

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**



ДУНАЄВСЬКА ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 618.16-002.1/.5-076.5-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДПУХЛИНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

222 - Медицина

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» та Державному некомерційному підприємстві "Національний інститут раку МОЗ України"

Офіційні опоненти:

Суханова Ауріка Альбертівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ).

Володько Наталія Антонівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького МОЗ України (м.Львів).

Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (м.Київ).

Захист дисертації відбудеться « 15 » квітня 2025 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Реферат оприлюднено « 14 » березня 2025 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01



Людмила КВАШНІНА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Спектр захворювань вульви широкий і варіює від інфекцій, дерматозів, проявів гормональних і системних захворювань до інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN) та інвазивного раку (О. О. Самохвалова, 2022; V. Kesić et al., 2022; T. Darré et al., 2023). За статистикою, приблизно 2-5% всіх випадків захворювань вульви припадає на її передпухлинні ураження. Актуальність проблеми передпухлинних уражень вульви на сьогоднішній день зростає, враховуючи негативну тенденцію до збільшення частоти цієї патології та раку вульви у жінок різних вікових груп (D. W. Shin et al., 2022; J. Huang et al., 2023).

До передпухлинних уражень вульви відносять плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви високого ступеня (VHSIL), асоційовані з вірусом папіломи людини (ВПЛ), та ВПЛ-незалежні інтраепітеліальні ураження вульви (диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви (dVIN), диференційоване екзофітне інтраепітеліальне ураження вульви (DEVIL), акантоз вульви зі зміненою диференціацією (VAAD)). Неплоскоклітинні передпухлинні ураження вульви об'єднують хворобу Педжета вульви (VPD) і меланому *in situ* (M. Preti et al., 2022). Найбільш розповсюдженими з передпухлинних уражень вульви є VHSIL та dVIN.

Традиційно передпухлинні ураження та рак вульви асоціювали з жінками в постменопаузі, як правило, у віковій групі 65-70 років (A. B. Olawaiye et al. 2021; L. Vucchi et al., 2022; I. Barišić et al., 2023), частково через ураження склерозуючим лишаєм (LS), який зазвичай зустрічається у літніх жінок у постменопаузі і часто супроводжує dVIN (P. Vieira-Baptista et al., 2022; L. Steinkasserer et al. 2023). Проте з плином часу відбувся зсув із збільшенням частоти передпухлинних уражень та раку вульви у молодих жінок (A. B. Olawaiye et al. 2021; L. Vucchi et al., 2022). З цією тенденцією пов'язують постійну інфекцію, викликану ВПЛ, куріння, ранній вік першого статевого акту, численних статевих партнерів, інфекції, що передаються статевим шляхом, імуносупресію, запальні захворювання вульви, сімейну історію раку вульви, особисту історію раку шийки матки та низький соціально-економічний статус (M. Preti et al., 2022; L. Vucchi et al., 2022). Згідно з даними ВООЗ, персистуюча інфекція ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР) є основним фактором ризику для розвитку передпухлинних уражень та раку вульви (WHO, 2024). Переважна більшість VIN високого ступеня діагностується як VHSIL і більшість пацієнтів з VHSIL (75-85%) демонструє ВПЛ-позитивність (S. de Sanjosé et al, 2013; M. T. Faber et al., 2017). Ризик трансформування VHSIL у плоскоклітинний рак вульви (VSCC) становить 9,0-16,0% у пацієток, що не проходили лікування, і близько 3,0% хворих, що лікувались (S. M. Vigby et al, 2016; N. B. Thuijs et al, 2021).

dVIN становить менше 5% уражень VIN і не пов'язаний з ВПЛ-інфекцією (F. O. Voss et al, 2021), але є більш агресивним порівняно з VHSIL: має більший ризик трансформації у VSCC (32,8%) за короткий проміжок часу (22,8 проти 41,4 місяця) (P. A. Cohen et al, 2019). Враховуючи агресивний характер dVIN, наразі йому приділяють все більше уваги щодо розробки методів покращення ранньої діагностики та лікування.

Дослідження щодо VPD і вульварної меланоми *in situ* мало представлені у вітчизняній та закордонній літературі.

Відомості про мікробіом вульви та кишківника та їх роль в онкобіозі дуже обмежені, у тому числі й при VIN (L. Pagan et al., 2021; L. Pagan et al., 2023). Комплексне дослідження мікрофлори шкіри вульви та кишківника може призвести до нових підходів до діагностики та лікування передпухлинних уражень вульви.

Вульва реагує на статеві стероїди та гормональну активність під час статевого дозрівання, статевого акту, вагітності, пологів, менопаузи та постменопаузального періоду (M. A. Farage et al., 2011; V. Kesić et al., 2022). Визнання цих циклічних гормональних ефектів має велике значення для діагностики та лікування розладів вульви і потребує визначення особливостей гормонального статусу пацієток з VIN, але дослідження з цього питання практично відсутні. Мало вивчені особливості сексуальної функції і поведінки та якості життя у жінок з передпухлинними ураженнями вульви.

На тлі зростання захворюваності, в Україні та в інших країнах спостерігається тенденція до пізнього виявлення передпухлинних уражень вульви. Кожна друга пацієтка з ураженнями вульви приходить у спеціалізовану лікувальну установу вже з місцево-розширеним пухлинним процесом, коли шанси на успішне лікування різко скорочуються, і це незважаючи на візуальну локалізацію пухлини (D. W. Shin et al., 2021). Так, згідно з даними Національного канцер-реєстру України (З. Федоренко та ін., 2024), виявлення передпухлинних змін вульви на ранніх стадіях відбувається лише в 30-40% випадків. Це свідчить про важливість розробки та впровадження більш ефективних методів скринінгу та ранньої діагностики.

Раніше розширену вульвектомію зазвичай розглядали як стандартне лікування VIN. Враховуючи ризик малігнізації VIN, а також важливі психологічні, сексуальні та фізичні недуги, спричинені радикальним хірургічним втручанням, наприкінці 1970-х років стали застосовувати менш агресивні методи лікування (Peras L. et al., 2015). Але використовувані сьогодні методи лікування не в змозі забезпечити оптимальні результати, що спонукає до пошуку більш безпечних і більш ефективних методів лікування передпухлинних уражень вульви (Committee on Gynecologic Practice of American College Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 509, 2011). Оптимальне лікування має повністю виключити стромальну інвазію, поліпшити симптоми, зменшити ризик рецидиву та зберегти морфологічний стан і функцію вульви, якість життя та сексуальне здоров'я пацієток.

Таким чином, зростання випадків передпухлинних захворювань вульви, підвищена роль ВПЛ-інфекцій, а також недостатня увага до своєчасної діагностики та лікування вказують на необхідність більш детального вивчення та розробки нових підходів до управління такими захворюваннями.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дослідження проводилося в рамках планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України «Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U004539), "Вивчити стан

репродуктивного здоров'я жінок в залежності від виду та способу лікування тиреоїдної патології" (№ держреєстрації 0119U103962), «Вивчити стан ендометрію та циклічних маткових кровотеч у жінок переселенців під час воєнного стану» (№ держреєстрації 0123U100835). Здобувачка була співвиконавицею означених тем.

Мета дослідження: підвищити частоту повної регресії та зменшити кількість рецидивів передпухлинних захворювань вульви шляхом вивчення особливостей клінічних, гормональних, цитологічних, вульвоскопічних, дермоскопічних, морфологічних характеристик, стану вагінальної, вульварної та кишкової мікробіоти, якості життя, сексуальної активності та розробки на цьому підґрунті системи діагностично-лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного дослідження медичної документації пацієток з гістологічно підтвердженими доброякісними, передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви, виділити найбільш характерні клініко-анамнестичні ознаки передпухлинних уражень вульви.

2. Дослідити особливості гормонального профілю жінок з передпухлинними ураженнями вульви

3. Встановити особливості якості життя, сексуальної активності і сексуальної поведінки жінок з передпухлинними ураженнями вульви.

4. Порівняти чутливість різних цитологічних методик дослідження передпухлинних уражень вульви.

5. Визначити діагностичну значимість оптичних методів діагностики передпухлинних уражень вульви.

6. Оцінити мікробіоту піхви, здорової та ураженої шкіри при передпухлинних ураженнях вульви.

7. Проаналізувати особливості інфікування вірусом папіломи людини при передпухлинних ураженнях вульви.

8. Виявити особливості кишкової мікробіоти при передпухлинних ураженнях вульви.

9. Уточнити гістопатологічні характеристики передпухлинних уражень вульви.

10. Оцінити імуногістохімічні можливості діагностики передпухлинних уражень вульви.

11. Розробити систему діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви та оцінити її клінічну ефективність.

12. Проаналізувати віддалені результати впливу розробленої лікувальної методики при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви на якість життя та сексуальну функцію і поведінку.

Об'єкт дослідження: передпухлинні ураження вульви у жінок.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, якість життя, сексуальна активність та поведінка, результати гормонального, цитологічного вульвоскопічного, дермоскопічного, мікробіологічного, вірусологічного обстеження, дані гістологічного та імуногістохімічного дослідження біоптатів вульви, результати застосування системи лікувально-профілактичних заходів.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, імунохімічні, цитологічні, мікробіологічні, полімеразної ланцюгової реакції, інструментальні (проста та розширена кольпоскопія, проста та розширена вульвоскопія, мобільна цифрова дермоскопія, ультразвукове обстеження органів малого тазу), морфологічні, імуногістохімічні, психометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної наукової проблеми сучасної медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо підвищення ефективності лікування передпухлинних уражень вульви шляхом розробки системи лікувально-діагностичних заходів із застосуванням сучасних малоінвазивних методик лікування.

Вперше виявлено, що сухість, свербіж, печіння, вульварний біль слід розглядати як клінічні ознаки передпухлинної патології вульви.

Вперше визначені особливості гормонального профілю сироватки периферичної крові, показана висока частота порушень функції щитоподібної залози і випадків інсулінорезистентності.

Вперше проведений аналіз якості життя, сексуальної активності та поведінки жінок з передпухлинними ураженнями вульви. При аналізі якості життя показано зниження інтегральної оцінки життєздатності, рольового емоційного функціонування і психологічного компоненту здоров'я на тлі знижених, але більш високих, показників фізичного, рольового фізичного, соціального функціонування, загального здоров'я, інтенсивності болю. Відмічена знижена частота статевої активності, занять вагінальним сексом, задоволеності поточною сексуальною активністю, менший інтерес до сексу на тлі відсутності різниці уявлення щодо важливості сексуальної активності.

Вперше визначені особливості мікробіоти піхви, кишківника, здорової та ураженої шкіри вульви при передпухлинних ураженнях вульви, доведені статистично значимі відмінності спектру та кількості умовно-патогенних мікроорганізмів ураженої та неуразеної шкіри вульви, що може грати важливу роль у подальшому онкобіозі.

Доповнені дані щодо спектру генотипів при інфікуванні ВПЛ при передпухлинних ураженнях вульви. Показано, що окрім генотипу 16 серед пацієток з VHSIL реєструються генотипи ВПЛ ВКР 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 66, серед жінок з dVIN – генотип 56, серед осіб з VSCC – генотипи 18, 31, 33, 56, 59, 82.

Вперше виконана порівняльна оцінка чутливості різних цитологічних методик дослідження перед/пухлинних уражень вульви. Вперше показані переваги застосування методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень при заборі матеріалу з ерозованих поверхонь, тріщин та екзофітних уражень вульви.

Вперше проведений детальний порівняльний аналіз результатів оптичних методів дослідження при різних формах передпухлинних уражень вульви: простої та розширеної вульвоскопії, мобільної цифрової дермоскопії. Доведена перспективність та ефективність цих діагностичних методик.

Доповнені гістопатологічні та імуногістохімічні характеристики передпухлинних уражень вульви.

Авторкою представлено нове висвітлення та розробка актуального напрямку в гінекології щодо патогенезу, діагностики та лікування передпухлинних уражень вульви. Згідно з отриманими даними патогенетично обґрунтована **концепція** доцільності проведення комплексного обстеження хворих на передпухлинні ураження вульви з використанням збору клініко-анамнестичних даних, проведення цитологічного дослідження, простої та розширеної кольпоскопії та вульвоскопії, інфекційного обстеження, мобільної цифрової дермоскопії, картування вульви, прицільної біопсії та на підставі встановленого діагнозу проведення органозбірального лікування передпухлинних уражень вульви з використанням сучасних методик фотодинамічної терапії з хлорином Еб та комбінованих методик.

Вперше оцінена клінічна ефективність розробленої системи діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви, а також якість їх життя, сексуальної активності та поведінки через рік після проведеного лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Для лікарів гінекологів, онкогінекологів та дерматологів запропонована розроблена система діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви, що надало можливість через рік після проведеного лікування збільшити частоту повної регресії регресії цих уражень з 70,00% до 85,51% ($p < 0,01$) і зменшити кількість рецидивів з 30,00% до 14,49% ($p < 0,01$). Опублікований патент на корисну модель «Спосіб фотодинамічної терапії вульварної інтраепітеліальної неоплазії» (UA) (2020).

Впровадження результатів дослідження. Запропонована система діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви впроваджена в клінічну практику відділення ендокринної гінекології з науковою групою вивчення сучасних технологій репродуктивної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН (м. Київ), ДНП «Національного інституту раку» України, Державна наукова установа «Центр іноваційних медичних технологій Національної академії наук України» (м. Київ), КНП «Київський міський пологовий будинок №1» Київської міської ради, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9» Київської міської ради, КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради, ТОВ «Небозвід» (м. Харків), КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради, КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради, КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» Тернопільської міської ради, КНП «Житомирський обласний онкологічний диспансер» Житомирської обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обраний напрямок досліджень, виконаний аналіз джерел, клінічне, інструментальне обстеження та ведення хворих. Самостійно проводилося накопичення, вкопіювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнток. Розроблена, застосована та впроваджена система діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви, оцінена її ефективність. Самостійно

проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. У роботах, виконаних у співавторстві, здобувачу належали вибір напрямку досліджень, виконання клініко-лабораторного та інструментального обстеження жінок, збір даних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертантка не використовувала результати та ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були докладені на наступних науково-практичних форумах: Пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); УАССР-сертифікований одноденний науково-практичний інтенсив «Від вульварних дерматозів до неоплазії. Суперечливі питання діагностики та лікування» (Київ, 2019); IV Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія» (Київ, 2020); Республіканська науково-практична конференція, присвячена 60-річчю кафедри онкології БелМАПО «Науково-практичні аспекти сучасної онкології», (Лісний, Білорусь, 2020); Науково-практична конференція «Актуальні питання застосування лазерів у медицині – 2020» (Черкаси, 2020); Науково-практичний семінар з онлайн трансляцією в режимі реального часу «Особливі ситуації в кольпоскопії «Метаплазія, репарація, атрофія, запалення»» (Київ, 2021); Науково-практичний семінар «Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз. Сучасний погляд на проблему. Практичні аспекти лікування» (Київ, 2021); Науково-практичний семінар з онлайн трансляцією в режимі реального часу «ВПЛ-асоційовані захворювання шийки матки та вульви. Розбір клінічних випадків» (Київ, 2021); Фахова міжнародна школа «Кольпоскопія на менеджмент вульвовагінальної патології» (Київ, 2022); Одноденний фаховий семінар «GYN iSCHOOL: менопаузальні порушення та здоров'я жінки» (Київ, 2022); Фахова школа «Кольпоскопія та менеджмент вульвовагінальної патології. Інфекційний контроль» (Львів, 2023); Вебінар HealthHUB «Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія від консенсусних висновків до узгодженої дії» (Київ, 2023); Семінар «Калейдоскоп жіночого здоров'я з гінекологом-ендокринологом. Аспекти гіперандрогеній» (Київ, 2023); Вебінар HealthHUB «Від аномальних вагінальних виділень до цервікальної патології: алгоритми обстеження та тактика ведення пацієток в умовах сьогодення» (Київ, 2023); Вебінар HealthHUB «Лікування вульво-вагінальної атрофії: мінімум, максимум, оптимум. Обираємо з думкою» (Київ, 2023); Майстер-клас «Життя без паузи. Актуальні питання під час гормональних змін» (Київ, 2023); Науково-практична конференція «Сучасні підходи до профілактики та ведення пацієнтів з передраковою патологією шийки матки» (Київ, 2023); III, V, V, VII, VIII Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія» (Київ, 2019, 2021, 2022, 2023, 2024).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 28 робіт, з яких: 25 статей (19 – у фахових виданнях України, з яких 3 – SCOPUS, 1 – Web of Science; 6 – в закордонних фахових виданнях, у тому числі 1 – SCOPUS, 5 – статті у виданнях країн ЄС), 2 тези, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 419 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 309 сторінок) й складається з анотацій, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 408 бібліографічних описів (26 – кирилицею, 382 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 43 таблицями, 75 рисунками, які займають 10 цілих сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. *На першому етапі* проведено комплексне обстеження 638 пацієток групи А у віці від 25 до 70 років з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви та 60 здорових жінок контрольної групи КГ. *На другому етапі* сформовані групи відповідно встановленим нозологічним одиницям захворювань вульви, підтвердженим при необхідності гістологічно: група Г1 (n=115) – жінки з дерматозами вульви, група Г2 (n=14) – жінки з конділоматозом вульви, група Г3 (n=130) – жінки з LS, група Г4 (n=87) – жінки з VHSIL, група Г5 (n=154) – жінки з dVIN, група Г6 (n=36) – жінки з VPD, група Г7 (n=24) – жінки з меланоцитарним невусом, група Г8 (n=32) – жінки з меланомою *in situ*, група Г9 (n=20) – жінки зі злоякісною меланомою, група Г10 (n=26) – жінки з VSCC. Контрольну групу КГ склали 60 здорових жінок без уражень вульви, з яких 30 жінок контрольної групи КГ1 були у віці до 50 років, і 30 осіб контрольної групи КГ2 ≥ 50 років. Проведений ретроспективний аналіз скарг, вікових, клінічних, анамнестичних, вульвоскопічних, дермоскопічних особливостей визначених передпухлинних / пухлинних уражень вульви.

