

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР
МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА НАМН УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МОЗ УКРАЇНИ"**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДУНАЄВСЬКА ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 618.16-002.1/.5-076.5-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ**

14.01.01-акушерство і гінекологія

222 - Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

—  —

В. В. Дунаєвська

Київ – 2025

Анотація

Дунаєвська В. В. Оптимізація діагностики та лікування передпухлинних захворювань вульви. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» (22 Охорона здоров'я). – 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.

Метою проведеного дослідження стало підвищення частоти повної регресії та зменшення кількості 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.

У роботі застосовані клініко-анамнестичні цитологічні, мікробіологічні (молекулярно-генетичні, бактеріологічні), інструментальні (проста та розширена кольпоскопія, проста та розширена вульвоскопія, мобільна цифрова дермоскопія, ультразвукове обстеження органів малого тазу), морфологічні, імуногістохімічні, психометричні, статистичні методи дослідження.

Усього дослідження охоплювало 698 пацієнтки, з яких 638 з захворюваннями вульви і 60 здорових пацієнток контрольної групи КГ без будь-яких уражень вульви.

На першому етапі проведено комплексне обстеження 638 пацієнток 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 проведено формування груп відповідно нозологічним одиницям захворювань вульви, підтвердженим гістологічно: група Г1 (n=115) – жінки з дерматозами вульви, група Г2 (n=14) – жінки з кондиломатозом 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.

У групах з VHSIL, з dVIN, з меланомою *in situ* зустрічалися жінки у пременопаузальному та постменопаузальному віці, тобто до 50 і після 50 років, тому для співставлення гормональних даних у цих групах були виділені підгрупи *a* і *б* відповідно віку: підгрупи Г4а, Г5а і Г8а – молодше 50 років, підгрупи Г4б, Г5б і Г8б – 50 років і старше.

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 порівняльний аналіз скарг, вікових, клінічних, анамнестичних, гормональних, сексуальних, мікробіологічних і вірусологічних, цитологічних, вульвоскопічних, дермоскопічних, гістологічних та імуногістохімічних особливостей визначених передпухлинних/ пухлинних захворювань вульви.

На третьому етапі проведено лікування з впровадженням сучасних органозберігальних неінвазивних методик ФДТ та комбінованих методик лікування передпухлинних захворювань вульви в основній групі ОГ (n=207), проведено традиційне лікування у групі порівняння ГП (n=70).

На четвертому етапі оцінена ефективність застосування сучасних неінвазивних методик ФДТ та комбінованих методик лікування передпухлинних захворювань вульви порівняно з традиційними.

Доведено, що пацієнтки з доброякісною патологією і з підозрою на передпухлинні та пухлинні ураження вульви мають схожі скарги,

антропометричні дані, менструальний, репродуктивний, інфекційний, соматичний і оперативний анамнез. Тому у більш, ніж половини хворих проводиться тривала й необґрунтована протизапальна або гормональна терапія з незадовільними результатами без цитологічного/або гістологічного досліджень, спрямована лише на ліквідацію симптомів. Неадекватне трактування скарг і об'єктивних даних, отриманих в процесі огляду жінок, недостатня онкологічна настороженість лікарів і відсутність належного клінічного досвіду для правильної оцінки стану зовнішніх статевих органів призводять до зростання числа запущених форм передпухлинних та пухлинних процесів вульви. Така ситуація потребує проведення об'єктивних методів обстеження, таких як цитологічне дослідження, розширена вульвоскопія, дермоскопія, біопсія уражених ділянок вульви, їх гістологічне та імуногістохімічне дослідження, удосконалення існуючих методів лікування і оцінки їх впливу на якість життя і сексуальне здоров'я.

Виділені найбільш характерні клініко-анамнестичні ознаки передпухлинних уражень вульви. VHSIL, як правило, виникає у молодих жінок і, як правило, має мультифокальний розвиток, розташований навколо інтроїтусу та часто охоплює малі статеві губи. Мультицентричне/мультизональне захворювання часто виникає у випадках VHSIL і може включати цервікальний, вагінальний, перианальний або анальний плоский епітелій. dVIN спостерігається переважно у літніх жінок, його клінічно важко відрізнити від асоційованого дерматозу, LS, що залучають прилеглу шкіру, і зазвичай він виглядає як монофокальні та моноцентричні, слабо відмежовані рожеві або сіро-білі (гіперкератотичні) грубі бляшки, часто екзематозні, з виразкою або скоринкою, але рідко пігментовані. Більшість уражень dVIN виявляються на великих статевих губах і мають різний розмір. VPD може вражати малі статеві губи, клітор, пахові складки, сечовий хід і промежину. Видимі межі здебільшого нерівні, злегка підняті та чітко обмежені, нерідко спостерігається ефект «цукрової глазури». Меланома *in situ*, яка є незвичайним пігментованим ураженням вульви, часто

клінічно не відрізняється від більш поширених доброякісних пігментних уражень, таких як меланоз.

Показано, що особливостями ендокринного статусу осіб з передпухлинними захворюваннями вульви віком до 50 років є найбільші рівні пролактину, тиреотропного гормону і антитіл до тиреопероксидази у жінок з dVIN, найвищі середні рівні вільного тестостерону та індексу вільного тестостерону, рівню інсуліну та індексу інсулінорезистентності у пацієток з VPD, найвищі середні рівні естрадіолу у жінок з меланомою *in situ*. Серед пацієток постменопаузального віку характерними рисами є найбільші рівні тиреотропного гормону і антитіл до тиреопероксидази у жінок з dVIN, найвищі середні рівні вільного тестостерону та індексу вільного тестостерону, рівню інсуліну та індексу інсулінорезистентності у пацієток з VPD, найбільші середні рівні лютеїнізуючого гормону, пролактину і естрадіолу у жінок з меланомою *in situ*. Середній рівень 25(OH)D статистично вірогідно між жінками з різними передпухлинними захворюваннями вульви не відрізнявся. Інсулінорезистентність найчастіше зустрічалася в пременопаузі серед осіб з dVIN, а в постменопаузі – з VPD.

Встановлено, що характерною рисою якості життя хворих на передпухлинні ураження вульви за шкалою опитувальника SF-36 є значиме 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. 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 dVIN, найменша частота занять вагінальним сексом, якість поточної сексуальної активності і наявність оргазму – у жінок при VPD. Встановлена вірогідно вища

зацікавленість сексом у жінок з VHSIL порівняно з жінками з dVIN (СШ 0,5269 [0,2840-0,9773], $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз чутливості різних цитологічних методик дослідження уражень вульви показав, що чутливість методики цитологічного дослідження прямих мазків-відбитків вульви для виявлення раку складає 5,11 %, методики цитологічного дослідження прямих мазків-відбитків з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину – 30,77%, методики 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. Цитологічні методи досліджень є малоінформативними для виявлення передпухлинних уражень та раку вульви, які лежать в товщі гіперкератозу. Загальна чутливість різних методик цитологічного дослідження при діагностиці раку вульви складає 5,11 %, порівняно з гістологічним дослідженням СШ 0,3075 [0,1553-0,6087], $p < 0,01$.

Застосування методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви може використовуватися як інструмент сортування для визначення необхідності біопсії, може покращити комфорт пацієнта, особливо у пацієнтів, які можуть вимагати послідовних повторних біопсій. Чутливість вказаної методики статистично вірогідно не відрізняється при VHSIL і dVIN і складає відповідно 64,29 % (СШ 0,7200 [0,1787-2,9011], $p > 0,05$).

Встановлено, що при порівнянні результатів оптичних методів дослідження виявлення передраку вульви було значно вище після дермоскопії, ніж після вульвоскопії. Під час вульвоскопії не так видно судинні мережі, як при проведенні дермоскопії, а саме ці судини є характерною ознакою для VHSIL та VSCC. У пацієнтів, яким проводилась дермоскопія виявлення VHSIL складало 97,70 %, а під час вульвоскопії лише 58,62%

порівняно із гістологічним заключенням. Позитивну оцтову пробу мають 83,91 % жінок з VHSIL і 34,86 % з VSCC. Позитивний тест Колінза найчастіше зустрічається при VHSIL (90,80 %) і при dVIN (79,87 %). При VHSIL, яка чітко реагує на оцтову кислоту, ймовірність запідозрити патологію і правильно взяти біопсію прирівнюється до 100%, а при VSCC на фоні атрофії вульви пропустити передрак і рак сягає 42,86 %. Тому, використання дермоскопії для діагностики передпухлинних уражень вульви і VSCC є дуже перспективним та ефективним методом. При дермоскопії при VHSIL найчастіше зустрічаються вигнуті та короткі судини (94,25 %). Судини у вигляді крапочок і клубочків реєструються у 50,00 % жінок з dVIN і у 50,00 % з VSCC. При дермоскопічній діагностиці VIN вульви важлива правильна оцінка кольорів і компактності, наявних в ураженні, а не наявність окремих дермоскопічних параметрів. Отже, чим більш компактний і насичений колір, тим більша ймовірність того, що VIN має клас VIN3. При наявності мультифокальних уражень ідентифікація специфічних дермоскопічних особливостей, які дозволяють диференціювати ступені інтраепітеліальної неоплазії, може допомогти мінімізувати кількість непотрібних біопсій вульви і скерувати місцеве органозберігальне лікування.

Доведено, що серед пацієток з передпухлинними ураженнями вульви вагінальна мікробіота осіб з VHSIL характеризується збільшенням порівняно з пацієтками з dVIN переважної більшості факультативних та облігатних анаеробів, грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. Характерною особливістю вагінальної мікробіоти хворих на dVIN є висока концентрація таксонів *Prevotella spp.* Здорова шкіра вульви пацієток з передпухлинними ураженнями нагадує вагінальний і шкірний мікробіомний склад здорових жінок, включаючи роди *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Staphylococcus* і *Corynebacterium*. Уражена шкіра пацієнтів з VHSIL показує збільшення таксонів з роду *Prevotella spp.*, *Fusobacteria spp.* та *Peptostreptococcus spp.*, з dVIN характеризується збагаченням таксонів з роду *Prevotella sgp*, *Fusobacteria spp.*, *Atopobium vaginae*, *Corynebacterium spp.*

та збідненням *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* порівняно з неураженою шкірою.

