

УДК 618.16-007.17-08

*Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.І.Кривчанський, І.М.Кривчанський*  
**НОВІ ДАНІ ЩОДО ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРОФІЇ ВУЛЬВИ**

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття містить обговорення основних ланок етіології та патогенезу дистрофії вульви - генетич-

них маркерів, чинників ангиогенезу, вірусної інфекції.

**Ключові слова:** вульва, дистрофія.

Дистрофія вульви уражає біля 5 % жінок старше 60 років. Виникненню цього захворювання присвячена значна кількість робіт. У патогенезі дистрофії вульви першорядне значення надають змінам гормональної активності старіючої жінки.

Sidorenko et al. [26] показали, що в жінок, хворих на крауроз та лейкоплакію вульви, підвищувався рівень співвідношень андрогени-естрогени, зростали рівні глюкокортикоїдів, знижувалася концентрація тиреотропного гормону, пролактину та  $T_3$ .

Wang et al. [33] виявили при дистрофії вульви зниження концентрації лютеїнізуючого гормону, підвищення концентрації фолікулоstimульвального гормону, зменшення рівня естрадіолу та прогестерону.

Воробйова Л.І. та співавтори [32] детально вивчали функціональний стан гіпофіза, кори надниркових залоз, яєчників та щитоподібної залози при дистрофії вульви, показані глибокі зміни в цих взаємозв'язаних системах.

Likes et al. [17], застосовуючи так званий показник жіночої сексуальної функції (Female Sexual Function Index), виявили залежність якості життя хворих жінок з інтраепітеліальною неоплазією вульви та сексуальною функцією.

Birendaum et al. [2] виявили, що з 211 хворих на склерозивний лишай 63 жінки (29,9 %) мали захворювання щитоподібної залози. Частота цих захворювань не залежала від віку хворих і була в 5-30 разів вищою, ніж у загальній популяції

Цікаві дослідження проведені в останні роки з вивчення різних генетичних маркерів при дистрофії вульви. Pinto et al. (2000) дослідили алельний імбаланс та мікросателітну нестабільність у хворих на рак та різні передракові захворювання вульви [20]. Алельний імбаланс виявлений приблизно в половині хворих на різні передракові захворювання, фенотип мікросателітної нестабільності – у 13 % хворих. Не виявлено суттєвих змін цих показників в епітелії за наявності чи відсутності раку. Rolfe et al. [21] виявили зміни протеїнів клітинного циклу p53 та Ki67 у вогнищах сквамозної гіперплазії та диференційованої вульварної інтраепітеліальної неоплазії, що корелювало з розвитком сквамозноклітинної карциноми.

Chang et al. [4] показали збільшення епідермального фактору росту в уражених тканинах вульви. Рівень цього поліпептиду в сечі не змі-

нювався, що не дозволяє застосувати його виявлення неінвазивним методом.

Goepel et al. [9] спостерігали експресію тенасцину тільки в стромі вульви у хворих жінок на рак вульви. При інтраепітеліальній неоплазії вульви відмічали різного ступеня гістохімічного зафарбування на тенасцин. Цей показник може бути вірогідним маркером початку інвазивного росту. У нормальній тканині вульви зафарбовування на тенасцин не проходить.

Zheng et al. [35] показали збільшення естрогенових та прогестеронових рецепторів у тканинах вульви при дистрофії. При раку вульви кількість цих рецепторів знижувалась.

Kuppers et al. [14] вивчали експресію 6 підтипів цитокератинів у нормальних тканинах вульви, при інтраепітеліальній неоплазії та раку. Експресія в епітелії констатована при неоплазії тяжкого ступеня і пов'язана з рецидивом захворювання. Не підтверджено значення цих типів цитокератинів для диференційної діагностики різних захворювань вульви.

Corgea et al. [5] вивчали поширення при склерозивному лишаї вульви декорину та хондрітинну сульфату та їх кореляції з різними гістологічними стадіями захворювання. У нормальних тканинах вульви експресія декорину не відбувається. У той же час при склерозивному лишаї декорин виявляється в гіаліновій зоні екстрацелюлярного матриксу в місцях меншої компактності.