На третьому етапі проведено поглиблено обстеження жінок з передпухлинними ураженнями вульви (n=309): гормональний статус, сексуальна поведінка та активність, якість життя, оцінка вагінальної, вульварної та кишкової мікробіоти, інфікування ВПЛ, гістологічне та ІГХ дослідження біоптатів та видалених уражень вульви. У групах з VHSIL, з dVIN, з меланомою *in situ* зустрічалися жінки у пременопаузальному та постменопаузальному віці, тому для співставлення гормональних даних у цих групах були виділені підгрупи а і б відповідно віку: підгрупи Г4а, Г5а і Г8а – молодше 50 років, підгрупи Г4б, Г5б і Г8б – 50 років і старше.

На четвертому етапі проведено лікування і оцінена ефективність застосування сучасних неінвазивних методик ФДТ та комбінованих методик лікування передпухлинних уражень вульви порівняно з традиційними. Проліковано 277 жінок з передпухлинними ураженнями вульви та сформовано дві групи: основна група ОГ (n=207), де лікування проводилося за запропонованими методиками – ФДТ з хлорином Е6, комбіновані методи лікування – висічення+ФДТ з АЛК або висічення+5%-вий крем іміквімод; група порівняння ГП (n=70), де лікування проводилося за традиційними методиками – 5%-вий крем іміквімод, ФДТ з АЛК, висічення або часткова/повна вульвектомія. ОГ і ГП були однорідними за розподілом нозологій передпухлинних захворювань вульви. Усім жінкам з меланомою вульви *in situ* (n=32) висічення ураженої ділянки вульви проводилося

відразу в межах здорових тканин в умовах операційної, після чого пацієнти були скеровані до фахівця з даної патології, тому ці жінки не ввійшли в порівняльне дослідження методів лікування передпухлинних захворювань вульви (рис. 1).

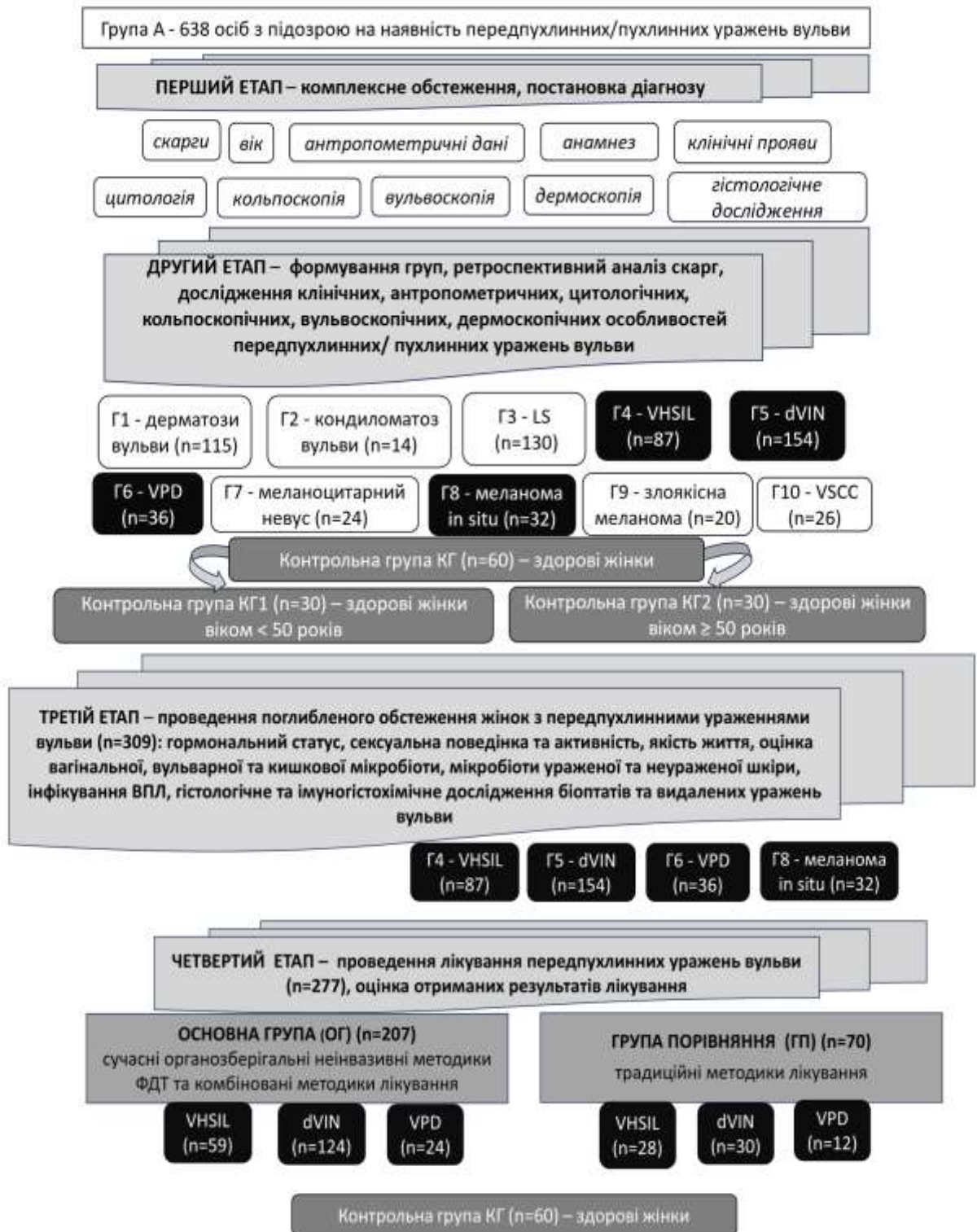


Рис. 1. Дизайн проведеного дослідження.

При зверненні до лікаря у пацієток збирали скарги, оцінювали показники менструальної, сексуальної, репродуктивної функції, соматичний, сімейний та інфектологічний анамнез, проводили загальні клінічні, біохімічні та функціональні обстеження.

Імунохімічним методом визначали у сироватці крові рівні естрадіолу (Е2), прогестерону (Р4), вільного тестостерону (Тв), фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), антимюлерова гормону (АМГ), інсуліну імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Тиреоїдний профіль оцінювали за вмістом тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (Т3), вільного тироксину (Т4), антитіл до тиреопероксидази (АТПО) на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі Maglumi X8 (DiaSystem Scandinavia AB, Швеція).

Усім пацієнтам проводилося трансвагінальне УЗД органів малого тазу з використанням універсальних ультразвукових апаратів преміального класу TOSHIBA Nemio XG та Aloka Arietta 850, FUJIFILM.

Проводилось гінекологічне обстеження за стандартною методикою з оглядом шийки матки та піхви в дзеркалах та бімануальним дослідженням. Усім пацієнткам проводили візуальний огляд вульви з ділянками, що прилягають до неї. У подальшому здійснювалися проста та розширена кольпоскопія, вагіноскопія, проста та розширена вульвоскопія та дермоскопія з використанням засобу для мобільної цифрової дермоскопії Handyscope – (FotoFinder, Німеччина),

У пацієнок з больовим синдромом в області вульви оцінювали локалізацію й ступінь вираженості болю в балах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Як 0 балів пацієнтки оцінювали повну відсутність болю, 1-3 бали – слабкий біль, 4-6 балів – помірний, 7-8 балів – сильний, 9-10 балів – нестерпний. Використовували тест з ватною паличкою (Q-tip-test), за допомогою якої здійснювали слабе надавлювання на різні області вульви.

Пацієнткам було проведено цитологічне дослідження вульви одним із чотирьох методів забору матеріалу: прямий мазок-відбиток, прямий мазок-відбиток з попередньою обробкою вульви фізіологічним розчином, непрямий метод отримання мазка та рідинна цитологія.

Проводилося комплексне генотипування ДНК ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу для визначення 19 генотипів ВПЛ ВКР та 9 генотипів ВПЛ низького канцерогенного ризику (НКР).

Для оцінки вагінальної мікробіоти проводили молекулярно-біологічне дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори за допомогою комплексної кількісної ПЛР в режимі реального часу з використанням тест-систем Фемофлор-16, що включало оцінку загальної бактеріальної маси (ЗБМ), лактобактерій (ЛБ), визначення широкого спектру клінічно значимих умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), в тому числі мікоплазм і уреоплазм, а також грибів роду *Candida*. Для бактеріологічного дослідження вульварної мікробіоти були зібрані зразки з уражених і неуражених ділянок вульви, а також здорової шкіри вульви жінок контрольної групи. Стан кишкової мікробіоти оцінювали за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. Кількісний облік вирощених мікроорганізмів проводили з розрахунку на 1 г фекалій з урахуванням дози посівного матеріалу та ступеня його розведення.

Морфологічні дослідження проводилося на матеріалі біопсій та видалених уражень вульви. Зрізи забарвлювали Н&Е і проводили світлову мікроскопію на малому, середньому та великому збільшенні. ІГХ-дослідження виконували за інструкціями фірм-виробників з мишачими моноклональними антитілами (МАТ) до p16 (Clone Mob575-01, Німеччина), до Ki-67 (Antigen Clone MIB-1, Dako IR-626, Данія) та до p53 (Protein Clone DO-7, Dako IS-616, Данія), до GATA3 (Clone L50-823, prediluted, Biocare, Concord, CA 94520), до цитокератину 7 (СК 7) (Clone OV-TL 12/30, Agilent, Санта-Клара, Каліфорнія, США), до СК 17 (Clone KDX1 URO17, KDX Diagnostics, Сан-Хосе, Каліфорнія, США), МАТ до SOX10 (Clone SP267, Cell Marque, Каліфорнія, США), МАТ до HMB45 (Clone HMB-45, Biorbyt, США), до Melan-A (Clone anti-MART-1/melan A (A103), Roche Diagnostics, Швейцарія), поліклональні антитіла (ПАТ) до S-100 (Clone 4C4.9, Bio SB, США). Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі OLYMPUS BX 46 (Японія) з камерою і програмним забезпеченням CellSens (Німеччина) за стандартизованих умов.

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції програмного пакету Excel 2019. Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичних пакетів програми Statistica 13.0 (Dell StatSoft, США). При визначенні ставлення шансів (СШ) розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ), отримані дані представляли як СШ [95% ДІ].

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні на першому етапі роботи комплексного обстеження 638 пацієток групи А встановлено, що пацієтки з підозрою на передпухлинні та пухлинні захворювання вульви мали схожі скарги, антропометричні дані, менструальний, репродуктивний, інфекційний, соматичний і оперативний анамнез. 98,59% обстежених пред'являли скарги на сухість (86,58%), свербіж (84,17%), печіння (51,88%) в області вульви диспареунію (47,96%), вульводинію (17,55%) жінок. На сухість в області вульви скаржилися усі пацієтки з дерматозами вульви, з LS, VPD, на свербіж – найбільша чисельність осіб – з дерматозами вульви, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*, злоякісною меланомою. Скарги на печіння найчастіше пред'являли жінки з конділоматозом вульви, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*; на вульводинію – з дерматозами вульви, dVIN і VPD; на диспареунію – з VHSIL, конділоматозом вульви, дерматозами і dVIN. Вульводинія зареєстрована у хворих на дерматози вульви, LS, dVIN, на VPD і VSCC.

Переважаючою локалізацією уражень LS у жінок була зона зовнішніх статевих органів: великі та малі статеві губи, зона клітора, задньої спайки з переходом на зону анусу; при цьому утворювався специфічний контур, що нагадував фігуру "вісімки". Для клінічної картини аногенітального LS були характерні дрібні, чітко контуровані вогнища – плямисті, папульозні, бляшкові. Забарвлення ураженої шкіри було білуватим, з перламутровим або лівідним відтінком. Елементи висипів могли бути розсіяними або згрупованими.

Клінічна картина при VHSIL була дуже різноманітна. При огляді вогнища ураження були зазвичай мультифокальними, розрізнялися по локалізації на вульві, за кількістю, розмірами, формою, кольором та товщиною поразок, нерідко

локалізувалися на малих статевих губах. У 22,99% жінок з VHSIL у процес була залучена верхня третина вульви, у 19,54% – середня третина, у 45,98% – нижня третина, а у 11,49% осіб спостерігали ураження, які об'єднували різні третини вульви. Ураження були представлені макулами у, вузликами, папулами, бляшками, виразками. У 31,03% пацієнток зустрічався червонуватий колір уражень, у 64,37% – білуватий. Гіперпегментація спостерігалася у 36,78 % випадках.

dVIN часто розвивався на тлі LS та/або хронічних вульвовагінітів, інших дерматозів вульви. Порівняно з VHSIL, dVIN мав тенденцію до монофокального вогнища ураження і викликав менш великі ураження слизової та шкіри вульви. dVIN міг виявлятися у вигляді осередкових сіро-білих знебарвлених плям з шорсткою поверхнею, нечітко виражених товстих білих бляшок або піднятих вузлуватих «наростів», які часто приймалися за глибоку лейкоплакію вульви.

Клінічна картина VPD зазвичай складалася з еритематозних або схожих на екзему хронічних уражень шкіри, зона ураження вульви була зазвичай гіперемована, мала різкі межі, потовщена, з фокусами виразок та ущільнень. Часто потовщена гладка шкіра вульви нагадувала лейкоплакію. Нерідко гіперемовані області були вкриті білим нальотом – ефект «цукрової глазури».

Найбільш поширеними ділянками меланоми *in situ* були кліторальна область та великі статеві губи, потім малі статеві губи та периуретральна область, проте часта багатовогнищева природа уражень ускладнювала ідентифікацію однієї конкретної ділянки.

За анатомічною локалізацією хворі на VSCC розподілилися наступним чином: найчастіше пухлина вульви локалізувалася в області великих статевих губ, малих статевих губ, клітора, рідше – в області великих та малих статевих губ, задньої спайки. За формою зростання у більшості випадків пухлини були екзофітними – у 66,67% хворих, у вигляді виразкового ураження – у 9,52%, ендофітними – у 4,76%, змішаними – у 19,05%.

Аналіз вікового розподілу обстежених пацієнток показав, що середній вік жінок з дерматозами, конділоматозом вульви і VHSIL був менше за 50 років, тоді як у осіб зі LS, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, меланою *in situ*, зляккісною меланою, VSCC перевищував 50 років. Відповідно у групах з дерматозами, з конділоматозом вульви і з VHSIL переважали жінки віком ≤ 50 років, а в групах з LS, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, зляккісною меланою, VSCC – > 50 років.

Найбільший індекс маси тіла мали пацієнтки з LS ((25,14 \pm 0,40) кг/м²), VHSIL ((25,55 \pm 0,38) кг/м²), меланоцитарним невусом ((25,50 \pm 0,88) кг/м²) і dVIN ((24,14 \pm 0,17) кг/м²).

Аналіз менструальної функції виявив, що найбільший вік менархе спостерігався у групі з LS ((13,25 \pm 0,11) років) і у групі з VHSIL ((13,22 \pm 0,13) років), найменший – у групі з dVIN ((12,42 \pm 0,06) років) і з дерматозами вульви ((12,64 \pm 0,11) років); середня тривалість менструації була найдовшою у групі з VPD ((5,89 \pm 0,23) днів) і з VHSIL ((5,70 \pm 0,17) днів), найкоротшою – у групі з меланою *in situ* ((5,00 \pm 0,22) днів) і з конділоматозом вульви ((5,07 \pm 0,40) днів); найбільша середня тривалість МЦ відрізняла пацієнток з LS ((26,52 \pm 0,31) днів), з VHSIL ((26,41 \pm 0,38) днів), а найменша – осіб з VSCC ((24,69 \pm 0,89) днів) і з меланою *in*

situ ((25,25±0,67) днів). Найчастіше болісні менструації зустрічалися у жінок з VHSIL (17,24 %), скудні – у осіб з меланоцитарним невусом (25,00 %), помірні – з кондиломатозом (64,29 %), рясні – з меланою *in situ* (50,00 %).