При вірусологічному обстеженні інфікування ВПЛ зареєстровано у 73,56 % жінок з VHSIL, у 4,55 % пацієнток з dVIN, у 11,11 % осіб з VPD, у 12,50% жінок з меланомою *in situ* і у 25,00 % пацієнток з VSCC. У всіх жінок з передпухлинними ураженнями вульви при інфікуванні ВПЛ виявлена наявність ВПЛ ВКР. Окрім генотипу 16 серед пацієнток 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. Серед інфікованих пацієнток ВПЛ НКР з VHSIL спостерігаються генотипи 6, 40, 43, 70, серед жінок з dVIN – генотип 11, серед осіб з VSCC – генотипи 6, 11.

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* можуть впливати на високоселективний напівпроникний кишковий бар'єр з утворенням синдрому негерметичної кишки. Розвиток цього синдрому уповільнює метаболізм, викликає нестачу вітамінів, мінералів, амінокислот, викликає імунну дискразію, ініціює процеси хронічного системного запалення, які, втручаючись у взаємодію кишківник-вульва-вагіна можуть бути одним із чинників запальних та автоімунних змін, патогенетичних механізмів при передпухлинних ураженнях вульви.

Уточнені гістопатологічні характеристики передпухлинних уражень вульви. Диспластичні зміни при VHSIL зачіпають, як правило, всю товщину епітелію, характеризуються вираженим клітинним поліморфізмом, а також порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення з гіперхромією ядер. Характерна наявність койлоцитарних змін у верхніх шарах епітелію. Морфологічна діагностика dVIN складає певні труднощі через невиражену атипію, високий ступінь диференціювання диспластичних клітин, а також

через відсутність точних і відтворюваних діагностичних критеріїв морфологічної оцінки. Характерні пара- і дискератоз, базальна ядерна атипія клітин зі збільшенням їх у розмірах та наявністю ядерців разом із передчасною кератинізацією з гіпереозинофільними кератиноцитами. Койлоцитарні зміни не виявляються. Макронуклеолі та кутові ядра повинні спонукати патологоанатома розглянути діагноз dVIN. Поширеною морфологічною ознакою dVIN є плоскоклітинна гіперплазія з подовженням сітчастих гребнів і вираженими міжклітинними містками в нижній частині епітелію та відсутністю зернистого шару в поєднанні з гіперкератозом з паракератозом. Порушення дозрівання та поява бруківки є специфічними та відтворюваними ознаками dVIN, які можуть бути особливо корисними там, де ядерна атипія менш виражена. При VPD характерний 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.

Доведено, що імуногістохімічне дослідження є поширеним і доступним методом, що дозволяє покращити діагностику передпухлинних станів. Визначення імуногістохімічних маркерів p16^{INK4a}, p53 та Ki67 дає змогу у більшості випадків віддиференціювати dVIN від VHSIL. За допомогою імуногістохімічного дослідження можна виділити три молекулярні підтипи VIN: 1) p16^{INK4a} +/p53wt підтип, пов'язаний з ВПЛ-інфекцією; 2) p16^{INK4a} -/p53mut, рідше p16^{INK4a} +/p53mut, відповідає ВПЛ-незалежній VIN з мутацією *TP53*; 3) p16^{INK4a} -/p53wt є ВПЛ-незалежним і не пов'язаний з мутацією *TP53*. VHSIL, 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 dVIN не показує експресію для p16^{INK4a} і демонструє патерн p53 mut, Ki-67 приурочений до базальних шарів. При VPD спостерігається забарвлення у всіх випадках кератином CK-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.

Оцінена клінічна ефективність запропонованої системи діагностично-лікувальних заходів при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви. Сучасні методики консервативного лікування VIN з використанням системної фотодинамічної терапії з хлорином Е6 і комбінованого лікування можуть бути високоефективною альтернативою застосування 5%-вого крему іміквімоду, фотодинамічної терапії з 5-амінолевуліновою кислотою та частковому або радикальному хірургічному втручанню. Запропоновані методики лікування привели через 3 міс. до збільшення частоти повної регресії VIN у 3,37 раза (СШ 62,1875 [25,8823-149,4180], $p<0,01$), зменшення випадків часткового регресу у 23,68 раза (СШ 0,0234 [0,00781-0,0700], $p<0,01$) і відсутності ефекту у 13,32 раза (СШ 0,0569 [0,0185-0,1754], $p<0,01$); через 6 міс. – збільшення частоти повної регресії VIN у 1,57 раза (СШ 15,6192 [6,64,22-36,7287], $p<0,01$) і зниження рецидивів у 6,66 раза (СШ 0,1161 [0,0478-0,2820], $p<0,01$), через рік після проведеного лікування – збільшення частоти повної регресії VIN у 1,22 раза (СШ 2,5286 [1,3317-4,8010], $p<0,01$) і зменшення рецидивів у 2,07 раза (СШ 0,3955 [0,2083-0,7509], $p<0,01$).

Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 встановила, що через 1 рік після застосування сучасних методик консервативного лікування VIN з використанням системної фотодинамічної терапії з хлорином Е6 і комбінованого лікування статистично значимо покращуються показники фізичного функціонування в 1,16 раза ($p<0,01$), рольового фізичного функціонування – в 1,40 ($p<0,01$), інтенсивності болю – в 1,08 ($p<0,01$), загального здоров'я – в 1,41 ($p<0,01$), життєздатності – в 1,29 ($p<0,01$), соціального функціонування – в 1,35 ($p<0,01$), рольового емоційного функціонування – в 1,48 ($p<0,01$) і психологічного здоров'я – в 1,42 ($p<0,01$).

Виявлено, що через 1 рік після застосування сучасних методик консервативного лікування VIN збільшилася частота статевої активності у 1,74 раза (3,2351 [1,8377-5,6951], $p<0,01$), частота вагінального сексу у 1,77 раза

(СШ 7,6250 [4,0492-14,3585], $p<0,01$), показник сексуальної активності іноді або взагалі дуже задоволена у 1,53 раза (СШ 7,4510 [3,7406-14,98418], $p<0,01$), знизилася частота відсутності оргазму або нечастого оргазму у 2,01 раза (СШ 0,3388 [0,1823-0,6296], $p<0,01$), підвищилася кількість зацікавлених у сексі пацієнток у 1,70 раза (СШ 2,8000 [1,5946-4,9165], $p<0,01$) і осіб з відношенням до вагінальної сексуальної активності як важливої функції у 1,79 раза (СШ 3,5584 [2,0238-6,2569], $p<0,01$).

Наукова новизна. 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.

Ретроспективно проаналізовані скарги, анамнестичні дані у пацієнток з гістологічно підтвердженими доброякісними, передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви і на підставі отриманих даних доповнені найбільш характерні діагностичні ознаки передпухлинних уражень 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 проведена 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 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.

Вперше проведений аналіз особливостей мікробіоти піхви, кишківника, здорової та ураженої шкіри вульви при передпухлинних ураженнях вульви, доведені статистично значимі відмінності спектру та кількості умовно-патогенних мікроорганізмів ураженої та неураженої 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 пацієнток 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.

Доповнені гістопатологічні та імуногістохімічні характеристики передпухлинних уражень вульви.

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

Практичне значення. Для лікарів гінекологів, онкогінекологів та дерматологів запропонована система діагностично-лікувальних заходів при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви, що надало можливість через рік після проведеного лікування збільшити частоту повної регресії VIN у 1,2 раза ($p < 0,01$) і зменшити кількість рецидивів у 2,07 раза ($p < 0,01$).

Опублікований патент на корисну модель «Спосіб фотодинамічної терапії вульварної інтраепітеліальної неоплазії» (UA) (2020).

Впровадження результатів дослідження. Запропонована система діагностично-лікувальних заходів при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви впроваджена в клінічну практику ДНП «Національного інституту раку» України, 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), Державна наукова установа «Центр інноваційних 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 багатoproфільна 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.

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.

ANNOTATION

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 specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology" (22 Health care). – 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.

The aim of the study was to increase the frequency of complete regression and reduce the number of recurrences of precancerous diseases of the vulva by studying the features of clinical, hormonal, cytological, vulvoscopy, dermoscopy, morphological characteristics, the state of the vaginal, vulvar and intestinal microbiota, quality of life, sexual activity and developing a system of diagnostic and therapeutic measures on this basis.

The work used clinical and anamnestic cytological, microbiological (molecular genetic, bacteriological), instrumental (simple and extended colposcopy, simple and extended vulvoscopy, mobile digital dermoscopy, ultrasound examination of the pelvic organs), morphological, immunohistochemical, psychometric, statistical research methods.

The study included 698 patients in total, including 638 with vulvar diseases and 60 healthy control group patients without any vulvar lesions.

At the first stage, a comprehensive examination of 638 patients aged 25 to 70 years with suspected precancerous or tumoral diseases of the vulvar and 60 healthy women in the control group CG was conducted.

At the second stage, groups were formed according to the nosological units of vulvar diseases confirmed histologically: group G1 (n=115) - women with vulvar dermatoses, group G2 (n=14) - women with vulvar condylomatosis, group G3

(n=130) - women with lichen sclerosus (LS), group G4 (n=87) - women with vulvar high-grade squamous intraepithelial neoplasia (VHSIL), group G5 (n=154) - women with differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN), group G6 (n=36) - women with vulvar Paget's disease (VPD), group G7 (n=24) - women with melanocytic nevus, group G8 (n=32) - women with melanoma *in situ*, group G9 (n=20) - women with malignant melanoma, group G10 (n=26) - women with vulvar squamous cell carcinoma (VSCC).

In the groups with VHSIL, with dVIN, with melanoma *in situ*, there were women in premenopausal and postmenopausal age, that is, before 50 and after 50 years, therefore, to compare hormonal data in these groups, subgroups a and b were distinguished according to age: subgroups G4a, G5a and G8a - younger than 50 years, subgroups G4b, G5b and G8b - 50 years and older.

The control group CG consisted of 60 healthy women without vulvar lesions, of which 30 women in the control group CG1 were under 50 years of age, and 30 people in the control group CG2 were ≥ 50 years of age.

A comparative analysis of complaints, age, clinical, anamnestic, hormonal, sexual, microbiological and virological, cytological, vulvoscopy, dermoscopy, histological and immunohistochemical features of certain precancerous/tumorous diseases of the vulva was conducted. At the third stage, treatment was carried out with the introduction of modern organ-preserving non-invasive photodynamic therapy (PDT) methods and combined methods of treating precancerous diseases of the vulva in the main group of MG (n=207), traditional treatment was carried out in the comparison group of GC (n=70).