Значна кількість досліджень присвячена змінам апоптичного фактору p53 при розвитку дистрофії вульви та раку. Перші з цих досліджень проведені ще на початку 90 -х років. Дані тут суперечливі. Ряд дослідників не виявили надмірної експресії або мутацій цього протеїну [3, 12, 13], вивчили зв'язки між мутаціями гена p53 і клональністю вульварних карцином та сквамозною гіперплазією вульви. Автори підкреслюють наявність гетерогенності ракових пухлин і водночас висловлюють думку, що сквамозна гіперплазія не є прямим попередником папіломонегативного (вірусного походження) плоскоклітинного раку вульви.

Liegl et al. [16] дійшли висновку, що диференційована інтраепітеліальна неоплазія та склерозивний лишай є рідкісними захворюваннями, експресія p53 при цих хворобах вульви виявляється досить часто і зумовлена ішемічним стресом у результаті недостатньої оксигенації та запаленням зокрема васкулітом. Зміни p53 не є ма-

ркерами передракових захворювань при склерозивному лишаї. До такого ж висновку приходять Santos et al. [23], які стверджують, що імуногістохімічне зафарбування p16 є дискримінатором між папіломавірусною асоційованою та HPV- не асоційованою дисплазією вульви та раком вульви, однак не є диференційною ознакою для сквамозних базаліоїдних та базальноклітинних карцином.

Rolfe et al. [22] виявили експресію гена p53 в 70,4% плоскоклітинних раків, 40% випадків – склерозивного лишаю і 20% – сквамозної гіперплазії. Вони вважають, що мутації цього гена є показником клональної еволюції, яка призводить до появи плоскоклітинного раку і відображає більшу мірою вплив ендогених клітинних змін, ніж вплив зовнішніх канцерогенів.

Su et al. [27] обґрунтовують, що експресія мутованого p53 протеїну значно вища при раках вульви і атипових гіперплазіях, ніж при дистрофії вульви. Надмірна експресія гена p53, на думку дослідників, пов'язана з онкогенезом злоякісних пухлин вульви.

Є роботи про зміни імунної системи при склерозивному лишаї. Scrimin et al. [25] показали, що при склерозивному лишаї в крові зменшується кількість CD3, CD1, а в тканинах вульви зменшується рівень CD2, CD3, CD1, CD8. Не виявлено різниці в рівнях IgG, IgM або тканинного C3c, плазмового C3c, C4. У всіх хворих виявлено високий рівень антитіл.

Gao et al. [8] показали, що HLA DRB 112 та асоційовані з ними галотипи DRB112-DQB10301-04-09-010 сприяють чутливості до виникнення склерозивного лишаю. HLA DRB10301-04, DQB10201-02-03 мають запобіжну роль при виникненні цього захворювання.

Melichar et al. [19] виявили, що неоптерин як індикатор імунологічної активації збільшується при ракових захворюваннях і залишається на нормальному рівні при передракових хворобах вульви.

Farrel et al. [7] за допомогою імуногістохімічного методу встановили підвищене фарбування тканин у зоні склерозивного лишаю вульви на гамма-інтерферон, фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-1-альфа, рецептори до інтерферону, CD25, CD11, ICAM-1, що загалом відповідало розподілу цитокінів як при хронічних виразках вульви та звичайному плоскому лишаю.

Wu et al. [4] показали, що експресія т.зв. „мідкінів” при інтраепітеліальній вульварній неоплазії та плоскоклітинних карциномах є підвищеною. HPV- позитивні пухлини експресують МК протеїн.

Дослідження чинників ангиогенезу при передракових захворюваннях вульви та склерозивному лишаю, проведені Saravanamutu et al. [24], показали, що денситивність мікросудин при склерозивному лишаю не є показником потенціальної злоякісної прогресії. Водночас її можна застосувати для оцінки переродження в рак інтраепітеліальної вульварної неоплазії.