Початок статевого життя у пацієток групи А склав (17,49±0,08) років, у КГ – 17,43±0,28 ($p>0,05$), середня кількість статевих партнерів відповідно – (3,89±0,08) проти (1,28±0,08) ($p<0,01$). Контрацепцію серед осіб групи А використовували 83,05% жінок проти 100% в КГ. Найраніше статеве життя почали жінки з кондиломатозом вульви ((16,86±0,52) років), найбільша кількість статевих партнерів зареєстрована у групі з VHSIL (6,10±0,26). Рідше за всіх використовували контрацепцію жінки з VSCC (42,86%), тоді як 100% пацієток використовували контрацепцію у групах з LS та VPD. Найчастіше жінки усіх груп використовували ВМС і перерваний статевий акт.

96,24% жінок групи А проти 98,31% у КГ раніше народжували ($p>0,05$), середня кількість пологів в анамнезі склала відповідно (1,68±0,04) проти (1,90±0,09) ($p>0,05$). Найчастіше народжували жінки з VPD, меланоцитарним невусом, злоякісною меланою, VSCC, а найбільша середня кількість пологів зареєстрована в анамнезі пацієток зі злоякісною меланою (2,80±0,35) і VSCC (2,00±0,20).

7,99% обстежених жінок групи А серед гінекологічних захворювань в анамнезі відмічали доброякісні захворювання яєчників, 40,44% – лейоміому матки, 13,48% – аденоміоз, 27,43% – опущення стінок піхви, 28,21% – дисплазію шийки матки. У групах з VHSIL, dVIN, VPD, меланою *in situ* жінки частіше хворіли на лейоміому і аденоміоз, ніж у групах з дерматозами і кондиломатозом вульви, з LS. У осіб з дерматозами і кондиломатозом вульви, з LS, VHSIL, VSCC спостерігали частіше дисплазію шийки, ніж у групах з dVIN, VPD, меланомними ураженнями вульви.

Урогенітальні інфекції, викликані як УПМ, так і облігатними патогенами, можуть слугувати фоном для різних фонових, передпухлинних та пухлинних захворювань вульви. Жінки групи А у 23,04% випадках вказували на раніше перенесений бактеріальний вагіноз, у 15,36% – на вульвовагінальний кандидоз, у 22,10% – на аеробний вагініт, у 6,90% – на хламідіоз, у 5,33% – на трихомоніаз, у 11,44% – на уреоплазмоз, у 3,29% – на ВПЛ. Жінок з VHSIL від пацієток з dVIN відрізняла більша частота в анамнезі бактеріального вагінозу, вульвовагінального кандидозу, аеробного вагініту, хламідіозу, трихомоніазу та уреоплазмозу. Для 100% пацієток з VPD і 25,00% осіб з меланою *in situ* була характерною наявність аеробного вагініту. Кількість жінок з інфікуванням ВПЛ серед осіб групи А склала в анамнезі, зі слів пацієток, 27,65% випадків. Серед інфікованих ВПЛ жінок ВПЛ ВКР був зареєстрований у 24,64% випадках, ВПЛ НКР – у 5,21%. ВПЛ-інфіковані були 100% жінок з кондиломатозом вульви 73,56%, 26,92% хворих на VSCC.

Серед коморбідної екстрагенітальної патології у хворих групи А захворювання шлунково-кишкового тракту реєстрували у 34,28% жінок, дихальної системи – у 13,27%, серцево-судинної – у 37,76 %, сечовидільної – у 19,12%, опорно-рухового апарату – у 18,96%, ендокринної системи – у 26,58%. Найбільшу частоту захворюваності шлунково-кишкового тракту відмічали серед жінок з LS (43,85%) та dVIN (45,45%), серцево-судинної системи – серед осіб зі злоякісною

меланомою (100%), з VSCC (85,71%), меланоцитарним невусом 1 (62,50%) і VPD (55,56%). Пацієток з dVIN від жінок з VHSIL відрізняла у 2,64 раза більша захворюваність органів шлунково-кишкового тракту (45,45% проти 17,24%, СШ 4,000 [2,1084-7,5887]), у 5,51 раза – серцево-судинної системи (50,65% проти 9,20%, СШ 10,1349 [4,5865-22,3951]), у 13,94 раза – ендокринної системи (32,47% проти 2,22%, СШ 20,4327 [4,8307-86,4249]). Захворювання ендокринної системи найчастіше зустрічалися у хворих на LS (48,46%), dVIN (32,47%), VSCC (38,10%) і VPD (33,33%), в основному були представлені захворюваннями щитоподібної залози: автоімунним тиреоїдитом (відповідно 48,46%, 42,21%, 61,90%, 8,33%), гіпотиреозом (34,62%, 36,36%, 42,86%, 13,89%, гіпотиреозом у сполученні з автоімунним тиреоїдитом (26,92%, 30,52%, 33,33%, 11,11%), вузловим зобом (16,15%, 18,83%, 28,57%, 5,56%), гіпертиреозом (0,77%, 1,95%, 0,00%, 0,00%).

Спектр проведених в анамнезі оперативних втручань серед обстежених групи А включав резекцію яєчників у 13,79% випадках, у 5,49% – аднексектомію, у 4,23% – тубектомію, у 17,08% – кесарів розтин, у 8,46% – холецистектомію, у 18,97% – апендектомію, у 12,07% – тонзилектомію. У пацієток з дерматозами вульви частіше виконувалася в анамнезі резекція яєчників, аднексектомія, апендектомія і тонзилектомія, ніж у жінок з VHSIL і dVIN. Кожна четверта-п'ята жінка з VPD, з меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*, злоякісною меланомою, VSCC була 3-6 раз прооперована з того чи іншого приводу.

Проведено поглиблене обстеження жінок з передпухлинними ураженнями вульви. Аналіз експресії гіпофізарних гормонів у підгрупах жінок < 50 років показав відсутність різниці між сироватковими рівнями ЛГ і ФСГ, тоді як середній базальний рівень ПРЛ був найбільшим у підгрупі з dVIN – (24,44±1,55) нг/мл проти (17,16±0,55) нг/мл у підгрупі з VHSIL ($p<0,01$), (17,25±1,63) нг/мл у підгрупі з меланомою *in situ* ($p<0,01$) і (16,70±0,63) нг/мл у групі КГ1 ($p<0,01$). Серед жінок віком ≥ 50 років найбільші рівні ЛГ і ПРЛ спостерігали у осіб з меланомою *in situ* – відповідно (36,90±2,09) мМО/мл, (74,67±4,06) мМО/мл, (9,85±2,03) нг/мл, тоді як коефіцієнт ЛГ/ФСГ був найбільшим у пацієток з VHSIL (0,53±0,03). Підгрупи постменопаузальних жінок групи А мали статистично значимо вищі сироваткові рівні ФСГ і ПРЛ, нижчий коефіцієнт ЛГ/ФСГ, ніж жінки групи КГ2.

У підгрупах осіб молодше 50 років найвищі середні рівні E2 реєстрували у жінок з меланомою *in situ* ((104,61±10,22) пг/мл), Tв та індексу Tв – у пацієток з dVIN ((3,20±0,10) пг/мл і (8,25±0,24)% відповідно). Рівні E2 перевищували аналогічний показник КГ1 у осіб з меланомою *in situ*, Tв і індексу Tв – у пацієток з dVIN. У жінок віком ≥ 50 років найвищі рівні E2 були у жінок з меланомою *in situ* ((30,71±1,90) пг/мл), Tв та індексу Tв – у пацієток з dVIN ((1,58±0,05) пг/мл і (3,77±0,10)% відповідно). Рівні E2 у пацієток віком ≥ 50 років перевищували аналогічні показники КГ2 у осіб з меланомою *in situ*, а Tв і АМГ – у жінок з dVIN. Рівні Tв у групі Г8 були нижчими за такі у групі КГ2 – (1,08±0,09) пг/мл проти (1,32±0,04) пг/мл ($p<0,01$). Не виявлено статистичної різниці між рівнями сироваткового P4, АМГ, 25(OH)D у підгрупах жінок молодше 50 років та 50 років і старше.

Аналіз захворювань щитоподібної залози виявив їх найбільш питому вагу серед осіб з dVIN та меланомою *in situ* як у підгрупах жінок < 50, так і ≥ 50 років.

Серед жінок < 50 років найбільші показники ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – (2,68±0,30) мМО/мл і (196,39±76,48) МО/мл. У групі ≥ 50 років також найбільші рівні ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – (2,23±0,09) мМО/мл і (123,46±16,07) МО/мл. Вірогідно перевищували показники КГ2 серед жінок ≥ 50 років рівні ТТГ у підгрупах з dVIN, VPD і меланомою *in situ*, АТПО – у підгрупах з dVIN і меланомою *in situ*.

Аналіз показників вуглеводного обміну встановив, що індекс НОМА був найбільшим серед жінок пременопаузального віку у групі з dVIN (2,87±0,30), а серед жінок постменопаузального віку – у групі з VPD (3,60±0,27). Явища інсулінорезистентності спостерігали у підгрупі Г4а у 25,00% осіб, у Г5а – у 53,33%, у Г8а – у 37,50% тоді як у підгрупі Г4б у 46,67% обстежених, Г5б – у 61,87%, Г6 – у 72,22%, Г8б – у 68,75%.

Проаналізовані особливості статевого життя пацієток з VIN. Вік початку статевого життя у жінок з VPD був вірогідно більшим порівняно з таким у групах Г4, Г5, Г8, КГ2 – (21,00±0,47) років. Середня кількість статевих партнерів у пацієток з VHSIL (6,10±0,26) перевищувала таку у жінок з dVIN (3,71±0,15) у 1,64 раза (p<0,01), з VPD (2,56±0,70) – у 2,38 раза (p<0,01), з меланомою *in situ* (3,80±0,62) – у 1,61 раза (p<0,01), КГ1 (1,20±0,09) – у 5,08 раза (p<0,01). Середня кількість статевих партнерів у пацієток з dVIN була більшою, ніж у жінок з VPD у 1,45 раза (p<0,01), КГ2 (1,37±0,12) – у 2,71 раза (p<0,01) і не відрізнялася з аналогічним показником у групі з меланомою *in situ*. За сімейним станом групи жінок з VIN і контролю були гомогенними.

Жінки груп Г4, Г5, Г6, КГ1 найчастіше використовували ВМС, Г8 – перерваний статевий акт, КГ2 – бар'єрні методи. Пацієтки з VHSIL порівняно з жінками КГ1 рідше в 2,14 раза (СШ 0,3193 [0,1325-0,7693]) використовували бар'єрні методи контрацепції. Пацієтки з dVIN порівняно з жінками КГ2 рідше у 1,76 раза застосовували перерваний статевий акт (СШ 0,4284 [0,1906-0,9627]) і в 3,27 раза (СШ 0,1626 [0,0707-0,3740]) – бар'єрні методи контрацепції, проте у 1,95 раза частіше використовували ВМС (СШ 4,3182 [1,9004-9,8120]). Різниця в контрацептивній поведінці між групами Г4 і Г5 була тільки пов'язана з використанням КОК: обстежені жінки з VHSIL їх не використовували, тоді як особи з dVIN користувалися КОК у 4,55% випадків (p<0,04). Обстежені жінки з VPD з метою контрацепції порівняно з жінками КГ2 рідше використовували випадках перерваний статевий акт у 2,60 раза (СШ 0,2615 [0,0840-0,8143]), бар'єрні методи у 2,92 раза (СШ 0,1846 [0,0616-0,5527]), частіше у 2,72 раза використовували ВМС (100% проти 36,67%, p<0,01). Жінки з меланомою *in situ* порівняно з жінками групи КГ рідше використовували бір'єрні методи у 2,07 раза (СШ 0,3118 [0,1210-0,8038]) і ВМС у 4,17 раза (СШ 0,1429 [0,0446-0,4573]), порівняно з жінками з VHSIL частіше застосовували КОК (p<0,01) і у 5,24 раза рідше ВМС (СШ 0,0752 [0,0241-0,2344]); порівняно з пацієтками з VPD – у 2,44 раза рідше використовували перерваний статевий акт (СШ 3,4211 [1,1105-10,5394]), у 8,00 раза – ВМС (p<0,01) і порівняно з особами з dVIN у 5,71 раза рідше ВМС – (СШ 0,0571 [0,0189-0,1724]).

Досліджувані групи були однорідними за репродуктивними показниками. Статистично вірогідні відмінності спостерігали лише за питомою вагою жінок зі штучними абортами у групах з VHSIL і dVIN (СШ 2,5227 [1,4580-4,3650]).

Частота, тип, якість поточної статевої активності та частота оргазму у досліджуваних групах з dVIN представлені у табл.1.

Таблиця 1

Характер сексуальної активності

Характеристики	Групи					
	Г4, n=87	Г5, n=154	Г6, n=36	Г8, n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
Частота статевої активності						
Ніколи на даний час	1(1,15) 5,6,8	45(29,22) 4	8(22,22) 4	4(12,50) 4	0(0,00)	4(13,33)
Менше, ніж раз на тиждень	17(19,54) 5,6,8,к1	87(56,49) 4,к2	28(77,78) 4,к2	12(37,50) 4	1(3,33)	11(36,67)
Принаймні раз на тиждень	67(77,01) 5,6,к1	19(12,34) 4,6,8,к2	0(0,00) 4,5,8,к2	16(50,00) 5,6	29(96,67)	14(46,67)
Не вказано	2(2,30)	3(1,95)	0(0,00)	0(0,00)	1(3,33)	1(3,33)
Тип поточної сексуальної активності						
Вагінальний секс	74(85,06) 5,6,к1	88(57,14) 4,8,к2	20(55,56) 4,8,к2	28(87,50) 5,6	30(100)	24(80,00)
Оральний секс	10(11,49)	18(11,69)	8(22,22)	4(12,50)	4(13,33)	7(23,33)
Анальний секс	9(10,34)	14(9,09)	8(22,22)	4(12,50)	2(6,67)	2(6,67)
Мастурбація	27(31,03) 6	39(25,32) 6	0(0,00) 4,5,8	4(12,50) 6,к2	8(26,67)	5(16,67)
Інструменти для оргазму	5(5,75)	12(7,79)	4(11,11)	0(0,00)	4(13,33)	3(10,00)
Якість поточної сексуальної активності						
Ніколи/ рідко задоволена	19(21,84) 5,6,8,к1	65(42,21) 4,6,к2	32(88,89) 4,5,8,к2	16(50,00) 4,6,к2	1(3,33)	3(10,00)
Іноді/ загалом задоволена	65(74,71) 5,6,к1	86(55,84) 4,6,к2	0(0,00) 4,5,8,к2	16(50,00) 6	28(93,33)	22(73,33)
Не вказано	4(4,60)	3(1,95)	41(11,11)	0(0,00)	1(3,33)	5(16,67)
Частота оргазму на момент обстеження						
Ніколи / нечасто	19(21,84) 5,6	59(38,31) 4,к2	20(55,56) 4,8,к2	8(25,00) 6	2(6,67)	4(13,33)
Іноді	24(27,59) 8	49(31,82)	8(22,22)	16(50,00) 4	5(16,67)	8(26,67)
Завжди	42(48,28) 5,6,8,к1	43(27,92) 4,6,к2	4(11,11) 4,5	0(0,00) 4,к2	21(70,00)	14(46,67)
Не вказано	3(3,45)	3(1,95) ^{к2}	4(11,11)	0(0,00)	2(6,67)	4(13,33)

Примітка. к1, к2, 4, 5, 6, 8 – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8 (p<0,05).

На незацікавленість у сексі вказували 20,69% жінок з VHSIL (СШ₄₋₅ 0,5269 [0,2840-0,9773]; p₄₋₆>0,05; p₄₋₈>0,05; p_{4-к1}>0,05); 33,12% осіб з dVIN (p₅₋₆>0,05; СШ₅₋

$\geq 3,4660$ [1,1536-10,4136]; CSH_{5-k2} 0,4427 [0,1991-0,9844]); 33,33% пацієнок з VPD ($p_{6-8}>0,05$; $p_{6-k2}>0,05$); 12,50% хворих на меланому *in situ* ($p_{8-kt}<0,01$); 6,67% жінок групи КГ1 і 20,00% осіб групи КГ2.

Найбільш часто оцінювали для себе вагінальну сексуальну активність як важливу функцію, очікувано, жінки групи з VHSIL – 70,11% проти 50,65% осіб у групі з dVIN (CSH_{4-5} 2,2860 [1,3094-3,9910]) і 44,44% осіб у групі з VPD (CSH_{4-6} 2,9327 [1,3154-6,5387]). На момент дослідження вважали сексуальну активність неважливим компонентом життя 11,49% осіб з VHSIL (CSH_{4-5} 0,3701 [0,1747-0,7842]; CSH_{4-6} 0,2597 [0,0998-0,6758]; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-kt1}>0,05$); 25,97% пацієнок з dVIN ($p_{5-6}>0,05$; $p_{5-8}>0,05$; $p_{5-k2}>0,05$); 33,33% хворих на VPD ($p_{6-8}>0,05$; $p_{6-k2}>0,05$); 25,00% пацієнок з меланомою *in situ* ($p_{8-kt}>0,05$); лише 6,67% осіб групи КГ1 і 20,00% жінок групи КГ2.