At the fourth stage, the effectiveness of modern non-invasive PDT methods and combined methods of treatment of precancerous diseases of the vulva compared with traditional ones was assessed.

It has been proven that patients with benign pathology and suspected precancerous and tumor lesions of the vulva have similar complaints, anthropometric data, menstrual, reproductive, infectious, somatic and surgical history. Therefore, more than half of the patients undergo long-term and unjustified

anti-inflammatory or hormonal therapy with unsatisfactory results without cytological/or histological studies, aimed only at eliminating symptoms. Inadequate interpretation of complaints and objective data obtained during the examination of women, insufficient oncological vigilance of doctors and the lack of proper clinical experience for the correct assessment of the condition of the external genitalia lead to an increase in the number of advanced forms of precancerous and tumor processes of the vulva. This situation requires objective examination methods, such as cytological examination, extended vulvoscopy, dermoscopy, biopsy of the affected areas of the vulva, their histological and immunohistochemical examination, improvement of existing treatment methods and assessment of their impact on quality of life and sexual health.

The most characteristic clinical and anamnestic signs of precancerous lesions of the vulva are highlighted. VHSIL, as a rule, occurs in young women and, as a rule, has a multifocal development, located around the introitus and often involves the labia minora. Multicentric/multizonal disease often occurs in cases of VHSIL and may involve cervical, vaginal, perianal or anal squamous epithelium. dVIN occurs predominantly in older women, is clinically indistinguishable from the associated dermatosis, lichen sclerosus, involving the adjacent skin, and usually presents as monofocal and monocentric, poorly demarcated pink or gray-white (hyperkeratotic) rough plaques, often eczematous, ulcerated, or crusted, but rarely pigmented. Most dVIN lesions are found on the labia majora and vary in size. VPD may involve the labia minora, clitoris, inguinal folds, urethra, and perineum. The visible margins are usually irregular, slightly raised, and well-circumscribed, often with a “sugar-icing” effect. Melanoma in situ, an uncommon pigmented lesion of the vulva, is often clinically indistinguishable from more common benign pigmented lesions such as melanosis.

It has been shown that the features of the endocrine status of individuals with precancerous diseases of the vulva under the age of 50 are the highest levels of prolactin, thyroid-stimulating hormone and antibodies to thyroid peroxidase in women with dVIN, the highest mean levels of free testosterone and free testosterone

index, insulin level and insulin resistance index in patients with VPD, the highest mean levels of estradiol in women with melanoma in situ. Among postmenopausal patients, the characteristics are the highest levels of thyroid-stimulating hormone and antibodies to thyroid peroxidase in women with dVIN, the highest mean levels of free testosterone and free testosterone index, insulin level and insulin resistance index in patients with VPD, the highest mean levels of luteinizing hormone, prolactin and estradiol in women with melanoma in situ. The average level of 25(OH)D did not differ statistically significantly between women with different precancerous diseases of the vulvar area. Insulin resistance was most often found in premenopause among individuals with dVIN, and in postmenopause – with VPD.

It was established that a characteristic feature of the quality of life of patients with precancerous lesions of the vulvar area according to the SF-36 questionnaire scale is a significant 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. Women with precancerous lesions of the vulvar area, compared with healthy women, are distinguished by a reduced frequency of sexual activity, vaginal sex, satisfaction with current sexual activity, and less interest in sex against the background of no difference in perceptions of the importance of sexual activity. The lowest frequency of sexual activity was observed in women with dVIN, the lowest frequency of vaginal sex, quality of current sexual activity and presence of orgasm were in women with VPD. Significantly higher interest in sex was found in women with VHSIL compared to women with dVIN (OR 0.5269 [0.2840-0.9773], $p < 0.05$).

A comparative analysis of the sensitivity of different cytological methods for the study of vulvar lesions showed that the sensitivity of the cytological method of direct vulvar smears-impressions for the detection of cancer is 5.11%, the cytological method of direct vulvar smears-impressions with prior application of saline solution to the vulvar area is 30.77%, and the liquid cytology method is 37.50%. Preliminary scraping with a scalpel or spatula from the area of vulvar lesions before taking

smears-impressions in 60% of patients with pre-neoplastic and tumoral lesions of the vulvar provokes the development of dermatoses. The sensitivity of cytological methods of research is highest when taking material from eroded surfaces, cracks and exophytic lesions. Cytological research methods are of little information for the detection of pre-neoplastic lesions and vulvar cancer, which lie in the thickness of hyperkeratosis. The overall sensitivity of the different cytology techniques for diagnosing vulvar cancer was 5.11%, compared with histology (OR 0.3075 [0.1553-0.6087], $p < 0.01$).

The use of liquid-based cytology with a Cervical-brush type D to detect clinically significant precancerous lesions of the vulvar area can be used as a triage tool to determine the need for biopsy and may improve patient comfort, especially in patients who may require consecutive repeat biopsies. The sensitivity of this technique is not statistically significantly different for VHSIL and dVIN, and is 64.29% (OR 0.7200 [0.1787-2.9011], $p > 0.05$), respectively.

It was found that when comparing the results of optical methods of research, the detection of vulvar precancer was significantly higher after dermoscopy than after vulvoscopy. During vulvoscopy, vascular networks are not as visible as during dermoscopy, and these vessels are a characteristic feature of VHSIL and VSCC. In patients who underwent dermoscopy, the detection of VHSIL was 97.70%, and during vulvoscopy only 58.62% compared with the histological conclusion. A positive vinegar test is found in 83.91% of women with VHSIL and 34.86% with VSCC. A positive Collins test is most often found in VHSIL (90.80%) and in dVIN (79.87%). In VHSIL, which clearly reacts to acetic acid, the probability of suspecting pathology and correctly taking a biopsy is equal to 100%, and in VSCC against the background of vulvar atrophy, the probability of missing precancer and cancer reaches 42.86%. Therefore, the use of dermoscopy for the diagnosis of precancerous lesions of the vulva and VSCC is a very promising and effective method. In dermoscopy, curved and short vessels are most often found in VHSIL (94.25%). Vessels in the form of dots and glomeruli are recorded in 50.00% of women with dVIN and in 50.00% of women with VSCC. In dermoscopic diagnosis

of VIN of the vulva, the correct assessment of the colors and compactness present in the lesion is important, and not the presence of individual dermoscopic parameters. Therefore, the more compact and saturated the color, the greater the likelihood that the VIN has a VIN3 class. In the presence of multifocal lesions, identification of specific dermoscopic features that allow differentiation of the grades of intraepithelial neoplasia may help minimize the number of unnecessary vulvar biopsies and guide local organ-sparing treatment.

It has been proven that among patients with precancerous lesions of the vulva, the vaginal microbiota of individuals with VHSIL is characterized by an increase in the vast majority of facultative and obligate anaerobes, fungi of the genus *Candida spp.*, as well as *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* compared to patients with dVIN. A characteristic feature of the vaginal microbiota of patients with dVIN is a high concentration of *Prevotella spp.* taxa. Healthy vulva skin of patients with precancerous lesions resembles the vaginal and skin microbiome composition of healthy women, including the genera *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. The affected skin of patients with VHSIL shows an increase in taxa from the genus *Prevotella spp.*, *Fusobacteria spp.* and *Peptostreptococcus spp.*, with dVIN is characterized by an enrichment of taxa from the genus *Prevotella sgp*, *Fusobacteria spp.*, *Atopobium vaginae*, *Corynebacterium spp.* and an depletion of *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* compared to unaffected skin.

During virological examination, HPV infection was registered in 73.56% of women with VHSIL, in 4.55% of patients with dVIN, in 11.11% of people with VPD, in 12.50% of women with melanoma in situ and in 25.00% of patients with VSCC. In all women with precancerous lesions of the vulva during HPV infection, the presence of HPV of high carcinogenic risk was detected. In addition to genotype 16, HPV genotypes 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 66 are registered among patients with VHSIL, genotype 56 among women with dVIN, genotypes 18, 31, 33, 56, 59, 82 among people with VSCC. Among infected patients with HPV of low carcinogenic risk with VHSIL, genotypes 6, 40, 43, 70 are observed, among women

with dVIN – genotype 11, among people with VSCC – genotypes 6, 11. Reduced intestinal colonization of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, *Bacteroides* and *Enterococcus faecium* was detected, as well as excessive growth of such opportunistic bacteria as *Escherichia coli* with reduced enzymatic activity, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Enterobacter*, *Clostridioides difficile* and *Proteus* can affect the highly selective semipermeable intestinal barrier with the formation of leaky gut syndrome. The development of this syndrome slows down metabolism, causes a lack of vitamins, minerals, amino acids, causes immune dyscrasia, initiates processes of chronic systemic inflammation, which, interfering with the interaction of the intestine-vulva-vagina, can be one of the factors of inflammatory and autoimmune changes, pathogenetic mechanisms in precancerous lesions of the vulva.

Histopathological characteristics of precancerous lesions of the vulva have been clarified. Dysplastic changes in VHSIL usually affect the entire thickness of the epithelium, are characterized by pronounced cellular polymorphism, as well as a violation of the nuclear-cytoplasmic ratio with hyperchromia of the nuclei. The presence of koilocytic changes in the upper layers of the epithelium is characteristic. Morphological diagnosis of dVIN presents certain difficulties due to the mild atypia, high degree of differentiation of dysplastic cells, as well as the lack of accurate and reproducible diagnostic criteria for morphological assessment. Para- and dyskeratosis, basal nuclear atypia of cells with an increase in their size and the presence of nucleoli together with premature keratinization with hypereosinophilic keratinocytes are characteristic. Koilocytic changes are not detected. Macronucleoli and angular nuclei should prompt the pathologist to consider the diagnosis of dVIN. A common morphological feature of dVIN is squamous cell hyperplasia with elongated reticular ridges and pronounced intercellular bridges in the lower part of the epithelium and the absence of a granular layer in combination with hyperkeratosis with parakeratosis. Maturation disorders and the appearance of cobblestones are specific and reproducible features of dVIN, which can be especially useful where nuclear atypia is less pronounced. In VPD, a thickened, often

acanthotic epidermis, elongated reticular ridges, the presence of Paget's cells, and an inflammatory infiltrate of varying intensity are characteristic. In melanoma *in situ*, an asymmetric proliferation of melanocytes within the epidermis and an epidermal accumulation of highly pigmented melanophages are recorded.