MacLean et al. [18] встановили, що судинний ендотеліальний фактор росту гістохімічно виявляється в більшості хворих на рак вульви і тільки в поодиноких випадках – склерозивного лишаю.

За даними Lewy et al. [15], позитивна цитоплазматична експресія поліклональних антитіл до судинного ендотеліального фактору росту спостерігається за більшості пухлинних і передпухлинних захворювань вульви. При раку ця експресія дифузна і виражена, при передракових хворобах – фокусна і слабка.

Bamberger et al. [1] в огляді літератури дійшли висновку, що внутрішньосудинний ендотеліальний фактор росту не є маркером прогресування склерозивного лишаю в карциному.

Насамкінець, наведемо дані щодо ролі папіломавірусної інфекції в розвитку передракових захворювань та дистрофії вульви.

Доведена роль папіломавірусної інфекції у виникненні раку шийки матки. Costa et al. [6] вивчили методом ДНК гібридизації наявність в ураженій вульві папіломавірусів типу 6, 11, 16, 18, 31, 42. Всього позитивні дані виявлені в 48,1 %. Плоскі ураження у 53,8 % були вірус-позитивними. При вульварній інтраепітеліальній неоплазії I ступеня зазвичай виявляється вірус 6-го типу, за III ступеня дисплазії – вірус 11-го типу. При інвазивних карциномах три з чотирьох випадків були позитивними (у двох випадках – вірус 16-го типу). Дистрофічні зміни виявлені в трьох із чотирьох випадків карциноми і всі зумовлені вірусом 16-го типу. При ДНК негативних даних дистрофічні зміни були негативними у 64,3 %. Автори вважають, що в патогенезі карцином вульви має значення вірусна інфекція, дистрофічні зміни та хронічний запальний процес.

Ueda et al. [30] папіломавірусну інфекцію високого ризику злоякісності виявили в 17 з 20 випадків інтраепітеліальної неоплазії. Склерозивний лишаї та гіперплазія теж можуть мати неопластичну проліферацію, подібну до інтраепітеліальної неоплазії, але не пов'язану з інфекцією високого ризику.

Neim et al. [11] вивчали серологічні реакції на папіломавірусну інфекцію в осіб із передраковими хворобами та раком вульви. Вони не знайшли серологічного підтвердження, що склерозивний лишаї, або гіперплазія пов'язані з папіломавірусами 16-го типу. Але за наявності цих захворювань з ознаками атипії зазвичай виявляється папіломавірусна інфекція 16 – го типу.

Tkachuk et al. (2001) на значному матеріалі (177 випадків) визначали наявність папіломавірусної інфекції морфологічними (цитологічними методами) [29]. Вона виявлена при дистрофії вульви у 29 %, при легкій дисплазії – 29 %, при тяжкій дисплазії – у 33 % випадків.

Значення морфологічного методу в діагностиці папіломавірусної інфекції вульви підкреслили Hadzic et al. [10], які описали різні морфологічні прояви захворювання.

Van der Avoort et al. [31] встановили, що карциноми вульви можуть виникати за двома механізмами: вірусозалежним, який подібний до розвитку раку шийки матки, та віруснезалежним, при якому попередником є інтраепітеліальна вульварна неоплазія.

Tang et al. [28] дослідили різні чинники ризику виникнення дистрофії вульви. Серед них, на першому місці прийом гарячої їжі, психічний стан жінки (настрій), число вагітностей, вульвіт, уретрит. Прийом гарячої їжі та деякі види роботи підвищували ризик у 2,55-3,37 раза.

Таким чином, наведені дані свідчать про різноманітність патогенезу дистрофічних та передракових захворювань вульви. Найбільше значення мають гормональні порушення, приєднання папіломавірусної інфекції.