При оцінці якості життя пацієнок з передпухлинними ураженнями вульви зареєстровано статистично вірогідне зниження усіх показників за шкалою опитувальника SF-36: фізичного функціонування – у групі Г4 з VHSIL у 1,40 раз, у Г5 з dVIN – у 1,41, у Г6 з VPD – у 1,47, у Г8 з меланомою *in situ* – у 1,40 раз; рольового фізичного функціонування – відповідно у 1,43 раз, у 1,46, у 1,51 і у 1,35 ($p<0,01$); інтенсивності болю – у 1,17, у 1,15, у 1,27 і у Г8 з меланомою *in situ* не відрізнялось від контрольних показників; загального здоров'я – у 1,44 раз, у 1,40, у 1,27, у 1,31; життєздатності – у 1,49 раз, у 1,58, у 1,80, у 1,83; соціального функціонування – у 1,36, у 1,44, у 1,50, у 1,34; рольового емоційного функціонування – у 1,69, у 1,69, у 1,62, у 1,68; психологічного здоров'я – у 1,40, у 1,39, у 1,47 і у 1,48 раз.

Вважається, що цитологічний метод дослідження є менш надійним для діагностики уражень вульви, ніж для інтраепітеліальних неоплазій шийки матки та піхви (ESGO, ISSVD, ECSVD і EFC, 2022). Співставлені результати цитологічного та гістологічного дослідження біоптатів вульви від 235 пацієнок групи А. Найбільшу чутливість серед методик забору матеріалу для цитологічного дослідження наявності VSCC мав метод рідинної цитології (рис.2).

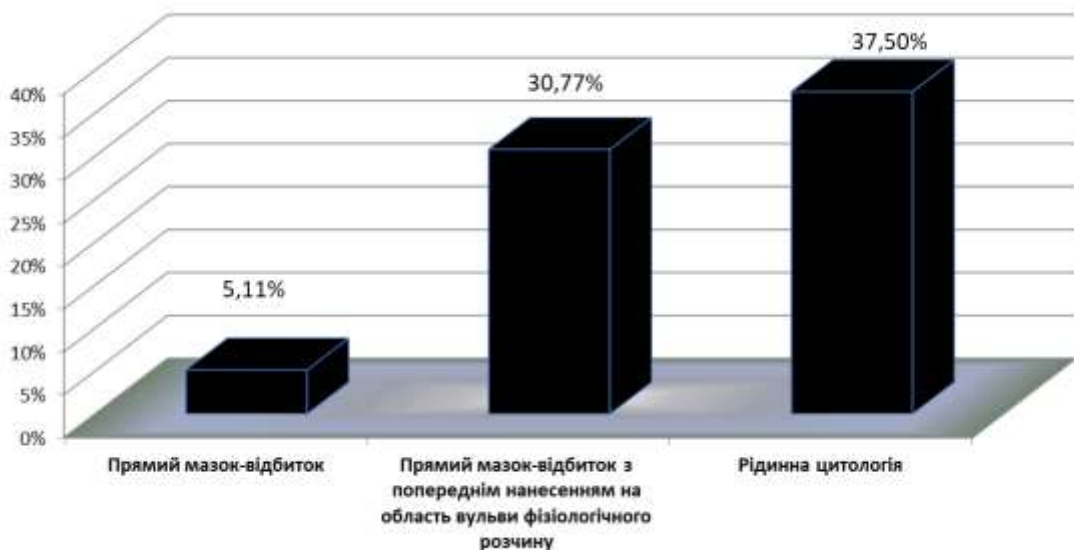


Рис. 2. Порівняння чутливості різних методик забору цитологічного матеріалу для діагностики VSCC.

Зішкріб з ураження вульви перед взяттям мазку-відбитку було проведено 2,13% пацієнткам, з яких у всіх відбулося провокування дерматозів, тому забір цитологічного матеріалу за цією методикою був припинений.

Найбільш чутливою при постановці діагнозу VSCC при різних методиках забору матеріалу для цитологічного дослідження була рідинна цитологія. Тому було набрано 156 жінок з клінічно вираженими ураженнями, підозрілими на LS, на VHSIL (підняті, добре обмежені та асиметричні екзофітні ураження, які варіювали від білих і кондиломатозних до пігментованих коричневих уражень), на dVIN (підняті білі бляшки, виразкові або еритематозні червоні ураження з тріщинами) або VSCC (виразкові ураження або тріщини). У 24 пацієток із 156 для контролю був взятий зішкріб для рідинної цитології клінічно нормальної шкіри вульви далеко від вогнища ураження шкіри. Загалом 34/156 зразка (21,79%) були неадекватними через недостатню клітинність і виключені з подальшого аналізу. Серед 122/156 (78,21%) цитологічних мазків, коли були отримані субоптимальні або достатні клітинні мазки, 84 були підтвердженими результатами гістологічного дослідження біоптатів як передпухлинні або пухлинні ураження: VHSIL (n=28), dVIN (n=14), VSCC (n=42) (табл. 2).

Таблиця 2

Співставлення результатів цитологічного та гістологічного дослідження при застосуванні рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D, n

Цитологічне заключення	Гістологічне заключення					
	VSCC	VHSIL	dVIN	LS	Нормальна шкіра	Усього
VHSIL	16	18	0	2	2	38
dVIN	24	0	10	0	0	34
Невизначений	2	10	2	12	2	28
Підозрілий на VIN або пухлинне ураження	0	0	2	14	6	22
Недостатня клітинність	2	4	0	14	14	34
Усього	44	32	14	42	24	156

Отже чутливість методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви при отриманні субоптимальних або достатніх клітинних мазків показало чутливість методики при VHSIL 64,29% (18/28), при dVIN – 71,43% (10/14) (СІШ 0,7200 [0,1787-2,9011]).

Наступним етапом даної роботи був ретроспективний аналіз ефективності використання методів вульвоскопії та дермоскопії в діагностиці передпухлинних уражень вульви, їх порівняння та співставлення із результатами гістологічного заключення. Кінцевою метою було виявити специфічні дермоскопічні характеристики, які дозволили б диференціювати різні форми VIN. Це дослідження включало 309 осіб основної групи з передпухлинними ураженнями вульви (87

жінок – з VHSIL (група Г4), 154 – з dVIN (група Г5), 36 – з VPD (група Г6), 32 – з меланомою *in situ* вульви (група Г8)), 156 пацієнток групи порівняння (130 пацієнток з LS вульви (група Г3) і 20 осіб з поверхневою інвазивною меланомою (група Г9) і 26 з VSCC (група Г10)).

LS у 34,62% випадках був представлений атрофічним варіантом перебігу, у 53,08% склерозуючим, у 12,31% – склероатрофічним. Під час проведення вульвоскопії в області вульви спостерігалися нечітко обмежена еритема і білуваті склерозовані бляшки, частіше на кліторі та внутрішньої поверхні великих статевих губ. Після обробки вульви розчином оцтової кислоти патологічний епітелій при LS забарвлювався в білий колір. При дермоскопії у жінок з LS візуалізували такі статистично значущі дермоскопічні ознаки, як білуваті безструктурні ділянки, які являли собою ознаку епідермальної атрофії або гіперкератозу, як правило, на ранніх стадіях ураження, а також кометоподібні отвори. Судини були представлені нерегулярними телеангіоектазіями, судинами у формі шпильки, пунктиру, як ознака розширення судин в атрофічному епідермісі на ранніх стадіях захворювання. Різнобарвна дифузна геморагічна ділянка візуалізувалися при бульозному LS. Характерною рисою були тонкі деревовидні судини, що свідчили за доброякісну патологію, на відміну від VSCC, де виявлялися грубі, точкові судини, присутні у верхніх відділах епітелію. Патологічні осередки чергувалися з нормальною шкірою. При гіперпегментованому LS спостерігали сіро-блакитні точки, представлені меланофагами у верхній частині дерми та перифолікулярних ділянках. Якщо в осередку ураження не було гіперкератозу, то візуалізувалася патологічна судинна мережа, для якої був характерний горизонтальний ріст судин, і груба нерівномірна мозаїка і / або пунктуація.

VHSIL у 87 пацієнток був представлений варіабельною вульвоскопічною та дермоскопічною картиною. Для поліпшення візуалізації змін слизової оболонки, викликаних ВПЛ, використовували тест з розведеною оцтовою кислотою, при цьому уражена тканина набувала білого кольору. Характерними ознаками VHSIL при вульвоскопії були папули та бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпигментація, множинні ділянки оцтовобілого епітелію, що виступають над поверхнею. У ряді випадків візуалізувалася атипія судин, для якої було характерним горизонтальне зростання судин та груба нерівномірна пунктуація та/або мозаїка. Вульвоскопія дозволяла встановити межі ураження, виявити вогнища, що не визначалися неозброєним оком. Також пацієнткам з VHSIL проводився тест Колінза. Всі ділянки епітелію з VHSIL, для яких була характерна висока ядерна активність, при пробі Колінза зберігали синє забарвлення. Синє забарвлення було характерно не тільки для атипичного епітелію, але й для часткового пошкодження цілісності епітелію, а також паракератозу.

Дермоскопічні характеристики VHSIL включали: нерівномірно розташовані в межах висипів ділянки рожевого, рожево-червоного, молочно-рожевого і білого відтінків, безструктурні непрозорі білі зони різних форм (клінічно відповідні гіперкератозні ділянки в межах висипів), компактні та некомпактні, хаотично розкидані множинні судини, частіше представлені точковими судинами та судинами за типом клубочків, рідше лінійними та лінійно-вигнутими структурами. Непігментований VHSIL проявлявся червоними або білими безпигментними

ураженнями, локалізованими на слизовій оболонці, які при дермоскопії мали атиповий судинний рисунок із змінним фоном від червоного до білого. Слід відмітити, що для більш виражених диспластичних змін були характерні білуваті дисхроматичні компактні ділянки, для менш виражених – некомпактні білуваті еритематозні дисхроматичні ураження. Пігментований варіант VHSIL характеризувався пігментним ураженням різної колірної гами від світло-коричневого до темно-коричневого кольору висипного елемента в перивагінальному ороговілому місці, на фоні якої при проведенні дермоскопії визначалися ділянки дифузної пігментації, що нагадують церебріформні структури, розподіл з відмежованими і напівпрозорими білуватими ділянками, зони з паралельно розташованими множинними точками коричневих відтінків, неоднорідним розподілом пігменту.

Клінічно ураження на вульві у 154 пацієток з dVIN мали вигляд гіперкератотичного розростання і лусочок, які були представлені матовими гомогенними структурними зонами білого кольору з хаотичним розташуванням і різними розмірами. Основними паттернами клінічних проявів dVIN були білі та тонкі рожево-червоні бляшки і червона глазурована пляма. Висипання було складно відрізнити від фонових змін, викликаних LS. При проведенні дермоскопії при dVIN визначалися множинні судини, найбільш часто представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих судинних структур, які рівномірно розподілені на рожевому або біло-рожевому тлі. Візуалізація dVIN не покращувалася при використанні тесту з оцтовою кислотою. Крім цієї ознаки, не було особливих дермоскопічних параметрів, які б дозволили провести диференційний діагноз між VHSIL і dVIN.

На основі порівняльного аналізу дермоскопічної картини LS, dVIN і VSCC запропоновано розглянути в якості прогностично несприятливих симптомів появу поліморфізму судин, переважання фонових ділянок білого кольору і виразки. Малігнізація і прогресія пухлини характеризувалася появою широкої різноманітності судин, в тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок.

Ураження при VPD як правило, були мультифокальними, здебільшого виникали на великих статевих губах і виглядали як чітко відмежовані плямисті еритематозні бляшки, що мають класичний малюнок «полуниці та вершків». При дермоскопії спостерігали молочно-червоні ділянки, судинні малюнки, поверхневі лусочки, виразки, пігментні структури, блискучі білі лінії та білі безструктурні ділянки. Звичайними судинними структурами були пунктирні судини та гломерулоїдні судини. Пігментний варіант VPD можна було прийняти за меланому через такі ознаки, як неправильні пігментовані кульки; біла, негативна пігментна сітка; безструктурні блакитно-сірі області.

У пацієток з VSCC крім безструктурних ділянок білого відтінку, в межах утворень при дермоскопії спостерігалися рожево-червоні зони, на тлі яких розташовувалися множинні точкові судини різного діаметру у вигляді точок і судин у вигляді клубочків. Чутливість різних оптичних методик при діагностиці VIN представлена на рис. 3.

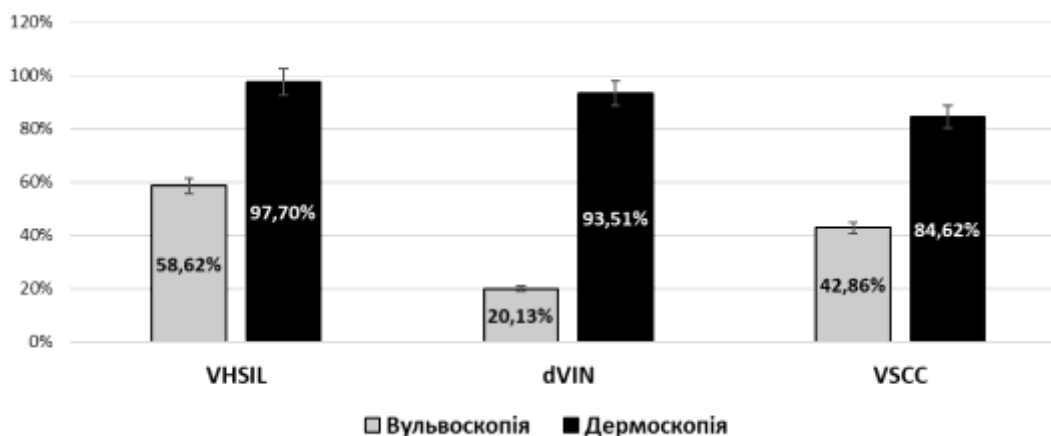


Рис. 3. Порівняння чутливості вульвоскопії та дермоскопії для діагностики VHSIL, dVIN і VSCC.

Меланома вульви *in situ* була представлена у вигляді плям, папул або вузликів нерівномірного забарвлення з асиметричними межами. У 12,50% випадків меланома *in situ* вульви була ахроматичною. При дермоскопії реєстрували асиметричні, нерівномірно пігментовані вогнища з нерівними межами. Ураження мали змінний вигляд та колір. Змінний вигляд включав бруківку, кулясту, кільцеподібну, сітчасту, однорідну, паралельну або змішану форму. Змінний колір був сірого, білого, блакитного, коричневого до чорного відтінків з безструктурними зонами, неправильними кульками або крапками.

Важливою є дермоскопічна диференційна діагностика меланоми *in situ* та тонких інвазивних меланом. У проведеному дослідженні інвазивна поверхнева злоякісна меланома при дермоскопії у жінок групи Г9 відрізнялася від меланоми *in situ* у осіб групи Г8 наявністю таких ознак, як три або більше кольорів (особливо червоний і блакитний), молочно-червоні зони, блакитно-біла вуаль, асиметрія по двох осях, поперчення.

Роль мікробіоти вульви в розвитку її передпухлинних захворювань мало досліджена, поодинокі роботи присвячені стану вагінального мікробіому у цій когорті жінок. Аналіз у проведеному дослідженні вмісту в піхві факультативних анаеробів показав, що мікробіота піхви пацієток з VHSIL відрізнялася від такої в контролі більшою питомою вагою *Enterobacteriaceae spp.* у 4,65 раза (СШ 6,3000 [1,3990-28,3594]), *Streptococcus spp.* – у 11,39 раза (СШ 17,7222 [2,3044-136,2954]), *Staphylococcus spp.* – 42,53% проти 0,00% випадків ($p < 0,01$). Не спостерігали вірогідної різниці між складом мікробіоти піхви обстежених з dVIN, з VPD, з меланоною *in situ* і контролем. У хворих на VSCC вірогідно частіше у 8,65 раза порівняно з контролем у вагінальній мікробіоті зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* (СШ 19,0909 [3,7331-97,6303]). У пацієток з VHSIL порівняно з особами з dVIN у піхві частіше зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 3,68 раза (СШ 4,8808 [2,3583-10,1013]); *Streptococcus spp.* – у 4,49 раза (СШ 6,6282 [3,2446-13,5406]); *Staphylococcus spp.* – у 4,68 раза (СШ 7,4000 [3,6935-14,8218]); порівняно з особами з VPD частіше реєструвалися у 2,79 раза тільки таксони *Enterobacteriaceae spp.* (СШ 3,6000 [1,1579-11,1930]); порівняно з жінками з меланоною *in situ* частіше у піхві відмічали *Streptococcus spp.* – у 3,03 раза (СШ

4,2778 [1,3768-13,2909]), *Staphylococcus spp.* – у 3,40 рази (СШ 5,1800 [1,6723-16,0451], $p < 0,01$); порівняно з пацієнтками з VSCC рідше відмічали таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 3,68 рази (СШ 0,3300 [0,1340-0,8124], У осіб з dVIN порівняно з хворими на VPD у піхві рідше зустрічалися таксони *Streptococcus spp.* – у 2,63 рази (СШ 0,3227 [0,1224-0,8509]); *Staphylococcus spp.* – у 3,67 рази (СШ 0,2000 [0,0826-0,4843]). Пацієнток з VPD відрізняла від жінок з меланомою *in situ* більш часта наявність у піхві *Staphylococcus spp.* у 3,67 рази (СШ 3,5000 [0,09967-12,2910]). Хворі на меланому *in situ* мали у вагінальній мікробіоті рідше таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 2,31 рази (СШ 0,2444 [0,0801-0,7462]).