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 Ki67 allows in most cases to differentiate dVIN from VHSIL. With the help of immunohistochemical study, three molecular subtypes of VIN 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. VHSIL typically shows block-positive p16INK4a staining and a p53wt expression pattern, Ki-67 expression extending above the basal layers throughout the epithelium, while dVIN shows no expression for p16^{INK4a} and shows a p53mut pattern, Ki-67 confined to the basal layers. In VPD, 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 VIN 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. The proposed treatment methods resulted in 3 months to an increase in the frequency of complete VIN regression by 3.37 times (OR 62.1875 [25.8823-149.4180], $p < 0.01$), a decrease in partial regression by 23.68 times (OR 0.0234 [0.00781-0.0700], $p < 0.01$) and the absence of effect by 13.32 times (OR 0.0569 [0.0185-0.1754], $p < 0.01$); after 6 months – an increase in the frequency of complete regression of VIN by 1.57 times

(OR 15.6192 [6.6422-36.7287], $p<0.01$) and a decrease in relapses by 6.66 times (OR 0.1161 [0.0478-0.2820], $p<0.01$), a year after the treatment – an increase in the frequency of complete regression of VIN by 1.22 times (OR 2.5286 [1.3317-4.8010], $p<0.01$) and a decrease in relapses by 2.07 times (OR 0.3955 [0.2083-0.7509], $p<0.01$).

Assessment of quality of life using the SF-36 questionnaire established that 1 year after the application of modern methods of conservative treatment of VIN using systemic photodynamic therapy with chlorin E6 and combined treatment, the indicators of physical functioning statistically significantly improved by 1.16 times ($p<0.01$), role physical functioning - by 1.40 ($p<0.01$), pain intensity - by 1.08 ($p<0.01$), general health - by 1.41 ($p<0.01$), vitality - by 1.29 ($p<0.01$), social functioning - by 1.35 ($p<0.01$), role emotional functioning - by 1.48 ($p<0.01$) and psychological health - by 1.42 ($p<0.01$).

It was found that 1 year after the application of modern methods of conservative treatment of VIN, the frequency of sexual activity increased by 1.74 times (3.2351 [1.8377-5.6951], $p<0.01$), the frequency of vaginal sex by 1.77 times (SD 7.6250 [4.0492-14.3585], $p<0.01$), the indicator of sexual activity sometimes or generally very satisfied by 1.53 times (SD 7.4510 [3.7406-14.98418], $p<0.01$), the frequency of no orgasm or infrequent orgasm decreased by 2.01 times (OR 0.3388 [0.1823-0.6296], $p<0.01$), the number of patients interested in sex increased by 1.70 times (SD 2.8000 [1.5946-4.9165], $p<0.01$) and persons with a relationship to vaginal sexual activity as an important function by 1.79 times (OR 3.5584 [2.0238-6.2569], $p<0.01$).

Scientific novelty. The work provides a new solution to the current scientific problem of modern medicine, namely obstetrics and gynecology, at the modern methodological level, to increase the effectiveness of the treatment of precancerous lesions of the vulva by developing a system of therapeutic and diagnostic measures using modern minimally invasive treatment methods.

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, 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.

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 oncogenesis.

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 VHSIL, genotype 56 among women with dVIN, and genotypes 18, 31, 33, 56, 59, 82 among people with VSCC.

The histopathological and immunohistochemical characteristics of precancerous lesions of the vulva have been supplemented.

For the first time, the clinical effectiveness of the developed system of diagnostic and therapeutic organ-preserving measures in the management of women with precancerous lesions of the vulva, as well as their quality of life, sexual activity and behavior one year after treatment, has been assessed.

Practical significance. For gynecologists, oncogynecologists and dermatologists, a system of diagnostic and therapeutic measures in the management of women with precancerous lesions of the vulva has been proposed, which made it possible to increase the frequency of complete regression of VIN by 1.2 times ($p < 0.01$) and reduce the number of relapses by 2.07 times ($p < 0.01$) a year after the treatment. A patent for a utility model “Method of photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia” (UA) (2020) has been published.

Implementation of the research results. The proposed system of diagnostic and therapeutic measures in the management of women with precancerous lesions of the vulva has been implemented in the clinical practice of the National Cancer Institute of Ukraine, Department of Endocrine Gynecology with the scientific group for the study of modern technologies of reproductive medicine of the State Educational Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of NAMS of Ukraine (Kyiv), State Scientific Institution “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine” (Kyiv), Municipal non-profit enterprise “Kyiv City Maternity Hospital No. 1” of the Kyiv City Council, Municipal non-profit enterprise “Kyiv City Clinical Hospital No. 9” of the Kyiv City Council, Municipal non-profit enterprise “City Clinical Multidisciplinary Hospital No. 25” of the Kharkiv City Council, Limited Liability Company “Nebozvid” (Kharkov), Municipal non-profit enterprise “Regional Medical Center of Family Health” of the Dnipropetrovsk

Regional Council, Municipal non-profit enterprise “Khmelnyskyi Regional Anti-Tumor Center” of the Khmelnytskyi Regional Council, Municipal non-profit enterprise “Ternopil Communal City Hospital No. 2” of the Ternopil City Council, Municipal non-profit enterprise “Zhytomyr Regional Oncology Dispensary” of the Zhytomyr Regional Council.

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.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали 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) *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Церковский Д.А., Сольский В.С. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).*
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) *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, Манжалій Е. Г.– підбір та аналіз літератури за тематикою дослідження; Татарчук Т. Ф., Бака О. М. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).*
3. Дунаєвська ВВ, Манжалій ЕГ. Порухнення 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) *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Манжалій Е. Г. надавала консультативну допомогу, брала участь у редагуванні тексту статті)*
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) *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Горкавий Є. О. надавав анестезіологічну та консультативну допомогу, брав участь у редагуванні тексту статті)*

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) *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Захаренко Н. Ф., Церковський Д. А., надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).*

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. *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Церковський Д. О., Татарчук Т. Ф., Гончарук І. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).*

7. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський 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. *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз*

отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Церковський Д. А., надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Проценко Т. В., Церковський Д. А., надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Захаренко Н.Ф. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Косей Н. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)

11. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ. Склероатрофічний ліхен вульви у пацієнток з обмеженою склеродермією. *Клінічна та*

профілактична медицина. 2020; 3(13): 45-52. DOI: 10.31612/2616-4868.3(13).2020.05. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Проценко Т. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Захаренко Н. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)*

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук Т. Ф., Занько О. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).*

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 самотійно).*

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу,*

статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Манжальї Е. Г. надавала консультативну допомогу, брала участь у редагуванні тексту статті)

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Савлук О. М. надавала консультативну допомогу, брала участь у редагуванні тексту статті)

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Логінова Е. О., Боцюн П. М., Богоніс Н. В. проводили цитологічне дослідження, надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)

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 самотійно).

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Татарчук ТФ надавала консультативну допомогу, брала участь у редагуванні тексту статті).

20. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоякісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. *Медична та клінічна хімія*. 2022;24(2):92-99. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212. *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Шакало І. М., Кротевич М. С., Трохимович С. С. проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження, надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)*

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 самотійно)*.

22. Dunaevskaya VV, Med VV, Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns самотійно 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>. *(Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку; Кротевич М. С., Мед В. В. проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження, надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті)*.

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 самотійно)*.

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 самотійно).

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 самотійно).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку; Церковський Д. О. надавав консультативну допомогу, брав участь у редагуванні тексту тез).

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. (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку; Татарчук Т. Ф., Церковський Д. О. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту статті).

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

28. Патент на корисну модель № 142312 Україна, МПК (2020.01): A61K31/00 A61N5/067 A61P15/00. 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. *(Здобувачкою проаналізовано аналоги за тематикою дослідження, розроблено спосіб, виконано набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено патент до друку; Татарчук Т. Ф., Войцехович В. С., Яроцька Н. В. надавали консультативну допомогу, брали участь у редагуванні тексту патенту).*

ЗМІСТ	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	37
ВСТУП.....	40
РОЗДІЛ І СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ УРАЖЕНЬ ВУЛЬВИ (АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)	50
1.1. Еволюція термінології та класифікацій передпухлинних уражень вульви	51
1.2. Епідеміологія та етіологія передпухлинних уражень вульви	54
1.3. Клініко-діагностичні аспекти передпухлинних уражень вульви ..	65
1.4. Якість життя та психосексуальні проблеми жінок з передпухлинними ураженнями вульви	75
1.5. Менеджмент передпухлинних уражень вульви.	79
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
2.1 Бази, дизайн та матеріал дослідження	91
2.2 Методи дослідження.	95
2.3 Використані методи лікування	111
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ПІДОЗРОЮ НА ПЕРЕДПУХЛИННІ ТА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ ВУЛЬВИ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) ..	114
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ, ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ Д ОСІБ З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ.....	149
РОЗДІЛ 5 СЕКСУАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТА ПОВЕДІНКА, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ.....	158
5.1. Сексуальна активність та поведінка	158

5.2. Оцінка якості життя	169
РОЗДІЛ 6 ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ЦИТОЛОГІЧНОГО ТА ОПТИЧНИХ (ВУЛЬВОСКОПІЧНОГО, ДЕРМОСКОПІЧНОГО) МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ УРАЖЕННЯХ ВУЛЬВИ.....	173
6.1. Цитологічне обстеження.....	173
6.1.1. Ретроспективне дослідження ефективності різних методик цитологічного дослідження передпухлинних та пухлинних уражень вувльви	173
6.1.2. Застосування рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical- brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вувльви.....	185
6.2. Вувльвоскопія та дермоскопія	190
РОЗДІЛ 7 ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНОЇ, ВУЛЬВАРНОЇ ТА КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ, ВПЛ-ІНФІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТОК З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ	211
7.1. Особливості вагінальної та вувльварної мікробіоти у жінок з передпухлинними ураженнями вувльви.....	211
7.2. Інфікування вірусом папіломи людини жінок з передпухлинними ураженнями	219
7.3. Особливості кишкової мікробіоти пацієнток з передпухлинними ураженнями вувльви та плоскоклітинним раком вувльви	222
РОЗДІЛ 8 ГІСТОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ	226
8.1. Гістопатологічні особливості передпухлинних захворювань вувльви	226