### Література

- Bamberger E.S., Perrett C.W. Angiogenesis in benign, pre-malignant and malignant vulvar lesions // *Anticancer Res.* – 2002. – V. 22, № 6C. – P. 3853-3865.
- Birenbaum D.L., Young R.C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis // *J. Reprod. Med.* – 2007. – V. 52, № 1. – P. 28-30.
- Castren K., Vahakangas K., Heikkinen E. et al. Absence of p53 mutations in benign and pre-malignant male genital lesions with over-expressed p53 protein // *Int. J. Cancer.* – 1998. – V. 77, № 5. – P. 674-678.
- Chang J., He W., Zhang J. Investigation of the relationship between white lesion of vulva and human epidermal growth factor // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* – 1995. – V. 30, № 4. – P. 209-211.
- Correa A.C., Azevedo L., Almeida G. et al. Decorin and chondroitin sulfate distribution in vulvar lichen sclerosis: correlation with distinct histopathologic stages // *J. Reprod. Med.* – 2007. – V. 52, № 1. – P. 38-42.
- Costa S., Syrjanen S., Vendra C. et al. Human papillomavirus infections in vulvar precancerous lesions and cancer // *J. Reprod. Med.* – 1995. – V. 40, № 4. – P. 291-298.
- Farrell A.M., Dean D., Millard P.R. et al. Cytokine alterations in lichen sclerosis: an immunohistochemical study // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – V. 155, № 5. – P. 931-940.
- Gao X.H., Barnardo M.C., Winsey S. et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulvar lichen sclerosis in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulvar lichen sclerosis, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulvar lichen sclerosis // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – V. 125, № 5. – P. 895-899.
- Goepel C., Stoerer S., Koelbl H. Tenascin in preinvasive lesions of the vulva and vulvar cancer // *Anticancer Res.* – 2003. – V. 23, № 6C. – P. 4587-4591.
- Hadzic B., Djurdjevic S., Harzic M. et al. Morphologic manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and anogenital region // *Med. Pregl.* – 1998. – V. 51, № 5-6. – P. 265-270.
- Heim K., Widschwendter A., Szedenik H. et al. Specific serologic response to genital human papillomavirus types in patients with vulvar precancerous and cancerous lesions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 192, № 4. – P. 1073-1083.
- Kim Y.T., Thomas N.F., Kessiss T.D. et al. p53 mutations and clonality in vulvar carcinomas and squamous hyperplasias: evidence suggesting that squamous hyperplasias do not serve as direct precursors of human papillomavirus – negative vulvar carcinomas // *Hum. Pathol.* – 1996. – V. 27, № 4. – P. 389-395.
- Kohlberger P.D., Kimbauer R., Bancher D. et al. Absence of p53 protein overexpression in precancerous lesions of the vulva // *Cancer.* – 1998. – V. 82, № 2. – P. 323-327.
- Kuppers V., Koldovsky U., Somville T. et al. Pattern of various cytokeratins of normal vulva, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and vulvar carcinoma // *Pathology.* – 1998. – V. 19, № 4. – P. 279-285.
- Lewy-Trenda I., Wierchniewska-lawska A., Papierz W. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vulvar squamous cancer and VIN // *Pol. J. Pathol.* – 2005. – V. 56, № 1. – P. 5-8.
- Liegl B., Regauer S. p53 immunostaining in lichen sclerosis is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d - VIN) // *Histopathology.* – 2006. – V. 48, № 3. – P. 268-274.
- Likes W.M., Stegbauer C., Hathaway D. et al. Use of the female sexual function index in women with I vulvar intraepithelial neoplasia // *Sex. Marital. Ther.* – 2006. – V. 32, № 3. – P. 255-266.
- Mac Lean A.B., Reid W.M., Rolfe K.J. et al. Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions // *J. Reprod. Med.* – 2000. – V. 45, № 8. – P. 609-612.
- Melichar B., Solichova D., Freedman R.S. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – V. 16, № 1. – P. 240-252.
- Pinto A.P., Lin M.C., Sheets E.E. et al. Allelic imbalance in lichen sclerosis, hyperplasia, and intraepithelial neoplasia of the vulva // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – V. 77, № 1. – P. 171-176.
- Rolfe K.J., Eva L.J., MacLean A.B. et al. Cell cycle proteins as molecular markers of malignant change in vulvar lichen sclerosis // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2001. – V. 11, № 2. – P. 113-118.
- Rolfe K.J., MacLean A.B., Crow J.C. et al. TP53 mutations in vulvar lichen sclerosis adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva // *Br. J. Cancer.* – 2003. – V. 89, № 12. – P. 2249-2253.
- Santos M., Montagut C., Mellado B. et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2004. – V. 23, № 3. – P. 206-214.
- Saravanamuthu J., Reid W.M., George D.S. et al. The role of angiogenesis in vulvar cancer, vulvar intraepithelial neoplasia, and vulvar lichen sclerosis