Найбільший вміст і різноманіття облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті також реєструвалися у жінок з VHSIL, серед яких переважали представники *Prevotella spp.* (77,01%), *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (58,62%), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* (58,62%) і *Atopobium vaginae* (52,87%). У жінок з dVIN у вагінальній мікробіоті також переважали *Prevotella spp.* (86,36%), *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (47,40%), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* (47,40%) і *Atopobium vaginae* (42,86%). У осіб з VPD найчастіше реєструвалися таксони *Prevotella spp.* (66,67%). У кожної четвертої хворої на меланому *in situ* у піхві виявлялися *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* і *Prevotella spp.* Вагінальний мікробіом пацієнток з VSCC відрізняло менше різноманіття облигатних анаеробів, але у 69,23% осіб були виявлені *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.*, у 57,69% – *Prevotella spp.* і *Peptostreptococcus spp.* Відмінностями у спектрі вагінальних облигатних анаеробів у жінок з передпухлинними захворюваннями вульви була більша чисельність у хворих на VHSIL, ніж у хворих на dVIN таксонів *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* у 3,35 рази (СШ 3,9127 [1,6609-9,1273]), *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – у 9,09 рази (СШ 14,8235 [6,2101-35,3839]), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* – у 6,64 рази (СШ 9,6053 [4,1557-22,2011]) і *Peptostreptococcus spp.* – 35,63% проти 0,00%, $p < 0,01$.

У хворих на VSCC у вагінальній мікробіоті рідше, ніж у пацієнток з dVIN зустрічалися таксони *Prevotella spp.* (СШ 0,1822 [0,0760-0,4365]), *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* ($p < 0,01$), *Atopobium vaginae* ($p < 0,01$).

Кількість грибів роду *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* у вагінальній мікробіоті жінок з VHSIL перевищувала аналогічну у осіб з dVIN відповідно у 37,83 рази (СШ 11,6250 [4,8410-27,9161]), у 2,94 рази (СШ 3,9766 [2,0530-7,7028]) та у 1,71 рази (СШ 2,4300 [1,3047-4,5259]), $p < 0,01$).

Основні види бактерій, виявлені на шкірі без ураження та невраженій шкірі пацієнтів із VHSIL та dVIN вульви, були подібними до тих, що спостерігалися на здоровій шкірі вульви. Найчастіше це були бактеріальні роди, які включали *Prevotella spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Gardnerella spp.* Уражена шкіра пацієнтів із VHSIL показала збільшення таксонів з роду *Prevotella spp.*, *Fusobacteria spp.* та *Peptostreptococcus spp.* Уражена шкіра вульви пацієнтів із dVIN характеризувалася збагаченням таксонів з роду *Prevotella spp.*, *Fusobacteria spp.*, *Atopobium vaginae* та збідненням *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* порівняно з неуразеною шкірою.

Проведене вірусологічне обстеження жінок з передпухлинними ураженнями вульви виявило ВПЛ інфікування у 73,56% осіб з VHSIL ($p_{4-5}<0,01$, $p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,01$, $p_{4-10}<0,01$), у 4,55% пацієнток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 11,11% осіб з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 12,50% жінок з меланомою *in situ* ($p_{8-10}>0,05$), а також у 26,92% пацієнток з VSCC. У всіх жінок була наявність ВПЛ ВКР 16 генотипу. У всіх інфікованих ВПЛ жінок з передпухлинними ураженнями вульви виявлявся 16 генотип ВПЛ. Серед пацієнток з VHSIL реєструвався також генотипи ВПЛ ВКР 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 66, у жінок з dVIN – генотип 56, у осіб з VSCC – генотипи 18, 31, 33, 56, 59, 82. Інфікування ВПЛ НКР спостерігали у 4,60 % жінок з VHSIL ($p_{4-5}>0,05$, $p_{4-6}>0,05$, $p_{4-8}>0,05$, $p_{4-10}<0,01$), у 3,57 % пацієнток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 0,00% осіб з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$) і у 0,00% осіб з меланомою *in situ* ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 21,43% пацієнток з VSCC. Інфікування декількома типами ВПЛ ВКР спостерігали при VHSIL у 15,48% випадків і у 21,43% осіб з VSCC ($p_{4-10}>0,05$). Моноінфекція ВПЛ ВКР була 60,71% осіб з VHSIL ($p_{4-5}<0,01$, $p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,01$, $p_{4-10}<0,01$), у 3,25% з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 11,11% осіб – з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 12,50% жінок з меланомою *in situ* ($p_{8-10}>0,05$) і у 3,85% – з VSCC. Серед обстежених ВПЛ-інфікованих пацієнток з VHSIL реєструвалися генотипи ВПЛ НКР 6, 40, 43, 70, серед жінок з dVIN – генотип 11, серед осіб з VSCC – генотипи 6, 11.

Проведене дослідження кишкової мікробіоти у жінок з передпухлинними ураженнями вульви показало наявність дисбіозу кишкової мікробіоти порівняно з контролем. Так, при всіх передпухлинних ураженнях вульви і VSCC відбулося значне зменшення таких представників мікрофлори, як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Bacteroides*. У пацієнток з VHSIL зареєстрували зниження *Bifidobacterium* порівняно з контрольними показниками у 2,11 раза ($p<0,01$), *Lactobacillus* – у 2,25 раза ($p<0,01$) і *Bacteroides* – у 1,23 раза ($p<0,01$); з dVIN – відповідно у 3,48 раза, у 4,40 раза ($p<0,01$) і у 1,47 раза ($p<0,01$); з VPD – у 3,27 раза ($p<0,01$), у 4,49 раза ($p<0,01$) і у 1,45 раза ($p<0,01$); з меланомою *in situ* – у 3,24 раза ($p<0,01$), у 4,52 раза ($p<0,01$) і у 1,41 раза; з VSCC – у 3,50 раза ($p<0,01$), у 4,47 раза і у 1,36 раза. У жінок з VHSIL, dVIN, VPD, меланомою *in situ* зареєстровано зниження концентрації *Enterococcus faecium* проти контрольних показників – відповідно у 1,23 ($p<0,01$), у 1,13 ($p<0,01$), у 1,09 і у 1,07 раза ($p<0,01$). Крім того, у жінок з передпухлинними ураженнями вульви і VSCC статистично значимо порівняно з контрольними групами збільшилася кількість штамів таких УПМ, як *Escherichia coli* зі зниженою ферментативною активністю, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Enterobacter*, *Clostridioides difficile* і *Proteus*.

Проведено гістологічне дослідження біоптатів вульви від 154 жінок з dVIN та від 87 пацієнток з VHSIL, резектованих уражень вульви від 36 пацієнток з VPD та від 32 осіб з меланомою *in situ*. Контрольною групою були 10 біоптатів шкіри та слизової незміненої вульви.

Основними морфологічними особливостями біоптатів вульви з VHSIL були гіперкератоз та паракератоз; акантоз із булавоподібними сітчастими гребенями і базофільною морфологією епітелію; дезорієнтація клітин, що починалася над базальноклітинним шаром, зі змінним розширенням до поверхні; злипання ядер із

мітотичними фігурами; неушкоджена базальна мембрана; койлоцитоатипія у верхніх шарах епітелію. У 1/3 випадків VHSIL поширювався на фолікулярний епітелій або сальні залози. Спостерігали бородавчастий, базалоїдний і змішаний морфотипи VHSIL (рис. 4).

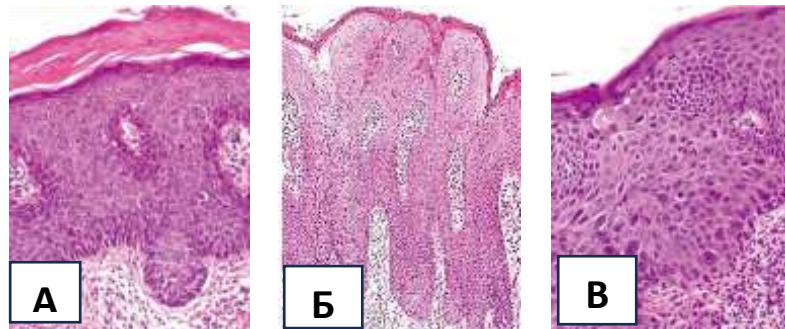


Рис. 4. Мікрофотографія гістологічного дослідження зразка шкіри вульви з VHSIL. А. Базалоїдний підтип VHSIL; Б. Бородавчастий підтип VHSIL; В. VHSIL змішаної морфології з проміжними базалоїдними/бородавчастими ознаками. Забарвлення Н&Е. Зб. $\times 150$ (А, В); $\times 50$ (Б).

На відміну від VHSIL при dVIN була часто відсутня атипія всієї товщі епітелію, а помірна або виражена клітинна атипія обмежувалася лише базальними та парабазальними клітинами епідермісу (рис. 5).

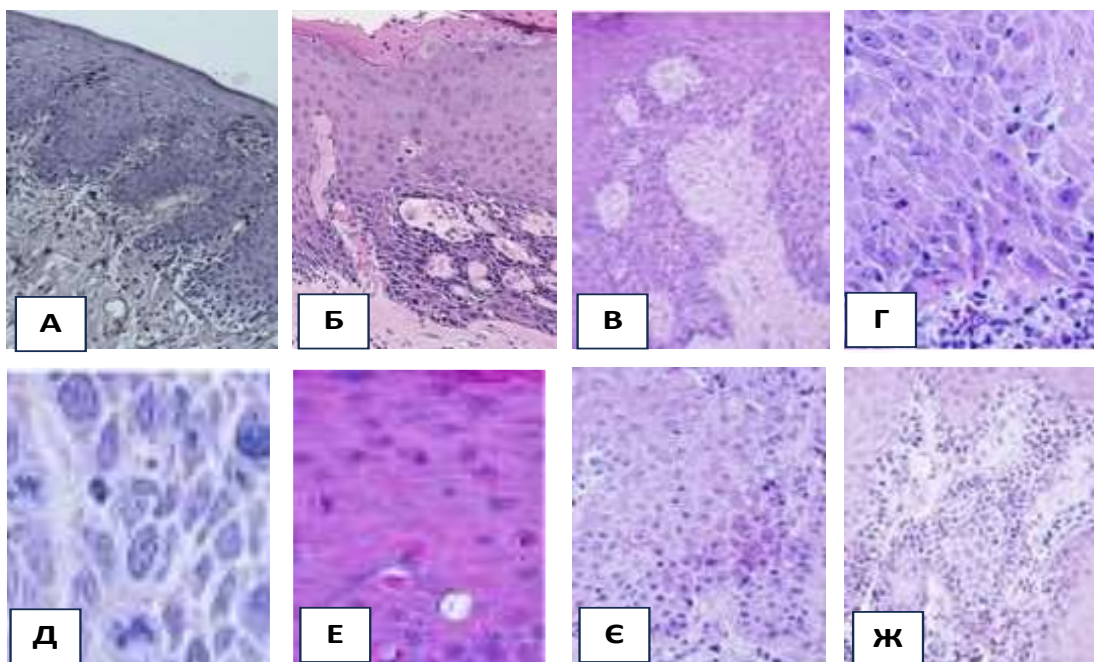


Рис. 5. Мікрофотографії гістологічного дослідження біоптатів вульви з dVIN: А – подовження сітчастих гребенів, Б – подовження та анастомоз сітчастих гребенів; В. – невпорядкований базально-клітинний шар, акантоз, Г – помітні ядрця і невпорядкований базально-клітинний шар, Д – атипові мітози, Е і Є – дискератоз, Ж – утворення кератинових перлин у сітчастому гребені, дискератоз та базально-клітинна атипія. Забарвлення Н&Е. Зб. $\times 50$ (а), $\times 100$ (б, в, ж), $\times 200$ (є), $\times 400$ (г, д, е).

Діагностично більш цінними для встановлення dVIN була наявність базально-клітинної атипії (включаючи розлад базальних клітинних шарів, великі плейоморфні кератиноцити, збільшені везикулярні ядра), атиповий мітоз в базальному шарі, виражені ядерця, дискератоз (утворення кератинових перлин), подовження та анастомоз сітчастих гребенів, а також гіперплазія/акантоз, гіперкератоз, паракератоз (рис. 5).

При VPD у резектованих тканинах уражень спостерігали потовщений, часто акантотичний епідерміс і подовжені сітчасті гребені. В епідермісі виявляли характерні великі клітини із надмірною кількістю світлої, прозорої, базофільної або амфобільної цитоплазми, так звані клітини Педжета – інтраепідермальні клітини з великим ядром, яке часто мали помітні виражені ядерця та рясну, як правило, прозору бліду цитоплазму, позитивну на муцин. Клітини зустрічалися поодинокі, в невеликих скупченнях або великими гніздами. Плоский епітелій переважно був гіперпластичний з гіпер- або паракератозом. Змішаний запальний інфільтрат різної інтенсивності при VPD розташовувався у верхній частині дерми й переважно складався з лімфоцитів та плазматичних клітин (рис. 6А).

Меланома *in situ* розташовувалася вище базальної мембрани епідермісу і була їм обмежена, демонструвала широку асиметричну проліферацію меланоцитів на з'єднанні зі змінним епідермальним акантозом і епідермальними скупченнями сильно пігментованих меланофагів (рис. 6Б).

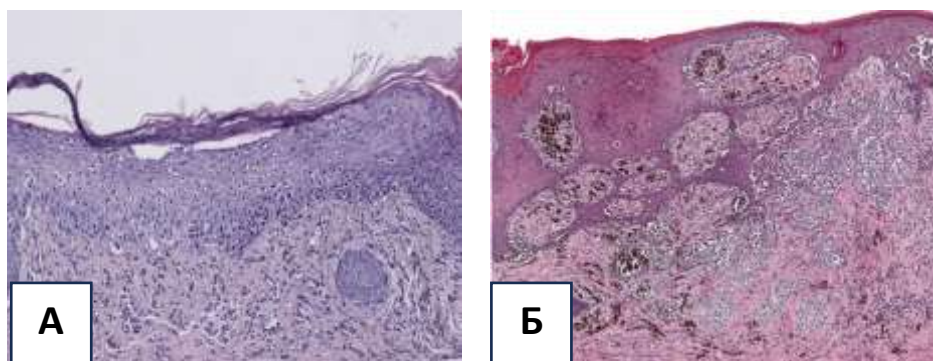


Рис. 6. Мікрофотографії гістологічного дослідження зразка вульви з VPD (А) і меланою *in situ* (Б). Забарвлення Н&Е. 36. $\times 100$.

При проведенні ІГХ дослідження біоптатів вульви вивчали результати імунозбарвлення МАТ до Ki-67, p16^{INK4a}, p53, CT-7, S-100, HMB-45.

VHSIL зазвичай було легко діагностувати лише за допомогою оцінки забарвлення Н&Е. При ІГХ-дослідженні VHSIL блок-позитивний p16^{INK4a} спостерігався у 98,85% осіб. У 1,15% жінок VHSIL був негативним на p16^{INK4a}. 6,90% випадків VHSIL були негативними на ВПЛ ВКР, але усі були блок-позитивними на p16^{INK4a}, з забарвленням p53 дикого типу та 4/6 позитивних на ВПЛ НКР або «можливий ВКР»-ВПЛ (тип 6, 6/34, 26 і 83). При VHSIL маркер Ki-67 виявляли в 100% випадках. Забарвлення у 11,15% випадків було нормальним, підвищеним – у 98,85%. Підвищення Ki-67 у $\geq 2/3$ епідермісу було виявлено у 39,08% VHSIL. Забарвлення Ki-67 $\leq 2/3$ було переважним і реєструвалося у 55,17% зразках. Усі позитивні на ВПЛ 16 особи мали при VHSIL забарвлення на p53 дикого

типу, що підтверджувалося підвищенням Ki-67 у епітелії. 48,28% осіб з VHSIL показали знижену інтенсивність забарвлення p53. Забарвлення середнього епітелію p53 із збереженням базального клітинного шару спостерігалось у 51,72% випадків VHSIL. 1,15% випадків з VHSIL показали мутантне позитивне фарбування p53. Ці ураження показали очевидну морфологію VHSIL L, блок-позитивний p16^{INK4a} та у жінки був ВПЛ ВКР. Зі 154 ВПЛ-незалежних VIN 85,06% спочатку були зареєстровані як VHSIL. Мутантне забарвлення p53 було присутнє у 65,58% випадку: 41,56% у осіб з позитивним забарвленням і 24,03% з нульовим забарвленням. Решта 34,42% обстежених мали розсіяне забарвлення p53 дикого типу.