8.2. Імуногістохімічні особливості передпухлинних захворювань вульви	239
РОЗДІЛ 9 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ	250 251
9.1. Застосовані методики лікування у групах порівняння.	
9.2. Клінічна ефективність проведеного лікування у досліджуваних групах.	253
9.3. Якість життя пролікованих пацієнток через рік після проведеного лікування	261
9.4. Сексуальна активність і поведінка через рік після проведеного лікування	264
РОЗДІЛ 10 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	273
ВИСНОВКИ.....	340
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	348
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	351
ДОДАТКИ.....	403

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛК	—	амінолевулінова кислота
АМГ	—	антимюллерів гормон
АФК	—	активні форми кисню
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВМС	—	внутрішньоматкова система
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	—	вірус папіломи людини
ВПЛ ВКР	—	ВПЛ високого канцерогенного ризику
ВПЛ НКР	—	ВПЛ низького канцерогенного ризику
Е2	—	естрадіол
ЗБМ	—	загальна бактеріальна маса
ІГХ	—	імуногістохімія
ІФА	—	імуноферментний аналіз
ККД	—	коефіцієнт корисної дії
КОК	—	комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	—	лютеїнізуючий гормон
МАТ	—	моноклональні антитіла
МНВ	—	міжнародне нормалізоване відношення
МЦ	—	менструальний цикл
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПРЛ	—	пролактин
РКД	—	рандомізоване контрольоване дослідження
Тв	—	тестостерон вільний
Т3	—	трийотиронін вільний
Т4	—	тироксин
ТТГ	—	тиреотропний гормон

УПМ	– умовно-патогенні мікроорганізми
ФДТ	– фотодинамічна терапія
ФС	– фотосенсібілізатор
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
5-ФУ	– 5-фторурацил
AIN	– анальна інтраепітеліальна неоплазія
AR	– рецептор андрогенів
Bcl-2	– B-cell Leukemia/Lymphoma-2
CADM1	– молекула клітинної адгезії 1
CIN	– цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
CUSA	– кавітаційна ультразвукова хірургічна аспірація
DEVIL	– диференційоване екзофітне внутрішньоепітеліальне ураження вульви
dVIN	– differentiated vulvar intraepithelial neoplasia - диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви
ER	– рецептор естрогенів
FIGO	– Міжнародна федерація гінекології та акушерства
H&E	– гематоксилін та еозин
HSIL	– внутрішньоепітеліальне ураження високого ступеня
IDS	– Міжнародне товариство дермоскопії
IFCPC	– Міжнародна федерація патології шийки матки та кольпоскопії
IFN	– інтерферон
IL	– інтерлейкін
ISSVD	– Міжнародне товариство з вивчення захворювань вульви
LAST	– Lower anogenital squamous terminology - нижня аногенітальна плоскоклітинна термінологія
LS	– lichen sclerosus - склерозуючий лишай

LSIL	– low-grade squamous intraepithelial neoplasia - плоскоклітинна внутрішньоепітеліальна неоплазія низького ступеня
M	– середнє значення виборки
MAL	– асоційований з дозріванням Т-лімфоцитів білок
miR	– мікроРНК
NOTCH	– Notch homolog 1, translocation-associated (Drosophila), трансмембранний рецепторний білок людини
PR	– рецептор прогестерону
Q-tip-test	– тест з ватною паличкою
25-(OH)D	– 25-гідроксивітамін D
SEER	– бази даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів
SEM	– стандартна помилка середнього значення
SIL	– squamous intraepithelial lesion - плоскоклітинне внутрішньоепітеліальне ураження
TLR	– Toll-рецептор
TNF- α	– фактор некрозу пухлин альфа
VIN	– vulvar intraepithelial neoplasia - вульварна інтраепітеліальна неоплазія
VHSIL	– vulvar high-grade squamous intraepithelial neoplasia - внутрішньоепітеліальне ураження високого ступеня вульви
VPD	– vulvar Paget's disease - хвороба Педжета вульви
VSCC	– vulvar squamous cell carcinoma

ВСТУП

Актуальність. Спектр захворювань вульви широкий і варіює від інфекцій, дерматозів, проявів гормональних і системних захворювань до інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN) та інвазивного раку [1-3]. 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 [4, 5].

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* [6]. 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 [7-9], частково через ураження склерозуючим лишаєм (LS), який зазвичай зустрічається у літніх жінок у постменопаузі і часто супроводжує dVIN [10-11]. Проте з плином часу відбувся зсув із збільшенням частоти передпухлинних уражень та раку вульви у молодих жінок [7, 8]. З цією тенденцією пов'язують у першу чергу персистуючу інфекцію, викликану ВПЛ, а також куріння, ранній вік першого статевого акту, численних статевих партнерів, інфекції, що передаються статевим шляхом, імуносупресію, запальні захворювання піхви та вульви, сімейну історію раку вульви, особисту історію раку шийки матки та низький соціально-економічний статус [6, 8].

Згідно з даними ВООЗ, персистуюча інфекція ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР) є основним фактором ризику для розвитку передпухлинних уражень та раку вульви [12]. Переважна більшість VIN високого ступеня діагностується як VHSIL і у більшість пацієнтів з VHSIL (75-85%) демонструє ВПЛ-позитивність [13-14]. 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 [15, 16].

dVIN становить менше 5 % уражень VIN і не пов'язаний з ВПЛ-інфекцією [17], 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) [18]. 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 [19,20]. 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 [21, 22]. 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 [4]. Так, згідно з даними Національного канцер-реєстру України (2024) [23], 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 VIN.

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 [24]. 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 [25]. 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 пацієнток.

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 пацієнток 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 неураженої 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 пацієнток 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 Е6 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, викопіювання 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); UACCP-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 пацієнток в умовах сьогодення» (Київ, 2023); Вебінар HealthHUB «Лікування вульвовагінальної 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 статті (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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ УРАЖЕНЬ ВУЛЬВИ (АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

Рак вульви становить < 5 % злоякісних новоутворень, що вражають гінекологічний тракт, і є причиною значної захворюваності та смертності пацієнтів, особливо в умовах рецидивів або рефрактерних до лікування захворювань [26].

Плоскоклітинний рак вульви (VSCC) є найпоширенішим типом раку вульви, який розвивається двома різними етіологічними шляхами: один, викликаний інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ), а інший не асоційований з нею. При ВПЛ-асоційованому шляху попередник VSCC відомий як плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL) або звичайна інтраепітеліальна неоплазія вульви (uVIN), а при ВПЛ-незалежному шляху попередник VSCC представлений диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви (dVIN). У нещодавній літературі запропоновано інші ураження-попередники в ВПЛ-незалежному шляху, які називаються deVIL (диференційоване екзофітне інтраепітеліальне ураження вульви (DEVIL)) і акантоз вульви зі зміненою диференціацією (VAAD). Вважається, що останні обидва виникають незалежно від мутацій *TP53* і призводять до добре диференційованих або бородавчастих плоскоклітинних карцином [26-28].

До неплоскоклітинної VIN відносять VPD і меланому *in situ* [29].

Проте нині немає методик скринінгу, профілактики та ранньої діагностики VIN, які згодом запобігають розвитку раку вульви [206]. Вважається, що своєчасне та адекватне лікування VIN та хронічних дистрофічних захворювань вульви знижує ризик виникнення малігнізації [30].

1.1. Еволюція термінології та класифікацій передпухлинних уражень вульви

Після опису плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень Bowen's у 1912 році було використано кілька назв. R. Kaufman (1965) класифікував передракові ураження вульви на наступні три групи: проста карцинома, еритроплазія Кейра та бовеноїдна карцинома *in situ* [31]. У 1967 р. R. M. Richart вперше запропонував термін «інтраепітеліальна неоплазія» [32]. Пізніше, у 1982 році, С. Р. Crum et al.. використовували даний термін у своїй практиці для опису уражень шийки матки, а потім і вульви [33]. У 1976 році Міжнародне товариство з вивчення захворювань вульви (ISSVD) замінило всі терміни на атипію вульви та карциному вульви *in situ* [34]. Згодом, через десятиліття, ці терміни були замінені на VIN [35].

Два шляхи канцерогенності плоскоклітинної VIN були відображені в класифікаціях ISSVD 1986 року [36] й у 2004 [37] році. Ці класифікації включали дві групи VIN: «VIN, звичайний тип, пов'язаний з ВПЛ (uVIN)» і «VIN, диференційований тип, не пов'язаний з ВПЛ (dVIN)». Хоча було встановлено, що VIN1 зустрічається лише в гострих кондиломах, додаткові дослідження показали збіг у діагностиці VIN2 і VIN3. Крім того, було показано, що гістопатологічний діагноз VIN 1, 2 і 3 не відтворюється, хоча патологічна діагностика VIN 2 і 3 разом є більш відтворюваною [38, 39]. У даний час лише гістологічно «високоякісні» плоскоклітинні ураження (VIN 2 і VIN 3) класифікуються як VIN, а VIN 1 більше не розпізнається.

Термінологія Проекту нижньої аногенітальної плоскоклітинної патології (LAST) 2013 року уніфікує номенклатуру асоційованих з ВПЛ сквамозних уражень усього нижнього аногенітального тракту та використовує дворівневу термінологію: «плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (LSIL)» і «плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL)» для вульви, а також інших статевих органів [40]. Відсутність посилання на dVIN, незважаючи на її злоякісний потенціал,

і включення LSIL вульви, що відтворює потенціал для гіпердіагностики та надмірного лікування доброякісних та зазвичай самообмежувальних уражень, є основними обмеженнями останньої класифікації.

Міжнародна класифікація хвороб для статистики смертності та захворюваності 2018 року, 11-й перегляд (МКХ-11) [41] все ще використовує термін «карцинома *in situ*» вульви як для плоскоклітинних, так і для неплоскоклітинних передінвазивних уражень (хвороба Педжета), де наслідки загрози раку можуть призвести до непотрібних радикальних видалень кожного інтраепітеліального новоутворення.

Поточна термінологія ISSVD 2015 року містить терміни LSIL вульви і HSIL вульви [42]; однак термін «неоплазія» було замінено на «ураження», і було зазначено, що LSIL є проявом продуктивної інфекції ВПЛ, плоскої кондиломи або ефекту ВПЛ. dVIN була третьою категорією, як і в попередній термінології ISSVD.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2014 році використовувала терміни LSIL, HSIL і «VIN-диференційований тип» [43], тоді як класифікація пухлин ВООЗ 2020 року [44] поділяє плоскі внутрішньоепітеліальні ураження вульви на «плоскі внутрішньоепітеліальні ураження, пов'язані з ВПЛ» і «ВПЛ-незалежні внутрішньоепітеліальні ураження». Диференційоване екзофітне інтраепітеліальне ураження вульви (DEVIL) і акантоз вульви зі зміненою диференціацією (VAAD) були описані як підтипи ВПЛ-незалежного VIN.

