013;17:111-6.

[ 11 ] Рогальски М.Дж., Келлог-Спадт С., Хоффманн А.Р. и др. Ретроспективный обзор таблицы использования вагинальных суппозиториев диазепама при дисфункции тазового дна высокого тонуса. Int Urogynecol J 2010;21(7 июля):895e9.

[12] Каррико Д.Дж., Петерс К.М. Вагинальное использование диазепама при урогенитальной боли / дисфункции тазового дна: уровни диазепама в сыворотке и данные об эффективности. Урол Нурс 2011 ;31 (сентябрь Октябрь 5)279e 299.

[13] Грациоттин А., Мурина Ф. Советы и рекомендации по вульводинии. Прыгун; 2011.

[14] Эдвардс Л. Опросник паттернов вульводинии ISSVD. Доступно по адресу: https:// netforum.avectra.com/temp/ClientImages/lSSVD/3ef9c6ea-aac7-4d2b-a37f- 058ef9flla67.pdf. Проверено 13 апреля 2012 года .

[15] Маринов С.К., Тернер М.Л.К. Синдром вестибулита вульвы. Дерматол Клин 1992; 10:435В.

[16] Альбрехт КБ. «How-To» Руководство по дисфункции мышц тазового дна. Clin Obstet Gynecol 2015;58(3 сентября):546-50.

[17] Мурина Ф., Бьянко В., Радичи Г., Феличе Р., Синьярольди М. Электродиагностическая функциональная сенсорная оценка пациентов с генерализованной вульводиния: пилотное исследование. J Lower Gen Tract Dis 2010; 14:221 Y4.

[18] Радбрух Л., Сабатовский Р., Эльснер Ф., Лоик Г., Конен Н. Ассоциации пациентов в отношении анальгетических препаратов и их форм применения - пилотное исследование. Support Care Cancer 2002;10(6 сентября):480-5.

[19] Джентилкор-Солнье Э., Маклин Л., Голдфингер С. и др. Результаты оценки мышц тазового дна у женщин с спровоцированной вестибулодинией и без нее, а также влияние программы физиотерапии. J Sex Med 2010; 7(2 ч. 2): 1003-22.

[20] Глейзер Х.И., Родке Г., Свенсионис С. и др. Лечение синдрома вестибулита вульвы с помощью электромиографической биологической обратной связи мускулатуры тазового дна. J Reprod Med 1995;40:283-90.

[21] Уайт Г., Янтос М., Глейзер Х.Л. Установление диагноза вестибулита вульвы. J Reprod Med 1997;45:157-60.

[22] Валлинга М.С., Споэльстра С.К., Хемель Илм, ван де Вил ХБМ, Веймар Шульц ВКМ. Чрескожная электрическая стимуляция нервов как дополнительное лечение женщин, страдающих резистентной к терапии спровоцированной вестибулодинией: технико-экономическое обоснование. J Sex Med 2015;12(январь l):228-37.

[23] Сдрулла А.Д., Сюй К., Хэ С.К., Тивари В., Ян Ф., Чжан С. и др. Электрическая стимуляция низкопороговых афферентных волокон вызывает длительную синаптическую депрессию в нейронах дорсального рога пластинки II до высокопороговых афферентных входов у мышей. Боль 2015;156(6 июня): 1008-17.

[24] Крукку Г., Азизк Т.З., Гарсия-Ларреа Л., Ханссона., Дженсена Т.С., Лефошерг Ж.. и др. Рекомендации EFNS по нейростимулирующей терапии при нейропатической боли. Eur J Neurol 2007;14:952-70.

[25] Крисп К.С., Ваккаро К.М., Эстанол М.В., Оукли С.Х., Клееман С.Д., Феллнер А.Н. и др. Интравагинальный диазепам при высокотональной дисфункции тазового дна: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Int Urogynecol J 2013;24(November ll):1915-23.

[26] Аалто А.., Вуористо С., Туомаала Х., Ниеми Р.Дж., Стафф С.М., Маенпаа Ю.Ю. Вульводиния - более молодой возраст и комбинированная терапия связаны со значительным уменьшением самооценки боли. J Low Genit Tract Dis 2017;21 (3 июля):209-14.