Отримано три варіанти поєднання ІГХ маркерів p16^{INK4a} та Ki-67 при dVIN: p53 “дикий” та Ki-67 (в базальних та супрабазальних кератиноцитах); p53 “мутантний” та Ki-67 (в базальних та супрабазальних кератиноцитах); p53 “мутантний” та Ki-67 (в середніх та верхніх відділах епітелію). Перший варіант зареєстровано у 34,42% обстежених, другий – у 24,03% пацієнток та третій – у 41,56% осіб (рис. 7).

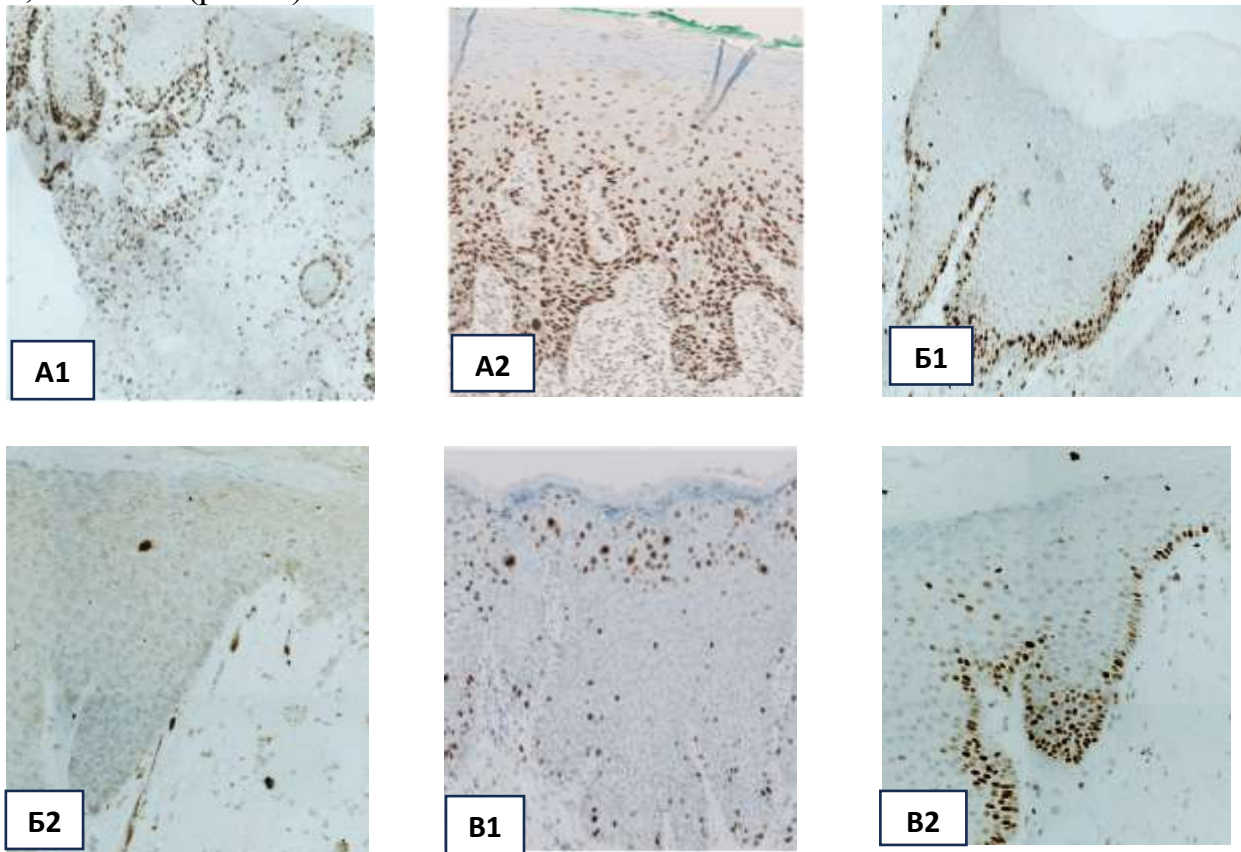


Рис. 7. Мікрофотографії гістологічного дослідження зразків віульви. Типові варіанти ІГХ-забарвлення при поєднання ІГХ маркерів Ki-67 та p53 при dVIN: А – Ki-67 в базальних та супрабазальних кератиноцитах (А1) та p53 “дикий” (розсіяний) тип (А2); Б – імунопозитивні клітини до Ki-67 у в базальних та супрабазальних кератиноцитах (Б1) та p53 “мутантний” (нульовий) тип (Б2); В – Ki-67-позитивні кератиноцити в середніх та верхніх відділах епітелію (В1) та розсіяна дифузна/парабазальна гіперекспресія p53 (В2). Імунозабарвлення МАТ до Ki-67 (А1, Б1, В1); МАТ до p53 (А2, Б2, В2). 3б. × 50.

У проведеному дослідженні експресія GATA3 при VIN варіювала від інтенсивної при VHSIL і dVIN до послабленої і повної втрати при dVIN. Патогномонічною ІГХ-ознакою dVIN імунозabarвлення цитокератином 17 (СК 17). Відмінною рисою ІГХ дослідження при VPD було забарвлення у всіх випадках кератином СК-7, Ki-67 і GATA3, відсутність забарвлення p16^{INK4a} і Ki-67, Melan-A. При меланомі *in situ* високочутливим ІГХ маркерами показали себе HMB-45, S-100, SOX10 та Melan-A.

Нами була оцінена ефективність розроблених методик лікування пацієток з різними видами VIN. В основну групу ОГ ввійшло 207 пацієток з VIN, з яких 124 з dVIN, 59 – з VHSIL, 24 – з VPD, групу порівняння ГП склали 70 жінок з VIN, з яких 30 осіб з dVIN, 28 – з VHSIL, 12 – з VPD. Лікування запропонованими методиками привело до вірогідного підвищення кількості випадків повної регресії VIN та зниження частоти рецидивів (рис. 8).

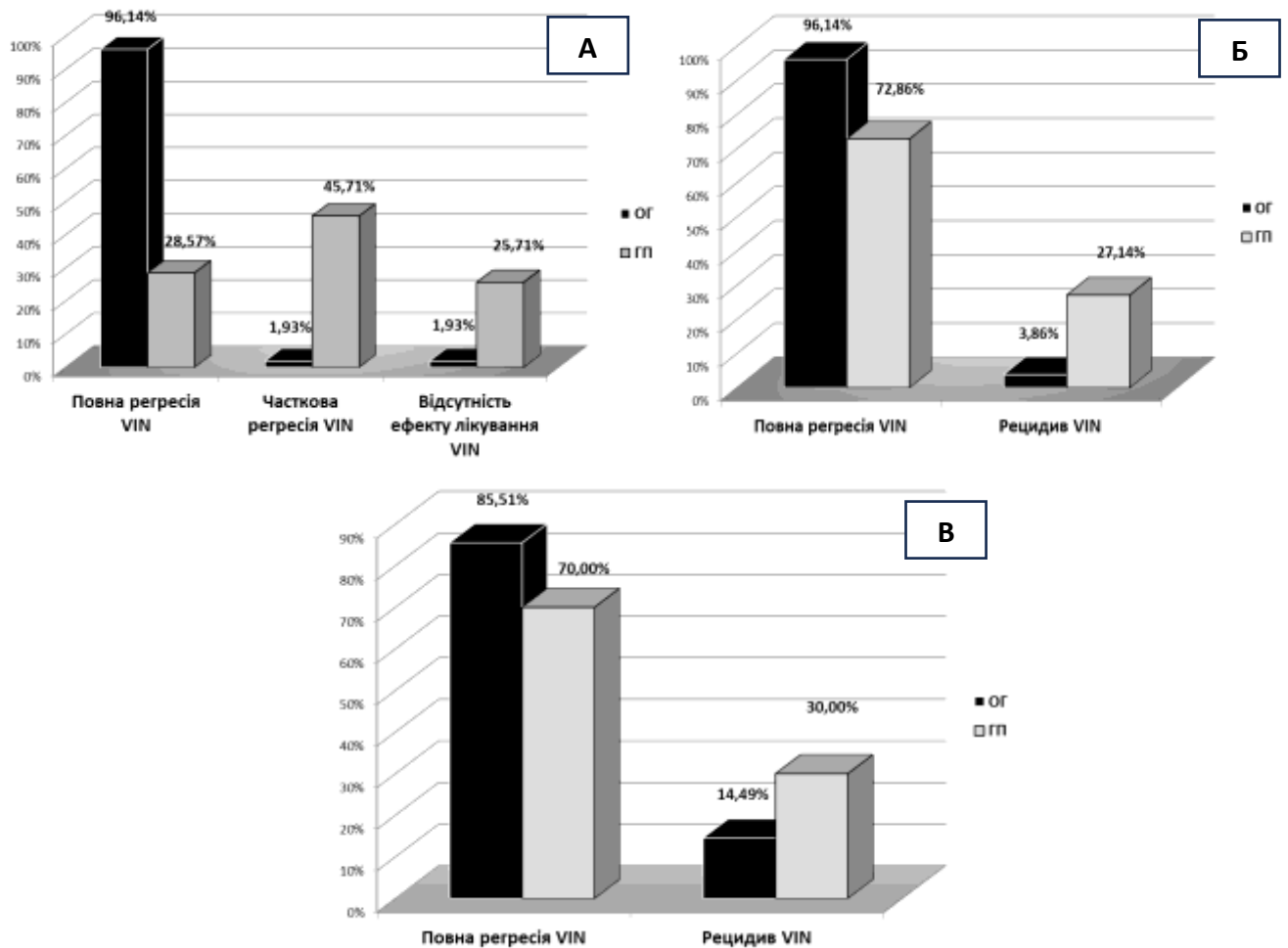


Рис. 8. Ефективність проведеного лікування VIN через 3 міс. (А), через 6 міс. (Б) і через 1 рік (В).

Застосування сучасних методик консервативного лікування передпухлинних уражень вульви з використанням системної ФДТ з хлорином Е6 і комбінованого лікування мало більш виражений позитивний клінічно значущий ефект для усіх показників якості життя (рис. 9).

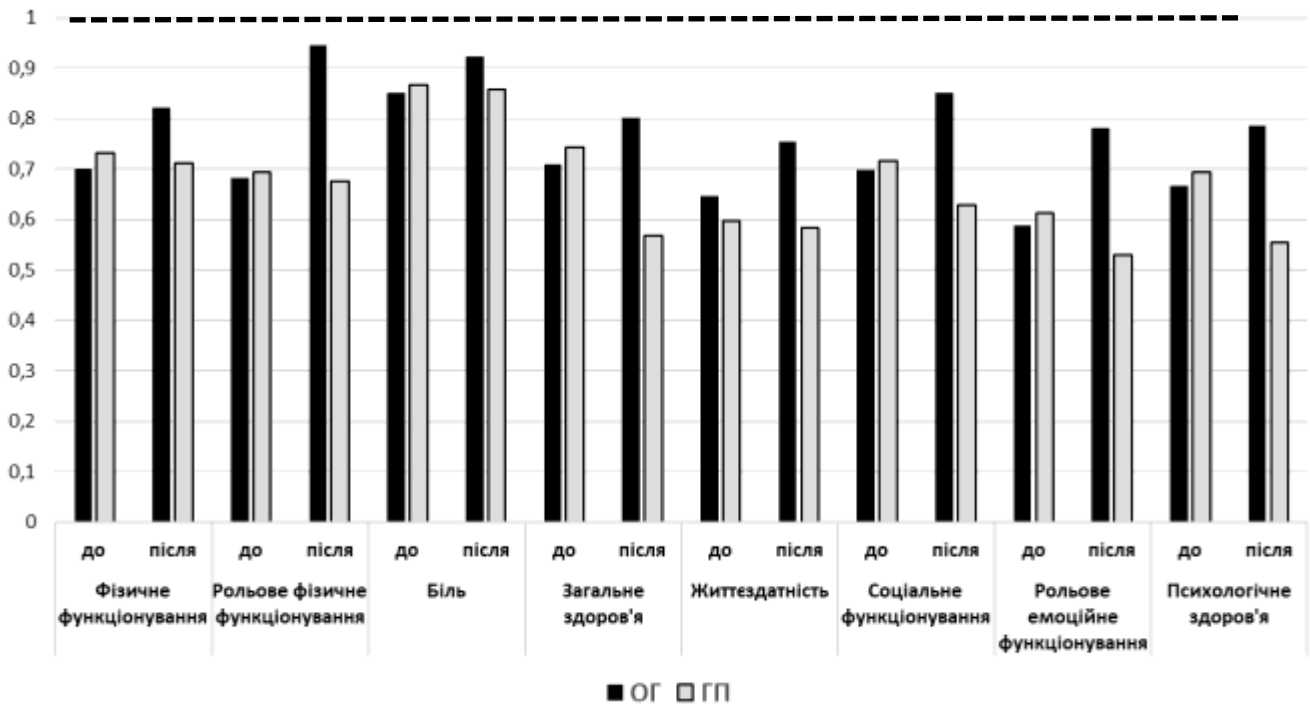


Рис. 9. Показники якості життя жінок досліджуваних груп через 1 рік після лікування відносно показників КГ, прийнятих за одиницю (- - -).

Аналіз частоти статевої активності через рік після проведеного лікування у групах ОГ і ГП виявив вірогідні відмінності між категорією ніколи – 4,75% проти 24,29% (СШ 0,1417 [0,0598-0,3359]) і категорією принаймні раз на тиждень – 62,25% проти 35,71% (СШ 3,2351 [1,8377-5,6951]). Спектр типів поточної сексуальної активності через рік після проведеного лікування між групами дослідження відрізнявся за частотою вагінального сексу – 88,41% пацієток у групі ОГ проти 50,00% пацієток у групі ГП (СШ 7,6250 [4,0492-14,3585]). Проведене лікування привело до зниження випадків відсутності або рідкого задоволення у групі ОГ з 39,13% до 8,21% випадків, а у групі ГП з 47,14% до 32,86% випадків, у результаті чого цей показник через рік після проведеного лікування у групі ОГ був менший, ніж у групі ГП у 4,00 раза (СШ 0,0715 [0,0290-0,1766]). Показник поточної сексуальної активності іноді або взагалі дуже задоволена виріс у групі ОГ з 57,49% до 91,79% випадків, у групі ГП підвищився з 45,71% до 60,00%, через рік після проведеного лікування цей показник був більший у ОГ, ніж в ГП у 1,53 раза (СШ 7,4510 [3,7406-14,98418]).

Відсутність оргазму або нечастий оргазм через рік після лікування у ОГ спостерігали рідше у 3,08 раза – 22,71% проти 45,71% випадків (СШ 0,3388 [0,1823-0,6296]), свідчень за наявність оргазму завжди при статевому житті у групі ОГ була більшою, ніж у ГП у 1,42 раза – 44,66% випадків проти 34,29% ($p > 0,05$). Через рік після проведеного лікування серед жінок ОГ незацікавлених у сексі осіб не було, тоді як у ГП їх було 24,29% ($p < 0,01$). Кількість зацікавлених у сексі пацієток через рік після проведеного лікування у ОГ зросла з 37,68% до 60,87%, у ГП знизилась з 47,14% до 35,71%. Таким чином, через рік кількість зацікавлених у вагінальному сексі пацієток у ОГ перевищувала таку у ГП у 1,70 раза (СШ 2,8000 [1,5946-4,9165]). Відношення до вагінальної сексуальної активності як до важливої у ОГ

зросло з 57,49% до 69,08%, а у ГП знизилося з 51,43% до 38,57%. Вагінальну сексуальну активність сприймали як важливу функцію у ОГ частіше у 1,79 раза (СШ 3,5584 [2,0238-6,2569]).

Таким чином, запропоновані діагностичні та лікувальні методики при передпухлинних ураженнях вульви можуть бути рекомендованими до впровадження в широку клінічну практику.

ВИСНОВКИ

1. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви високого ступеня, як правило, виникає у молодих жінок (середній вік (40,08±1,13) років) з великою кількістю статевих партнерів (6,10±0,26) і з перенесеною інфекцією, викликаною вірусом папіломи людини, переважними скаргами є диспареунія (85,06%), печіння (81,61%), свербіж (64,37%). Диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви спостерігається переважно у літніх жінок (середній вік (58,30±0,82) років), переважними скаргами є сухість (100%), свербіж (90,26%). Хвороба Педжета вульви зустрічається у віці понад 50 років (середній вік (53,11±0,26) років), супроводжується переважно скаргами на сухість (100%) та свербіж (100%). Меланома *in situ* вражає жінок різного віку (середній вік ((55,50±2,34) років), переважні скарги – на свербіж (100%), сухість (87,50% і печення (87,50%). Пацієток з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви, хворобою Педжета вульви і меланомою *in situ* від жінок з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня вірогідно відрізняє більша захворюваність органів шлунково-кишкового тракту (45,45%, 33,33%, 25,00% проти 17,24%), серцево-судинної системи (50,65%, 55,56 %, 50,00% проти 9,20%) та ендокринної системи (32,47%, 33,33%, 21,88% проти 2,22%).

2. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви високого ступеня має мультифокальний/мультизональний розвиток, розташоване навколо інтроїтусу, об'єднує різні третини вульви, найчастіше вражає великі (43,68%) та малі статеві губи (45,98%), існує у вигляді макул (16,09%), вузликів (14,94%), папул (31,03%), бляшок (27,59%), виразок (11,49%), у 36,78% випадках реєструється гіперпігментація. Диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви є монофокальним ураженням, локалізується найчастіше на малих (100%), великих (59,74%) губах і перинеумі (59,74%), має вигляд осередкових сіро-білих знебарвлених плям з шорсткою поверхнею, нечітко виражених товстих білих бляшок або піднятих вузлуватих «наростів», часто розвивається на тлі асоційованого дерматозу та склерозуючого ліхену на прилеглий шкірі. Хвороба Педжета вульви може вражати великі (100%) і малі (100%) статеві губи, клітор (59,74%), перинеум (59,74%) у вигляді еритематозних або схожих на екзему уражень шкіри, з здебільшого нерівними, злегка піднятими та чітко обмеженими межами, нерідко спостерігається ефект «цукрової глазури». Меланома *in situ* є у 87,50% випадків пігментованим і у 12,50% випадків ахроматичним ураженням вульви, найпоширенішими зонами розташування є клітор (50,00%), малі (37,50%) і великі (12,50%) статеві губи, часто багатоголищеве ураження.

3. Статистично значимими відмінностями гормонального профілю осіб з передпухлинними захворюваннями вульви віком < 50 років є: у пацієток з

диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви – найбільші рівні пролактину ((24,44±1,55) нг/мл), тиреотропного гормону ((2,68±0,30) мМО/мл) і антитіл до тиреопероксидази ((196,39±76,48) МО/мл), індексу вільного тестостерону ((8,25±0,24)%), індексу інсулінорезистентності (2,87±0,30); у жінок з меланомою *in situ* – найбільші рівні естрадіолу ((104,61±10,22) пг/мл). Серед пацієнок ≥ 50 років характерними рисами є: у жінок з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви – вірогідно найбільші рівні тиреотропного гормону ((2,23±0,09) мМО/мл) і антитіл до тиреопероксидази ((123,46±16,07) МО/мл), індексу вільного тестостерону ((3,77±0,10)%), у пацієнок з хворобою Педжета вульви – найбільші рівні інсуліну ((14,90±1,02) мМО/мл) та індексу інсулінорезистентності (3,60±0,27), у жінок з меланомою *in situ* – найбільші середні рівні лютеїнізуючого гормону ((36,90±2,09) мМО/мл), пролактину ((9,85±2,03) нг/мл) і естрадіолу ((30,71±1,90) пг/мл). Рівень 25(ОН)D вірогідно між жінками з різними передпухлинними ураженнями вульви не відрізняється, але у жінок < 50 років ((22,44±2,33) нг/мл) і ≥ 50 років ((21,40±0,66) нг/мл) він менший за такий у відповідному контролі ((28,81±1,42) нг/мл ($p < 0,02$)) і (24,79±1,25) нг/мл ($p < 0,02$)).

4. Характерними рисами якості життя хворих на передпухлинні ураження вульви порівняно зі здоровими жінками без уражень вульви є виражене вірогідне зниження інтегральної оцінки життєздатності ((47,11±1,05) проти (75,25±1,53) бала), рольового емоційного функціонування ((52,66±1,00) проти (88,43±2,34) бала) і психологічного компоненту здоров'я ((57,85±0,84) проти (81,47±0,78) бала) на тлі вірогідно знижених, але більш високих значень показників фізичного функціонування ((66,80±0,70) проти (94,25±0,74) бала), рольового фізичного функціонування ((61,94±0,66) проти (89,58±2,17) бала), соціального функціонування (61,64±0,95) проти (87,03±2,04) бала), загального здоров'я (63,66±0,86) проти (88,07±0,78) бала), болю ((77,01±1,33) проти (88,27±1,73) бала).

5. Жінок з передпухлинними ураженнями вульви порівняно зі здоровими жінками відрізняє знижена частота статевої активності, занять вагінальним сексом, задоволеності поточною сексуальною активністю, менший інтерес до сексу на тлі відсутності різниці уявлення щодо важливості сексуальної активності. Найнижча частота статевої активності відмічена у жінок з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви, найменша частота занять вагінальним сексом, якість поточної сексуальної активності і наявність оргазму – у жінок при хворобі Педжета вульви. Встановлена вірогідно вища важливість вагінальної сексуальної активності у жінок з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня (70,11%) порівняно з жінками з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви (50,65%), з хворобою Педжета вульви (44,44%), з меланомою *in situ* (50,00%).

6. Доведено що, чутливість методики цитологічного дослідження прямих мазків-відбитків вульви для виявлення раку складає 5,11%, прямих мазків-відбитків з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину – 30,77%, рідинної цитології – 37,50%. Попередній зішкріб скальпелем або шпателем з ділянки ураження вульви перед взяттям мазків-відбитків у 60% хворих на передпухлинні та пухлинні ураження вульви провокує розвиток дерматозів. Чутливість цитологічних методів дослідження є найбільш високою при заборі

матеріалу з ерозованих поверхонь, тріщин та екзофітних уражень і низькою при передпухлинних та пухлинних ураженнях, які лежать в товщі гіперкератозу.

7. На основі порівняльного аналізу встановлено, що для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви більш доцільно використовувати методику рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D як інструмент сортування для визначення необхідності біопсії і покращення комфорту пацієнтки, особливо при необхідності послідовних повторних біопсій. Чутливість вказаної методики статистично вірогідно не відрізняється при плоскоклітинному інтраепітеліальному ураженні вульви високого ступеня і диференційованій інтраепітеліальній неоплазії вульви – 64,29% проти 71,43%.

8. Встановлено, що при порівнянні результатів оптичних методів діагностики частота виявлення передпухлинних уражень вульви значно вище після дермоскопії, ніж після вульвоскопії: для плоскоклітинним інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня – 97,70%, проти 58,62%, для диференційованої інтраепітеліальної неоплазії вульви – 93,51% проти 20,13%, в першу чергу, внаслідок кращої візуалізації судинних мереж. Під час дермоскопії при плоскоклітинному інтраепітеліальному ураженні вульви високого ступеня найчастіше зустрічаються вигнуті та короткі судини (94,25%) та у вигляді крапок, клубочків (55,17%), при диференційованій інтраепітеліальній неоплазії вульви – судини у вигляді крапок і клубочків (50,00%), вигнуті та короткі (10,39%) і деревовидні судини (10,39%), при хворобі Педжета вульви – у вигляді крапок, клубочків (100,00%), при меланомі *in situ* – атипові судини, лінійно-нерегулярні або пунктирні (28,13%). Позитивну оцтову пробу мають 83,91% жінок з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня, жодна з хворих на диференційовану інтраепітеліальну неоплазію вульви і 34,86% осіб з плоскоклітинним раком вульви. Позитивний тест Колінза найчастіше зустрічається при плоскоклітинному інтраепітеліальному ураженні вульви високого ступеня (90,80%) і при диференційованій інтраепітеліальній неоплазії вульви (79,87%).

9. Серед пацієток з передпухлинними ураженнями вульви вагінальна мікробіота осіб з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня характеризується збільшенням порівняно з пацієтками з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви, хворобою Педжета вульви та меланомою *in situ* питомої ваги факультативних та облігатних анаеробів, грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. Характерною особливістю вагінальної мікробіоти хворих на диференційовану інтраепітеліальну неоплазією вульви є висока концентрація таксонів *Prevotella spp.* (86,36%).

10. Здорова шкіра вульви пацієток з передпухлинними ураженнями нагадує вагінальний і шкірний мікробіомний склад здорових жінок, включаючи роди *Prevotella spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Gardnerella spp.* Уражена шкіра пацієнтів з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня показує збільшення таксонів з роду *Prevotella spp.*, *Fusobacteria spp.* та *Peptostreptococcus spp.*, а з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви характеризується збагаченням таксонів

бактерій з роду *Prevotella sgp*, *Fusobacteria spp.*, *Atopobium vaginae*, *Corynebacterium spp.* та збідненням *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* порівняно з неуразеженою шкірою.

11. При вірусологічному дослідженні на момент обстеження інфікування вірусом папіломи людини зареєстровано у 73,56% жінок з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня, у 4,55% пацієток з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви, у 11,11% осіб з хворобою Педжета вульви, у 12,50% жінок з меланомою *in situ*. У всіх жінок з передпухлинними ураженнями вульви при інфікуванні вірусом папіломи людини виявлена наявність вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику – генотипу 16. Окрім генотипу 16 серед пацієток з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня реєструються генотипи вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 66, серед жінок з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви – генотип 56. Серед інфікованих пацієток вірусом папіломи людини низького канцерогенного ризику з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня спостерігаються генотипи 6, 40, 43, 70, серед жінок з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви – генотип 11.

12. Виявлена знижена колонізація кишківника *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, *Bacteroides* і *Enterococcus faecium* а також надмірний ріст таких умовно-патогенних бактерій, як *Escherichia coli* зі зниженою ферментативною активністю, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Enterobacter*, *Clostridioides difficile* і *Proteus*, які можуть впливати на високоселективний напівпроникний кишковий бар'єр з утворенням синдрому негерметичної кишки та ініціюювати процеси хронічного системного запалення та автоімунних змін.

13. Гістологічне дослідження біоптатів показало, що диспластичні зміни при плоскоклітинному інтраепітеліальному ураженні вульви високого ступеня зачіпають, як правило, всю товщину епітелію, характеризуються вираженим клітинним поліморфізмом, а також порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення з гіперхромією ядер, наявністю койлоцитарних змін у верхніх шарах епітелію. Для диференційованої інтраепітеліальної неоплазії вульви характерні плоскоклітинна гіперплазія з подовженням сітчастих гребнів і вираженими міжклітинними містками в нижній частині епітелію та відсутністю зернистого шару в поєднанні з гіперкератозом, паракератозом, порушення дозрівання та поява бруківки, базальна ядерна атипія клітин зі збільшенням їх у розмірах та наявністю ядерців разом із передчасною кератинізацією з гіпереозинофільними кератиноцитами, макронуклеолі та кутові ядра, відсутність койлоцитарних змін. Для хвороби Педжета вульви типовим є потовщений, часто акантотичний епідерміс, подовжені сітчасті гребені, наявність клітин Педжета, запальний інфільтрат різної інтенсивності. При меланомі *in situ* реєструється асиметрична проліферація меланоцитів в межах епідермісу та епідермальне скупчення сильно пігментованих меланофагів.

14. Визначення імуногістохімічних маркерів p16^{INK4a}, p53 та Ki67 дає змогу у більшості випадків відрізнити диференційовану інтраепітеліальну неоплазію

вульви від плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня. За допомогою імуногістохімічного дослідження можна виділити три молекулярні підтипи вульварної інтраепітеліальної неоплазії: 1) p16^{INK4a} +/p53wt підтип, пов'язаний з інфекцією вірусу папіломи людини; 2) p16^{INK4a} -/p53mut, рідше p16^{INK4a} +/p53mut, відповідає незалежній від вірусу папіломи людини вульварної інтраепітеліальної неоплазії з мутацією TP53; 3) p16^{INK4a} -/p53wt, незалежний від вірусу папіломи людини та не пов'язаний з мутацією TP53. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви високого ступеня, як правило, демонструє блочно-позитивне фарбування p16^{INK4a} та патерн експресії p53wt, експресія Ki-67 поширюється вище базальних шарів через весь епітелій, в той час як диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви не показує експресію для p16^{INK4a} і демонструє патерн p53 mut, Ki-67 приурочений до базальних шарів. При хворобі Педжета вульви спостерігається забарвлення у всіх випадках кератином СК-7, Ki-67 і GATA3, відсутнє забарвлення p16^{INK4a} і Melan-A. Підтверджено, що при меланомі *in situ* вульви високочутливим маркерами показали себе HMB-45, S-100, SOX10 та Melan-A.

15. Запропоновані методики лікування порівняно з традиційними привели через 3 міс. до збільшення частоти повної регресії передпухлинних уражень вульви – 28,57% проти 96,14%, зменшення випадків часткового регресу – 1,93% проти 45,71% і відсутності ефекту – 1,93% проти 25,71%; через 6 міс. – збільшення частоти повної регресії вульварної інтраепітеліальної неоплазії – 96,14% проти 72,86% і зниження рецидивів – 3,86% проти 27,14%; через один рік після проведеного лікування – збільшення частоти повної регресії вульварної інтраепітеліальної неоплазії – 85,51% проти 70,00% і зменшення рецидивів – 14,49% проти 30,00%.

16. При оцінці віддалених результатів через 1 рік після застосування розроблених методик консервативного лікування передпухлинних уражень вульви з використанням системної фотодинамічної терапії з хлорином Е6 і комбінованого лікування встановлено, що статистично значимо покращуються за шкалою якості життя показники фізичного функціонування ((77,45±0,83) проти (67,05±2,10) бала), рольового фізичного функціонування ((84,76±1,35) проти (60,64±1,53) бала), болю ((81,59±1,08) проти (75,81±2,47) бала), загального здоров'я ((70,65±1,14) проти (50,09±1,50) бала), життєздатності ((56,76±1,46) проти (44,00±1,48) бала), соціального функціонування ((74,09±1,26) проти (54,84±1,33) бала), рольового емоційного функціонування ((68,12±1,10) проти (46,05±1,35) балів), психологічного здоров'я ((68,51±1,09) проти (48,38±1,87) бала). Через 1 рік після застосування розроблених органозберігальних методик передпухлинних уражень вульви порівняно з традиційними збільшилася частота статевої активності за категорією принаймні раз на тиждень (62,25% проти 35,71), частота вагінального сексу (88,41% проти 50,00%), показник сексуальної активності іноді або взагалі дуже задоволена (91,79% проти 57,49%), знизилася частота відсутності оргазму або нечастого оргазму (22,71% проти 45,71%), підвищилася кількість зацікавлених у сексі пацієнок (60,87% проти 35,71%) і осіб з відношенням до вагінальної сексуальної активності як важливої функції (69,08% проти 38,57%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Огляд вульви слід починати з візуального огляду (без збільшення) її всієї області. Слід спробувати чітко візуалізувати шкіру з волоссям. Правильний огляд вимагає відділення зони великих і малих статевих губ і оголення всього передодня. Під час цієї фази обстеження слід шукати ділянки почервоніння, потовщення, пігментації, виразки та атрофії. Застосування фізіологічного сольового розчину може певною мірою зменшити кератинизуючий ефект і допомогти у візуалізації аномальних судин.

2. Жінкам з діагнозом плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня необхідно обов'язково проводити кольпоскопію та вагіноскопію та огляд перианальної та анальної зони.

3. При розширеній вульвоскопії слід рясно застосувувати 5%-вий розчин оцтової кислоти порівняно з 3%-вим розчином при кольпоскопії. Аплікація оцтової кислоти повинна тривати не менше 2–3 хвилин, щоб дати змогу проявитися ураженням вульви. Слід, однак, пам'ятати, що ця реакція неспецифічна, і що надмірне використання оцтової кислоти може ввести в оману щодо провокування оцтово-білих реакцій, крім неоплазії вульви.

4. Ідентифікація специфічних дермоскопічних особливостей, які дозволяють диференціювати ступені вульварної інтраепітеліальної неоплазії, може допомогти мінімізувати кількість непотрібних біопсій статевих органів і допомогти в диференціальній діагностиці між різними формами і ступенями вульварної інтраепітеліальної неоплазії і скерувати місцеве органозберігальне лікування. При дермоскопічній діагностиці вульварної інтраепітеліальної неоплазії важлива правильна оцінка кольорів і компактності, наявних в ураженні, а не наявність окремих дермоскопічних параметрів, – чим більш компактний і насичений колір, тим більша ймовірність того, що вульварна інтраепітеліальна неоплазія має клас три. Наявність компактної молочно-білої ділянки, яка охоплює майже все ураження, слід інтерпретувати як ознаку підвищеного онкоризику, тоді як гомогенні еритематозні ділянки або гломерулярний судинний малюнок більш характерні для менш онкогенних стадій цієї неоплазії.

5. Тривалі симптоми та резистентні до лікування дерматози потребують ретельного обстеження, щоб виключити диференційовану інтраепітеліальну неоплазію вульви та негайно провести біопсію. При будь-яких видимих патологічних змінах епітелію вульви, а особливо тих, які не піддаються місцевому лікуванню, необхідно проводити біопсію із подальшим гістологічним дослідженням.

6. Біопсія обов'язкова в наступних випадках: швидко зростаючі ураження; виразки тривалістю >1 місяця; поля кровотечі; кожне підозріле поле будь-якого кольору; ділянки ущільнення; ураження, стійкі до місцевого лікування; неефективність попередньої терапії. У одного й того ж пацієнта можна виявити кілька локалізацій і різні ступені інтраепітеліальної неоплазії. Кілька біопсій або так зване картування вульви зазвичай слід проводити для виключення інвазії перед неексізіційним лікуванням у пацієнок з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня, у жінок з мультифокальною вульварною

інтраепітеліальною неоплазією, щоб підтвердити клінічний діагноз і виключити наявність основної інвазивної неоплазії.