ВПЛ-незалежні інтраепітеліальні ураження вульви представлені асоційованою з мутацією *TP53* (*p53-mut*) dVIN. Для ВПЛ-незалежних уражень, неасоційованих з мутацією *TP53* (*p53-wt*), запропонований новий загальний термін для позначення – вульварне абберантне дозрівання, що поєднує ураження з абберантним дозріванням епітелію (VAM, vulvar aberrant maturation) з мінімальною ядерною атипією, які є p16-негативні. VAM включає диференційоване екзофітне інтраепітеліальне ураження (DEVIL, differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion), акантоз вульви зі зміненим

диференціюванням (VAAD, vulvar acanthosis with altered differentiation), бородавчастий ліхен [45-48].

У 2017 р. J. C. Watkins et al. [49] відзначили зв'язок між веррукозною (бородавчастою) та ороговіваючою плоскоклітинною карциномою, негативними за ВПЛ, та безліччю атипівих бородавчастих поразок, багато з яких раніше не піддавалися класифікації та не відповідали традиційним критеріям VIN або іншим відомим попереднім поразкам. Вони запропонували назву DEVIL та визначили ці поразки на підставі наступних ознак: екзофітні, з вираженим акантозом або бородавчастою гіперплазією; відсутність гістоморфологічних характеристик HSIL, відсутність базальної атиpii, достатньої для встановлення діагнозу dVIN [50].

VAAD був описаний A. F. Nascimento et al. ще у 2004 р. [51], але з огляду на подібні гістологічні особливості, J. C. Watkins et al. (2017) [49] запропонували розглядати його як форму DEVIL. Вони показали, що дані поразки демонструють відсутність експресії аномального p53, а також значне зростання PIK3CA мутації. Ці дані пізніше, у 2020 р., були підтверджені у роботі B. Tessier-Cloutier et al. [52]. Зважаючи на рідкісну зустрічальність, потенціал злоякисності неінвазивних бородавчастих уражень вульви, що не залежать від ВПЛ і мутації *TP53*, досі неясен. Однак, мабуть, вони є попередниками третього молекулярного підтипу плоскоклітинного раку вульви [46, 48].

У 1986 році ISSVD класифікував VPD як аденокарциному *in situ* шкіри вульви [36]. У 2002 році E. J. Wilkinson et al. [53] запропонували гістопатологічну класифікацію VPD, яка відрізняла первинну VPD шкірного походження (тип 1), що виникає в епітелії вульви, від вторинної/нешкірної VPD (тип 2), що виникає внаслідок поширення внутрішньої злоякисної пухлини (аноректальної аденокарциноми або уротеліальної карциноми сечового міхура або уретри на епітелій вульви) [53]. VPD типу 1 далі поділяється на: 1a – інтраепітеліальну, 1b – інвазивну та 1c – прояв основної

аденокарциноми вульви. VPD є різновидом екстрамаммарної хвороби Педжета.

Навіть якщо класифікація пухлин BOOЗ 2014 року більше не підтримує класифікацію E. J. Wilkinson et al., у сучасній літературі часто посилаються на цю класифікацію, головним чином на основі гістопатологічних особливостей VPD. Класифікація пухлин BOOЗ 2014 року визначає VPD як внутрішньоепітеліальне новоутворення епітеліального походження, що виражає апокринні або епокринні залозисті ознаки та характеризується характерними великими клітинами з помітною цитоплазмою, які називаються клітинами Педжета. Це визначення було підтверджено класифікацією пухлин BOOЗ 2020 року, яка розглядає хворобу Педжета як аденокарциному *in situ* шкіри вульви з інвазивною аденокарциномою або без неї [44]. Вторинне ураження шкіри вульви карциномою прямої кишки, сечового міхура та шийки матки визначається як «вторинна хвороба Педжета».

Меланома *in situ* спочатку була включена в класифікацію ISSVD 1986 року як неплоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія [36]. Стадія меланоми шкіри визначається за допомогою системи визначення стадії меланоми Американського об'єднаного комітету з раку для меланоми шкіри [54]. Цю систему визначення стадії перевірено для меланоми вульви та меланоми *in situ*. Меланома *in situ* представляє Іа стадію раку вульви.

Заклучення

Остання класифікація передпухлинних уражень вульви диктує необхідність уточнити скарги, клінічні, анамнестичні, діагностичні дані щодо запропонованих нозологічних одиниць з метою поширення в загальній клінічній практиці і підвищення якості патогенетичного лікування.

1.2. Епідеміологія та етіологія передпухлинних уражень вульви

Кондиломатозні LSIL вульви зазвичай пов'язані з ВПЛ-інфекцією низького ризику (ВПЛ НКР) (ВПЛ 6 або 11 у 90% випадків) [55]. Вони не

прогресують до інвазивного раку, не вважаються перед пухлинними захворюваннями і є поширеними серед населення з поширеністю приблизно 107–229 на 100 000 жінок [56, 57].

VHSIL спостерігаються з частотою від 2,5 до 8,8 на 100 000 жінок на рік і можуть мати ризик трансформації в інвазивну карциному [55, 58, 59].

dVIN становить менше 10% усіх плоских VIN [15, 60] і має більший потенціал злоякісної трансформації, ніж VHSIL (32,8% у літніх жінок з dVIN проти 5,7% у VHSIL, спостережених у молодих пацієнток) [61].

У нещодавньому голландському дослідженні загальний європейський стандартизований показник VIN високого ступеня без конкуруючої плоскоклітинної карциноми вульви становив 2,99 на 100 000 жіночих років: 2,95 – для VHSIL і 0,05 – для dVIN. Цей показник зріс для VHSIL з 2,39 між 1991-1995 роками до 3,26 між 2006-2011 роками (+36,4%) і з 0,02 до 0,08 (+300,0%) для dVIN [15]. Використовуючи бази даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER), між 1973 і 2004 роками захворюваність на VIN і VSCC збільшувалася на 3,5 % і 1,0 % на рік відповідно в США, і спостерігалось найбільше зростання у молодших пацієнтів [62].

Незважаючи на рідкість анального раку на популяційному рівні (1-2 випадки на 100 000 людино-років), через інфекцію ВПЛ, пацієнти з VHSIL мають підвищений ризик анального плоскоклітинного раку та його попередників. Недавній мета-аналіз показав, що коефіцієнт захворюваності на рак анального отвору становить 42 на 100 000 людино-років (95% ДІ від 33 до 52) у жінок з діагнозом VHSIL [63], що є третім за рівнем ризику анального раку після ВІЛ-позитивних чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками віком ≥ 30 років і жінками, які перенесли трансплантацію ≥ 10 років. Середній часовий інтервал між випадками VIN та діагностикою анального раку становив 8,9 року [64].

Екстрамаммарна хвороба Педжета становить близько 1-10% усіх випадків хвороби Педжета з захворюваністю, яка оцінюється приблизно в 0,6/100 000 осіб на рік у Європі [65, 66]. Серед пацієнтів жіночої статі більше

80% випадків екстрамаммарної хвороби Педжета локалізується у вульві [65]. З усіх первинних випадків VPD з інвазивною аденокарциномою вульви реєструється в 16-19 %, а VPD як прояв основної аденокарциноми вульви – у 4-17 % усіх випадків [22, 67, 68].

Меланома вульви становить від 6 % до 10 % злоякісних новоутворень вульви і лише близько 3 % усіх меланом [69-71]. Аналіз Національної бази даних раку показав, що меланома *in situ* зустрічається рідше, ніж меланома вульви, із середнім віком на момент встановлення діагнозу 63 і 66 років відповідно [72].

VHSIL є попередником інвазивної карциноми, пов'язаної з ВПЛ, і викликається ВПЛ ВКР [72, 73], з курінням та імуносупресією як додатковими факторами ризику [74]. Найчастіше uVIN розвивається на тлі ВПЛ-інфекції. У великій кількості досліджень повідомлялося, що рівень позитивності ВПЛ склав понад 80%. ВПЛ типу 16 є таким, що найчастіше зустрічається при HSIL (77,2%), потім за виявленням при даній патології йдуть ВПЛ типу 33 (10,6%) та ВПЛ типу 18 (2,6%). Більш ніж 90% випадків при LSIL виявлявся ВПЛ низького онкогенного ризику – типів 6 і 11. Однак нині є припущення, що можливий одночасний розвиток LSIL та HSIL. Це може бути обумовлено одночасними інфекціями ВПЛ ВКР та ВПЛ НКР [29].

40% випадків VSCC етіологічно пов'язані з ВПЛ ВКР роду альфа (α -ВПЛ). З'явилося повідомлення про асоціацію p16-негативних плоскоклітинних VIN з виявленням β -ВПЛ. Ці знахідки розширюють можливі етіологічні механізми, які можуть сприяти p16-негативним ураженням вульви [75].

Онкогенез VHSIL можна порівняти з онкогенезом плоского HSIL шийки матки, піхви та заднього проходу. Серед аногенітальних HSIL спостерігається молекулярна гетерогенність. Протягом останніх трьох десятиліть було проведено численні дослідження асоціації генів з використанням підходу щодо генів-кандидатів, або загальногеномних асоціацій, щоб виявити генетичні фактори, пов'язані з стійкою інфекцією ВПЛ та розвитком раку.

Припускають, що порушення шляхів апоптозу та імунної функції відіграє ключову роль у сприйнятливості до рака, асоційованого з ВПЛ [76].

Епігенетичні та, зокрема, диференціальні події метилювання вносять значний внесок у регуляцію життєвого циклу ВПЛ [77]. Метильовані гени (сайти CpG для молекули клітинної адгезії 1 (CADM1)), асоційований з дозріванням Т-лімфоцитів білок (MAL) і мікроРНК 124-2 (miR124-2) виявилися багатообіцяючими біомаркерами цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN), пов'язаної з ВПЛ [78]. Як ознака основних біологічних змін, вони можуть стати корисними як маркери неопластичної трансформації в інших нижніх ділянках статевого тракту [79]. Високі рівні метилювання ДНК клітини-господаря у VHSIL [80], здається, відображають високий ризик раку, що може бути актуальним, коли розглядається консервативне лікування VHSIL. Використовуючи неглибоке секвенування всього генома, приріст хромосоми 1pq було ідентифіковано як ще один сильний показник ризику прогресування ВПЛ-позитивного VIN до плоскоклітинного VSCC [81].