- rosus as determined by microvessel density analysis // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – V. 89, № 2. – P. 251-258.
25. Scrimin F., Rustja S., Radillo O. et al. Immunological study of vulvar lichen sclerosus: preliminary considerations // *Allerg. Immunol. (Paris)* – 1993. – V. 25, № 1. – P. 22-23.
26. Sidorenko Iu.S., Nerodo G.A., Cherniavskaia G.L. et al. Endogenous factors in the development of leukoplakia and kraurosis vulvae // *Vo. BL. Onkol.* – 1990. – V. 36, № 10. – P. 1210-1214.
27. Su B., Wang K., Liu E. Expression of p53 gene protein in squamous cell carcinoma and precancerous lesion of vulva // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* – 1995. – V. 30, № 11. – P. 651-653.
28. Tang G.X., Wu X., Chen J.P. et al. Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy // *Zhonghua. Uu. Xing. Bing. Xue. Za. Zhi.* – 2003. – V. 24, № 10. – P. 932-934.
29. Tkachuk T.E., Vorobiova L.I. Role of viral infection in the pathogenesis of vulvar diseases // *Lik. Sprava.* – 2001. – V. 2. – P. 71-74.
30. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. Analysis of clonality and HPV infection in benign, hyperplastic, premalignant, and malignant lesions of the vulvar mucosa // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – V. 122, № 2. – P. 266-274.
31. Van der Avoort I.A., Shirango H., Hoevenaars B.M. et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2006. – V. 25, № 1. – P. 22-29.
32. Vprob'eya L.I., Maevskaiij L.P., Tarutinpv V.I. Disorders of hormonal homeostasis in patients with I kraurosis and leukoplakia vulvae // *Ilk. Sprava.* – 1998. – V. 6. – P. 82-83.
33. Wang Y.F. Sex hormone level of malnourished vulvae treated with traditional Chinese medicine // *Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za. Zhi.* – 1990. – V. 10, № 8. – P. 479-481, 453-454.
34. Wu X., Yao J., Li Q. et al. Expression of midkine in benign, premalignant and malignant vulvar tumors // *Clin. Med. Sci. J.* – 2002. – V. 17, № 3. – P. 148-152.
35. Zheng A., Peng Z., Cao Z. Relationship between vulvar dystrophy, malignant tumor and the estrogen progesterone receptor // *Hua. Xi. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* – 2000. – V. 31, № 2. – P. 248-252.

#### НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ПАТОГЕНЕЗУ ДИСТРОФИИ ВУЛЬВЫ

*Л.И.Бизер, Р.В.Сенютювич, В.И.Кривчанский, И.М.Кривчанский*

**Резюме.** Статья содержит обсуждение основных звеньев этиологии и патогенеза дистрофии вульвы - генетические маркеры, факторы ангиогенеза, вирусная инфекция.

**Ключевые слова:** вульва, дистрофия.

#### NEW DATA AS TO THE PATHOGENESIS OF VULVAL DYSTROPHY

*L.I.Bizer, R.W.Seniutovich, W.I.Kryvchans'kyi, I.N.Kryvchans'kyi*

**Abstract.** The paper contains a discussion of the basic components of etiology, pathogenesis of vulval dystrophy – genetic markers, angiogenetic factors, virus infection.

**Key words:** vulva, dystrophy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

*Buk. Med. Herald.* – 2008. – Vol.12, №1.–P.137-140

Надійшла до редакції 20.11.2007 року