7. При диференційній діагностиці передінвазивних уражень вульви імуногістохімічне дослідження рекомендується для розрізнення складних випадків диференційованої інтраепітеліальної неоплазії вульви від плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня – використання маркерів p16^{INK4a}, Ki-67, p53; для випадків хвороби Педжета вульви – маркерів Ki-67, CK-7, GATA3; меланоми *in situ* – маркерів HMB-45, S-100, SOX10 та Melan-A.

8. Після лікування диференційованої інтраепітеліальної неоплазії вульви рекомендується лікування асоційованого склерозного та плоского лишайів топічними кортикостероїдами високої дії для зниження ризику рецидиву/прогресування.

9. Іміквімод слід розглядати як терапевтичний варіант для збереження нормальної анатомії вульви у пацієнтів із плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня. У разі позитивних країв після хірургічної ексцизійної обробки плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня, якщо клінічне обстеження не показує залишкового ураження, пацієнти повинні спостерігатися, і негайне повторне видалення не рекомендується. Вакцинація проти вірусу папіломи людини може бути допоміжною до хірургічного лікування з метою зменшення рецидивів плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня. Пацієнтам, які отримують лікування плоскоклітинного інтраепітеліального ураження вульви високого ступеня, рекомендується протягом усього життя спостерігати за можливістю розвитку карцином, пов'язаних з вірусом папіломи людини.

10. У разі позитивних країв після хірургічного видалення хвороби Педжета вульви, якщо клінічне обстеження не показує залишкового ураження, необхідно спостерігати за пацієнтами, а негайне повторне видалення не рекомендується.

11. При лікуванні передпухлинних уражень вульви слід уникати хірургічних втручань, що призводять до значного спотворення анатомії вульви. Сучасні методики консервативного лікування вульварної інтраепітеліальної неоплазії вульви з використанням системної фотодинамічної терапії з хлорином Е6 і комбінованого лікування можуть бути високоефективною альтернативою окремому застосуванню 5%-вого крему іміквімоду, фотодинамічної терапії з 5-амінолевуліновою кислотою та частковому або радикальному хірургічному втручанню.

12. При проведенні лікування передпухлинних уражень вульви для покращення його ефективності доцільно консультування ендокринологом, гастроентерологом та сімейним лікарем для корекції коморбідної соматичної патології.

13. Після лікування передпухлинних уражень вульви спостереження слід регулювати відповідно до ризику рецидиву (тип ураження, вік пацієнта та імунологічні стани, інші пов'язані ураження нижніх статевих шляхів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дунаевская ВВ, Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Церковский ДА, Сольский ВС. Фотодинамическая терапия в лечении пациенток с предопухолевыми заболеваниями вульвы (первый опыт применения метода в Украине). *Репродуктивная эндокринология*. 2020;4(54)/вересень:22-26. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.54.22-26. (SCOPUS) *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)*.
2. Манжалій ЕГ, Дунаєвська ВВ, Бака ОМ, Татарчук ТФ. Метаболічна регуляція в мітохондріях як перспективний шлях омолодження організму (огляд літератури). *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;3(59)/червень: 78-82. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.59.78-82. (SCOPUS) *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу)*.
3. Дунаєвська ВВ, Манжалій ЕГ. Порушення нутритивного статусу в жінок зі склерозивним лишаєм вульви. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;6(62)/грудень: 75-79. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.62.75-79. (SCOPUS) *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)*.
4. Дунаєвська ВВ, Горкавий ЄО. Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви. *Запорізький медичний журнал*. 2022;24; 1(130) / січень-лютий:49-55. 2022.DOI:10.14739/2310-1210.2022.1.239492. (Web of Science) *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)*
5. Tatarchuk T, Dunaevskaya V, Tzerkovsky D, Zakharenko N. Photodynamic therapy in treatment of patients with premalignant vulvar diseases. First experience of the application in Ukraine. *Georgical medical news*. 2020;12 (309):12-16. <https://www.researchgate.net/publication/349238117>. (SCOPUS) *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)*.
6. Дунаєвська ВВ, Церковський ДО, Татарчук ТФ, Гончарук ІВ. Фотодинамічна терапія в клінічній онкології. *Клінічна онкологія*. 2020;10; 3-4 (39–40): 120–127. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27393. *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)*.
7. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковский ДО. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фотодинамічного методу лікування. *Львівський клінічний вісник*. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020;4(32):61-72. DOI: 10.25040/lkv2020.04.061. *(Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір*

клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

8. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ, Церковський ДО, Косей НВ. Склерозивний лишай вульви: сучасні уявлення про клінічні прояви, діагностику і методи лікування (аналітичний огляд і власний досвід). *Здоров'я жінки*. 2020;8(154): 76–82. DOI: 10.15574/HW.2020.154.76. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

9. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Захаренко НФ. Особливості клінічного перебігу предраку і раку вульви у жінок пре- і постменопаузального віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:154-159. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.2.11856. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)

10. Татарчук ТФ, Дунаєвська ВВ, Косей НВ. Особливості клінічного перебігу передраку і раку вульви у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2020.9-10(155-156): 28-32. DOI: 10.15574/HW.2020.155-156.28. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

11. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ. Склероатрофічний ліхен вульви у пацієнок з обмеженою склеродермією. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020; 3(13): 45-52. DOI: 10.31612/2616-4868.3(13).2020.05. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

12. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Захаренко НФ. Сучасний погляд на етіологію та патогенез передракових захворювань і раку вульви. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;4:84-94. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11759. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)

13. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Відновлювальна терапія після фотодинамічної терапії фонових і передракових захворювань вульви. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020;1(86):69-77. DOI: 10.35339/msz.2020.86.01.09. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

14. Дунаєвська ВВ. Вплив склерозивного ліхену вульви на статеву дисфункцію. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;5(50):28-33. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.240022>. (Виконана самостійно).

15. Дунаєвська ВВ, Манжалій ЕГ. Склерозуючий лишай вульви як наслідок захворювань шлунково-кишкового тракту у жінок репродуктивного віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;4(162):120-123. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-120-123. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження,

виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

16. Дунаєвська ВВ, Савлук ОМ. Вплив щитовидної залози на розвиток склерозуючого ліхену вульви у жінок репродуктивного віку. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022; 1(19):51-58. DOI:10.31612/2616-4868.1(19).2022.07. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

17. Dunaevska V, Lohinova E, Botsiun P, Bohonis N. The results analysis of cytological examination of vulvar intraepithelial neoplasia compared to histology report. *ScienceRise: Medical Science*. 2022; 5 (50): 41–46. DOI: 10.15587/2519-4798.2022.263490. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

18. Дунаєвська ВВ. Роль інфекцій у генезі захворювань вульви. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022;1:19-22. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.1.13218. (Виконана самостійно).

19. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ. Оцінка ефективності клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022. 3(160): 16-23. DOI: 10.15574/HW.2022.160.16. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

20. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоскісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. *Медична та клінічна хімія*. 2022;24(2):92-99. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

21. Dunaevskaya VV. Characteristics of vaginal and vulvar microbiota in patients with vulvar precancerous lesions and vulvar squamous cell carcinoma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;52:267-277. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/54917>; <https://zenodo.org/records/13693499>. (Виконана самостійно).

22. Dunaevskaya VV, Med VV, Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns самостійно and an algorithmic approach. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;53:256-269. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.53.021>. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/53044>. <https://zenodo.org/records/12635716>. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

23. Dunaevskaya VV. Evaluation of the effectiveness of modern treatment approaches for precancerous diseases of the vulva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;58:234-246. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.58.017>.

<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/51920>.<https://zenodo.org/records/11403958>.
(Виконана самостійно).

24. Dunaevskaya VV. Peculiarities of the endocrine status of women with precancerous lesions of the vulva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;60:560-62.<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.60.56062>.

<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/56062>. <https://zenodo.org/records/14054513>.
(Виконана самостійно).

25. Dunaevskaya VV. Sexual activity and behavior of women with precancerous lesions of the vulva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;62:279-287.
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/54918>.<https://zenodo.org/records/13693727>.
(Виконана самостійно).

26. Дунаєвська ВВ, Церковський ДО. Фотодинамічна терапія в лікуванні пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви. Перший досвід застосування в Україні. *Онкологічний журнал* (Матеріали, присвячені 60-річчю кафедри онкології БелМАПО «Науково-практичні аспекти сучасної онкології»). 2020; 14;4:150-151. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

27. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський ДО. Фотодинамічна терапія в лікуванні пацієнток з передпухлинними захворюваннями вульви. *Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання застосування лазерів у медицині – 2020»*, 30-31 жовтня, м. Черкаси, Україна, 2020:139-141. (Проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

28. Патент на корисну модель № 142312 Україна, МПК (2020.01): А61К31/00 А61N5/067 А61P15/00. *Спосіб фотодинамічної терапії вульварної інтраепітеліальної неоплазії (UA)*. Співавт.: Татарчук ТФ (UA), Войцехович ВС (UA), Яроцька НВ (UA). Заявка № u201912185 від 23.12.2019. Опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10. (Проаналізовано аналоги за тематикою дослідження, розроблено спосіб, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено патент до друку).

АНОТАЦІЯ

Дунаєвська В. В. Оптимізація діагностики та лікування передпухлинних захворювань вульви. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», Київ, 2025.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної проблеми медицини щодо оптимізації сучасних можливостей діагностики та лікування передпухлинних захворювань вульви. На підставі ретроспективного аналізу скарг та клініко-анамнестичних даних, встановлення найбільш характерних діагностичних ознак передпухлинних уражень вульви, визначення особливостей

гормонального профілю, аналізу якості життя, сексуальної активності та поведінки жінок, встановлення особливостей мікробіоти піхви, кишківника, здорової та ураженої шкіри вульви, спектру генотипів при інфікуванні вірусом папіломи людини, проведення оцінка чутливості різних цитологічних та оптичних методик обстеження, вивчення гістопатологічних та імуногістохімічних характеристики передпухлинних уражень вульви патогенетично об'ґрунтована концепція доцільності проведення комплексного обстеження хворих на передпухлинні ураження вульви з використанням збору клініко-анамнестичних даних, проведення цитологічного дослідження, простої та розширеної кольпоскопії та вульвоскопії, інфекційного обстеження, мобільної цифрової дермоскопії, картування вульви, прицільної біопсії та на підставі встановленого діагнозу проведення органозбірального лікування передпухлинних уражень вульви з використанням сучасних методик фотодинамічної терапії з хлорином Еб та комбінованих методик.

Ключові слова: передпухлинні ураження вульви, клініка, діагностика, гормональний стан, якість життя, сексуальна активність, вагінальна, вульварна та кишкова мікробіота, вірус папіломи людини, цитологія, вульвоскопія, дермоскопія, біопсія вульви, морфологія, імуногістохімія, органозберігальне лікування.

SUMMARY

Dunaevska V.V. Optimization of diagnosis and treatment of precancerous diseases of the vulva. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 – Medicine. – State University "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2025.

The dissertation presents a new solution to the current problem of medicine regarding the optimization of modern possibilities for the diagnosis and treatment of precancerous diseases of the vulva.

Complaints, anamnestic data in patients with histologically confirmed benign, precancerous and tumor lesions of the vulva were retrospectively analyzed and based on the data obtained, the most characteristic diagnostic signs of precancerous lesions of the vulva were supplemented.

For the first time, the features of the hormonal profile of peripheral blood serum were determined, a high frequency of thyroid dysfunction and insulin resistance was shown.

For the first time, an analysis of the quality of life, sexual activity and behavior of women with precancerous lesions of the vulva was conducted. The analysis of the quality of life showed a decrease in the integral assessment of vitality, role-emotional functioning and the psychological component of health against the background of reduced, but higher, indicators of physical, role-physical, social functioning, general health, and pain intensity. A reduced frequency of sexual activity, vaginal sex, satisfaction with current sexual activity, less interest in sex was noted against the background of the absence of differences in perceptions of the importance of sexual activity.

For the first time, an analysis of the characteristics of the microbiota of the vagina, intestine, healthy and affected vulvar skin in precancerous lesions of the vulvar area was

conducted, statistically significant differences in the spectrum and number of opportunistic microorganisms in affected and unaffected vulvar skin were proven, which may play an important role in further oncobiogenesis. Data on the spectrum of genotypes in HPV infection in precancerous lesions of the vulvar area were supplemented. It was shown that in addition to genotype 16, HPV genotypes 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 66 are registered among patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial neoplasia, genotype 56 among women with differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, and genotypes 18, 31, 33, 56, 59, 82 among people with vulvar squamous cell carcinoma.

For the first time, a comparative assessment of the sensitivity of various cytological methods for the study of pre/tumor lesions of the vulva was conducted. The advantages of using the liquid cytology technique with scraping with a Cervical-brush type D for the detection of clinically pronounced precancerous lesions of the vulva have been shown for the first time.

A detailed comparative analysis of the results of optical research methods for different forms of precancerous lesions of the vulva has been carried out for the first time: simple and extended vulvoscopy, mobile digital dermoscopy. The prospects and effectiveness of these diagnostic methods have been proven.

The histopathological and immunohistochemical characteristics of precancerous lesions of the vulva have been supplemented. Immunohistochemical study has been proven to be a common and accessible method that allows improving the diagnosis of precancerous conditions. Determination of immunohistochemical markers p16^{INK4a}, p53 and Ki-67 allows in most cases to differentiate differentiated vulvar intraepithelial neoplasia from vulvar high-grade squamous intraepithelial neoplasia. With the help of immunohistochemical study, three molecular subtypes of vulvar intraepithelial neoplasia can be distinguished: 1) p16^{INK4a} +/p53wt subtype associated with HPV infection; 2) p16^{INK4a} -/p53mut, less often p16^{INK4a} +/p53mut, corresponds to HPV-independent VIN with TP53 mutation; 3) p16^{INK4a} -/p53wt is HPV-independent and not associated with TP53 mutation. Vulvar high-grade squamous intraepithelial neoplasia typically shows block-positive p16^{INK4a} staining and a p53wt expression pattern, Ki-67 expression extending above the basal layers throughout the epithelium, while differentiated vulvar intraepithelial neoplasia shows no expression for p16^{INK4a} and shows a p53mut pattern, Ki-67 confined to the basal layers. In vulvar Paget's disease, staining for keratin SK-7, Ki-67 and GATA3 is observed in all cases, but p16^{INK4a} and Melan-A staining are absent. It has been confirmed that in melanoma *in situ* of the vulva, HMB-45, S-100, SOX10 and Melan-A have shown themselves to be highly sensitive markers.

The clinical effectiveness of the proposed system of diagnostic and therapeutic measures in the management of women with precancerous lesions of the vulva was assessed. Modern methods of conservative treatment of precancerous lesions of the vulva using systemic photodynamic therapy with chlorin E6 and combined treatment can be a highly effective alternative to the use of 5% imiquimod cream, photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and partial or radical surgery.

Keywords: precancerous lesions of the vulva, clinical features, diagnostics, hormonal status, quality of life, sexual activity, vaginal, vulvar and intestinal microbiota, human papillomavirus, cytology, vulvoscopy, dermoscopy, vulvar biopsy, morphology, immunohistochemistry, organ-preserving treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГ	–	антимюлерів гормон
АТПО	–	антитіла до тиреопероксидази
ВАШ	–	візуальна аналогова шкала
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ВПЛ ВКР	–	вірус папіломи людини високого канцерогенного ризику
ВПЛ НКР	–	вірус папіломи людини низького канцерогенного ризику
ДІ	–	довірчий інтервал
Е2	–	естрадіол
ІГХ	–	імуногістохімія
МАТ	–	моноклональні антитіла
МЦ	–	менструальний цикл
ПАТ	–	поліклональні антитіла
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
ПРЛ	–	пролактин
СШ	–	ставлення шансів
Т3	–	вільний трийодтиронін
Т4	–	вільний тироксин
Тв	–	вільний тестостерон
ТТГ	–	тиреотропний гормон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
УПМ	–	умовно-патогенні мікроорганізми
ФДТ	–	фотодинамічна терапія
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
DEVIL	–	диференційоване екзофітне інтраепітеліальне ураження вульви
dVIN	–	диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви
ECSVD	–	Європейський коледж з вивчення захворювань вульви
EFC	–	Європейська федерація з кольпоскопії
ESGO	–	Європейське товариство гінекологічної онкології
IFCPC	–	Міжнародна федерація патології шийки матки та кольпоскопії
ISSVD	–	Міжнародне товариство з вивчення вульвовагінальних захворювань
LS	–	склерозуючий лишай
P4	–	прогестерон
VAAD	–	акантоз вульви зі зміненою диференціацією
VHSIL	–	плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви високого ступеня
VIN	–	вульварне інтраепітеліальне ураження
VPD	–	хвороба Педжета вульви
VSCC	–	плоскоклітинний рак вульви