Хоча більшість VHSIL пов'язані з ВПЛ ВКР, рівень виявлення ВПЛ при VSCC значно нижчий. Це дозволяє припустити, що є альтернативні шляхи розвитку VSCC, не пов'язані з ВПЛ-інфекцією [29]. ВПЛ-незалежний шлях менш вивчений, і, хоча приблизно 80 % карцином вульви в Європі є ВПЛ-негативними, менше 10 % передінвазивних уражень вульви є dVIN [15, 60].

dVIN та ВПЛ-негативний VSCC здебільшого виникає в області LS або плоского лишая, хронічних запальних захворювань шкіри, опосередкованих лімфоцитами [82].

Молекулярною основою злоякісних новоутворень, що формуються під впливом різних несприятливих факторів, є численні генетичні порушення, включають хромосомні аберації, мутації та епігенетичні зміни ключових генів контролю клітинного поділу та репарації ДНК, до яких належать гени-супресори пухлинного зростання. Повідомлялося про ампліфікацію цикліну D1 і варіації кількості копій у хромосомах 3, 8 і 11q13 у ВПЛ-негативних VIN, подібно до ВПЛ-негативної VSCC [81, 83].

Одним з найбільш добре вивчених генів-супресорів є ген *TP53*, що регулює процеси контролю клітинного циклу, апоптозу, репарації ДНК та ангіогенезу. *p53* – це транскрипційний фактор, що регулює клітинний цикл. *p53* виконує функцію супресора утворення злоякісних пухлин, відповідно ген *TP53* є антионкогеном. Ушкодження гена *TP53* (мутації) призводять до порушень зазначених процесів та критичні для розвитку неоплазії. Соматичні мутації гена *TP53* часто зустрічаються у більшості злоякісних новоутворень людини, а спадкові аберації *TP53* привертають до розвитку широкого спектра ранніх раків (синдром Ліфраумені). У пацієнток з dVIN часто виявляються мутації *TP53* [84].

Мутації гена *TP53* пов'язані з підвищеною хромосомною нестабільністю, включаючи високу ампліфікацію онкогенів та глибоку делецію генів-супресорів пухлин, що призводить до зниження виживання при 11 типах раку. Мутації гена *TP53* виявляються у клітинах близько 50% ракових пухлин. Найчастіше його називають «вартовим геному» (Entrez Gene: 7157, локус: 17-а хр., 17p13.1). Було виявлено, що підгрупа ВПЛ-незалежних попередників належить до дикого типу *TP53* із соматичними мутаціями в *PIK3CA*, *NOTCH1* і *HRAS*, що свідчить про третій, раніше не описаний, молекулярний підтип [84, 85, 86].

NOTCH1 – це трансмембранний рецепторний білок людини, що бере участь у диференціації та проліферації клітин. Ген *HRAS* бере участь у шляху *PIK3CA*/АКТ/mTOR, що здійснює регуляцію процесів поділу клітини та її апоптозу. Їхні мутації, ймовірно, можуть призводити до передачі сигналів, що активують клітинну проліферацію та інгібують загибель клітин. Механізм канцерогенезу у цій групі малозрозумілий та вимагає подальшого вивчення [30, 87].

Протеомний аналіз вказує на запалення як на рушій прогресування : хронічні запальні середовища в склерозуючому та плоскому лишаях вважаються основними факторами, що сприяють окислювальному пошкодженню та місцевій імунній дисрегуляції [88-95].

Порушення вульвовагінального мікробіому також, здається, є тригером для запальної реакції, що змінює баланс коменсальних мікробів господаря [96]. Стабільність і склад вагінального мікробіому відіграють важливу роль у визначенні вродженої імунної відповіді господаря та сприйнятливості до інфекцій, включаючи ВПЛ. Порушення у вульвовагінальному мікробіомі також, мабуть, викликають запальну відповідь, яка змінює баланс коменсальних мікроорганізмів у хазяїна [97-99].

Зменшення кількості видів *Lactobacillus* пов'язане з наявністю ВПЛ ВКР-інфекції та зростає з тяжкістю захворювання [100-104]. Питома вага мікробіома, збідненого *Lactobacillus*, становить лише 10 % у здорових людей, тоді як у пацієнтів із CIN 1 (LSIL шийки матки), CIN 2/3 (HSIL шийки матки) та інвазивного раку шийки матки цей показник збільшується у два, три та чотири рази відповідно [101, 105, 106]. Крім того, виявлено, що деплеція *Lactobacillus* пов'язана з прогресуванням або регресом CIN [107]. Цей мікробіом з високим розмаїттям зберігається після хірургічного видалення CIN і ВПЛ, що свідчить про те, що це мікрооточення може сприяти сприйнятливості до ВПЛ і не спричинене інфекцією [108]. Подібним чином пацієнти з VIN мають підвищену кількість кількох бактеріальних бактерій, пов'язаних з вагінозом [105], що потребує подальшого вивчення,

Потенційні механізми впливу вагінального мікробіому полягають у змінах вагінального pH, виробленні бактеріоцинів, порушенні слизової оболонки та цілісності епітелію, окислювальному стресі та впливі на клітинні мішені, такі як p53, pRB і сурвівін, синергічно з ВПЛ [109].

Місцеве імуносупресивне середовище з підвищеною інфільтрацією Т-регуляторних клітин, посиленою інфільтрацією CD4⁺ (Т-хелперних клітин) і зниженням кількості CD8⁺ (цитотоксичних Т-клітин) може бути викликано стійкою інфекцією ВПЛ при VHSIL [110, 111].

Пацієнтів із нерецидивуючим і рецидивуючим VHSIL досліджували на наявність і клінічну значущість кількох типів мієлоїдних клітин, і група, яка не відповіла, показала найвищу кількість інтраепітеліальних CD14⁺ (маркер

моноцитів). Популяція макрофагів M2 у VHSIL була принаймні в чотири рази більшою, ніж макрофагів M1, що вказує на імуносупресивне середовище в епітелії вульви при VHSIL [112].

Численні регуляторні Т-клітини (Tregs) проникли в певні ураження VHSIL, створюючи імуносупресивне середовище [113]. У VHSIL зниження кількості Treg і збільшення CD8⁺ і Т-клітин всередині ураження пов'язані з клінічною відповіддю на імунотерапію. Гістологічна регресія VHSIL пов'язана з нормалізацією кількості CD4⁺, CD8⁺ і Т-клітин в епідермісі та елімінацією ВПЛ [110].

Зменшення інтраепітеліальних CD14⁺ і клітин, а також збільшення CD1a⁺ і клітин Лангерганса були пов'язані з кліренсом ВПЛ під час терапії імівімомом при VHSIL [110]. Незалежний предиктор зниження безрецидивної виживаності та збільшення CD14⁺ і мієлоїдних клітин вказує на прогресуючий перебіг неоплазії вульви [114].

Багатообіцяючі клінічні результати імунотерапії при лікуванні VHSIL відбувалися паралельно з дослідженнями з імунології та мікрооточення VHSIL [115, 116].

Стійка інфекція ВПЛ у VHSIL здатна індукувати місцеве імуносупресивне мікрооточення з підвищенням регуляції Т-регуляторних клітин, посиленням інфільтрації CD4⁺ (Т-хелперними клітинами) і зменшенням кількості CD8⁺ (цитотоксичних Т-клітин) [115-117].

Було вивчено наявність і клінічний вплив різних популяцій мієлоїдних клітин у пацієнток з нерецидивуючим і рецидивуючим VHSIL [118], продемонструвавши найвищу кількість внутрішньоепітеліальних CD14⁺ (маркер для моноцитів) у групі без відповіді [118].

Деякі ураження VHSIL інфільтровані великою кількістю регуляторних Т-клітин (Tregs), можуть індукувати імуносупресивне мікрооточення [119]. Клінічна відповідь на імунотерапію при VHSIL пов'язана зі збільшенням CD8⁺Т-клітин всередині ураження, а також низькою кількістю Tregs [115, 120]. Справді, нормалізація кількості CD4⁺, CD8⁺Т-клітин в

епідермісі та очищення від ВПЛ корелює з гістологічною регресією VHSIL [115].

Очищення від ВПЛ після лікування VHSIL іміквімодом також було пов'язане зі зменшенням кількості інтраепітеліальних CD14+ клітин і збільшенням кількості CD1a+ клітин Лангерганса [78]. З іншого боку, збільшення CD14+ мієлоїдних клітин характеризує прогресуючий перебіг неоплазії вульви [121] і є незалежним прогностичним фактором для зниження безрецидивної виживаності [118].

Особи, які повністю відповіли на терапевтичну вакцинацію проти ВПЛ, показали значно сильнішу відповідь на інтерферон (IFN)- γ -асоційованих проліферативних CD4 +T-клітин і широку відповідь CD8 +IFN- γ T-клітин, ніж у тих, хто не відповів [122, 123]. Оцінка кількості внутрішньоепітеліальних імунних клітин може допомогти у стратифікації прогнозу пацієнтів з діагнозом VHSIL і служити прогностичним біомаркером для клінічної відповіді VHSIL на імунотерапію та терапевтичну вакцинацію.

Мікрооточення пухлини при хворобі Педжета вульви вивчено мало. Tregs при хворобі Педжета вульви часто виявляються в епідермально-дермальному з'єднанні [124], тоді як здорова навколишня шкіра є негативною на Tregs. Збільшення інфільтрату Tregs асоціювалося з більш частими позитивними хірургічними краями та рецидивами захворювання [125]. Було припущено, що це відбувається як через пригнічення місцевого імунітету, так і через відсутність розпізнавання клітин Педжета імунною системою як злоякісних або аномальних клітин [126].

VPD типу Ia – це аденокарцинома *in situ* шкіри вульви, яка може призвести до інвазивної аденокарциноми [44]. VPD виникає з інтраепідермальних плюрипотентних стовбурових клітин у фундібуло-сальному відділі волосяних фолікулів і придаткових структур [44, 127]. Повідомлена різна частота ампліфікації онкогену *HER2* [23, 66, 128-130]. Виявлено, що мутації в генах, що кодують каскад PIK3/АКТ, суттєво корелюють із гіперметилуванням *CDH1* [21, 131]. Повідомлялося про

ампліфікацію на хромосомах Xcent-q21 і 19, а також про втрату на 10q24-qter [132].

Меланоми шкіри та слизової оболонки вульви виникають із меланоцитів. Меланома *in situ* складається із злоякісних меланоцитів, які поширюються вздовж епідермісу, але не поширюються на папілярну дерму. Меланоми вульви можуть розвинутиися *de novo* або з уже існуючих доброякісних або атипових пігментованих уражень. Етіологія і патогенез в основному невідомі. Ультрафіолетове випромінювання малоімовірно, оскільки більшість пухлин виникають на поверхнях, які не піддаються впливу сонця [133].

Такі передпухлинні ураження вульви, як dVIN, VPD та досить часто меланома *in situ* виникають у постменопаузальному віці, тому можна вважати, що гормональна система теж грає роль у етіопатогенезі цих захворювань, але дослідження стану гормональної системи у цього контингенту хворих практично відсутні, а існуючі суперечливі.

Відомо, що естрогени та/або прогестини не викликають аномальної мітотичної активності в тканинах вульви [134]. Рак вульви рідко є гормонозалежною пухлиною [135].

Виникнення LS і dVIN є одними з факторів ризику розвитку раку вульви. LS часто супроводжує таке передракове ураження вульви, як dVIN [136].

Незважаючи на те, що LS вражає жінок будь-якого віку, пік його поширеності припадає на два різні вікові періоди: дівчата препубертатного віку (1 з 900) і жінки в пери- або постменопаузі (тобто після менопаузи) [137, 138]. Ці піки підтверджують ідею про те, що гіпоестрогенія відіграє певну роль у розвитку LS і, швидше за все, dVIN. Очікується, що перший пік складе 7-15% усіх випадків [139]. Проте не всі автори вважають його послідовним [140, 141]. Середній віковий діапазон на момент встановлення діагнозу – від 52,6 до 60 років [140-144]; однак тривалість часу, протягом якого симптоми можуть зберігатися до цього, може бути значною ($68 \pm 11,2$ місяців) [136], що викликає сумніви щодо дійсної ролі менопаузи в розвитку захворювання.

Можливим поясненням виникнення LS є зниження рівня ферменту 5 α -редуктази у вульві. У дослідженні за участю 30 жінок з нелікованим LS вимірювали рівні гормонів у сироватці крові (естрадіол (E2), вільний тестостерон (Тв), дигідротестостерон, андростендіон і глобулін, що зв'язує статеві гормони). Пацієнти, які не отримували лікування, мали значно вищі рівні Тв і значно нижчі рівні дигідротестостерону та андростендіону в сироватці порівняно з типовими значеннями для їхнього віку [145]. Крім того, низка досліджень показала, що LS мають менше ядерних андрогенних рецепторів (AR) і що добре розвинений LS мають менше AR, ніж ранній LS [146-148]. Вважається, що втрата експресії AR (понижена регуляція) у жінок із LS може бути вторинною по відношенню до зміни плоскоклітинного фенотипу, а не гормональної етіології [146].

Перехід тканини піхви в тканину вульви у здорової жінки характеризується підвищенням AR і зниженням рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR). Підгрупа пацієнтів із LS має нижчу експресію AR вульви [146, 147]. Недавні дослідження показують, що оральні контрацептиви, особливо ті, що мають антиандрогенні властивості, можуть порушувати андроген-залежний ріст шкіри вульви, тим самим спричиняючи ранній початок LS у меншості сприйнятливих молодих жінок [149, 150].

VPD є найпоширенішою екстрамаммарною хворобою Педжета і становить приблизно 1–2% усіх новоутворень вульви [151]. Передракові стани включають первинні (шкірні) VPD, які виникають в епідермісі та можуть бути класифіковані як *in situ* або інтраепітеліальні (традиційний тип). У нещодавньому систематичному огляді та мета-аналізі Angelico G. et al. (2020) пацієнтів із VPD рівні експресії гормональних рецепторів становили: 12% (95% ДІ = 0,03–0,36) для ER, 9% (95% ДІ = 0,03–0,25) для PR та 40% (95% ДІ = 0,34–0,47) для AR [152]. Це суперечить результатам Garganese G. et al. (2021), які повідомили про такі показники експресії: 70% ER, 20% PR і 75% AR позитивні серед 41 пацієнта з VPD [153].

Починаючи з 1970-х років, багато епідеміологічних досліджень зосереджено на можливому зв'язку між жіночими ендокринними особливостями та меланомою, але існують значні дебати щодо потенційного впливу гормонів на ризик меланоми [154]. Було встановлено, що естрогени відіграють важливу роль у виживанні жінок, яка, здається, змінюється в період постменопаузи, коли рівень естрогену знижується [155-157]. Дослідження, проведене в США за участю 167 503 жінок, виявило тісний зв'язок між впливом навколишнього ультрафіолетового випромінювання та меланомою у жінок, які мали раннє менархе та пізню менопаузу [158], що додатково свідчить про важливу роль гормонів у патогенезі меланом. Нещодавнє когортне дослідження 684 696 норвезьких жінок виявило підвищений ризик меланоми серед жінок у постменопаузі, які використовують гормональну терапію, що містить лише естроген (таблетки та вагінальні форми). У той час як комбінована естроген-гестагенова гормональна терапія не була пов'язана з підвищеним ризиком. Це відкриття, здається, свідчить про те, що екзогенний естроген є фактором ризику меланоми. Для підтвердження цих висновків потрібні додаткові дослідження [159]. *In vitro* статеві гормони та гонадотропіни стимулюють меланогенез, безпосередньо впливаючи на меланоцити. Однак *in vivo* їх антагоністи та агоністи виявляються ефективними протипухлинними препаратами [155].

Мета-аналіз Sun Q. et al. (2020) помітили, що використання гормональної терапії в період менопаузи було пов'язане з підвищеним ризиком поверхневої меланоми, але не вузлової меланоми, а естрогени та естрадіол можуть бути основними активними агентами, що сприяють підвищеному ризику меланоми. Збільшення кількості пологів може знизити ризик виникнення меланоми у жінок. Однак, відповідно до цього мета-аналізу, будь-яке використання оральних контрацептивів, роки з моменту останнього використання, вік першого застосування, стан менопаузи та вік менархе не були пов'язані із захворюваністю на меланому у жінок [160].

Заключення

Етіологія та патогенез передпухлинних уражень вульви не з'ясований. Вказується, що фоном можуть слугувати хронічні запальні захворювання шкіри вульви, дерматози, порушення вульвовагінального мікробіому, інфікування ВПЛ, автоімунні захворювання. Важливу роль грають порушення шляхів апоптозу та імунної функції, високі рівні метилювання ДНК клітин господаря, хромосомні аберації, мутації та епігенетичні зміни ключових генів контролю клітинного поділу та репарації ДНК, у тому числі пошкодження генів *TP53*, *HRAS*. Питання етіології та патогенезу передпухлинних уражень вульви потребують подальших досліджень.

1.3. Клініко-діагностичні аспекти передпухлинних уражень вульви

Немає єдиної патогномонічної клінічної ознаки SIL вульви. Приблизно 60% пацієнтів повідомляють про свербіж та/або подразнення, біль або кровотечу разом із видимими ураженнями вульви [161]. В інших випадках ураження діагностуються випадково під час звичайного гінекологічного огляду. Вважається, що для постановки правильного діагнозу вирішальними клінічними ознаками є колір, товщина, характеристики поверхні та вогнищевість уражень вульви [162, 163].

Важко розрізнити різні типи уражень вульви лише на основі макроскопічних аспектів і розподілу змін вульви. Клінічні аспекти SIL вульви варіюються зі значними відмінностями в кількості, розмірі, формі, кольорі, поверхні, товщині та топографії. Поразки можуть бути поодинокими або множинними. Вони характерно папульозні, підняті, з різкими межами та ороговілою шорсткою поверхнею. Їх колір може варіюватися від білого до червоного, сірого, синього або коричневого. Збільшення шкіри вульви за допомогою лінз або кольпоскопа після ретельного огляду неозброєним оком може дозволити: (а) краще визначити ступінь ураження, (б) спрямувати біопсію до зони найбільш клінічно серйозних аномалій та (в) безпосереднє лікування шляхом візуалізації анатомічних орієнтирів [43].

Якщо є підозра на SIL, асоційовану з ВПЛ, застосуються розчини 3%-вої до 5%-вої оцтової кислоти: різко відмежований і піднятий оцтово-білий епітелій зазвичай відповідає VHSIL, тоді як dVIN зазвичай не реагує на оцтову кислоту [163].

VHSIL, як правило, виникає у молодих жінок і, як правило, є мультифокальним, розташованим навколо інтроїтусу та часто охоплює малі статеві губи. Мультицентричне/мультизональне захворювання часто виникає у випадках VHSIL і може включати цервікальний, вагінальний, періанальний або анальний плоский епітелій. Обов'язковим є ретельний огляд всієї вульви, промежини, періанальної та анальної зон, включаючи шийку матки та піхву. Недостатньо даних для скринінгу всіх пацієнтів з VHSIL за допомогою аноскопії з високою роздільною здатністю, а чутливість анальної цитології є низькою у жінок з VHSIL [163]. Тим часом у цій групі пацієнтів слід проводити точне опитування щодо симптомів анального плоскоклітинного раку.

Клінічний підхід до пацієнтів з dVIN зовсім інший, оскільки він спостерігається переважно у літніх жінок (середній вік 67,0 років проти 47,8 років у VHSIL) [15, 139]. Клінічно dVIN іноді важко відрізнити від асоційованого дерматозу, зокрема LS, що залучає прилеглу шкіру, і зазвичай він виглядає як уніфокальні та одноцентричні слабо відмежовані рожеві або сіро-білі (гіперкератозні) шорсткі бляшки [39, 164, 165]. Тривалі симптоми та резистентні до лікування дерматози потребують ретельного обстеження, щоб виключити dVIN та негайно провести біопсію.

Основний ранній інвазивний плоскоклітинний рак може бути присутнім у 20% пацієнтів з VHSIL, і цей відсоток вищий у жінок з dVIN [166, 167].

При діагностиці уражень вульви використовують цитологічне дослідження [168].

Цитологічний препарат – мазок-відбиток або зішкріб можливо виконати протягом кількох хвилин, не використовуючи додаткову спеціальну апаратуру. При прямому методі отриманні мазку-відбитку предметне скло інтимно

прилягає безпосередньо до ураженої ділянки (виразки, ерозії, кірочки, пустули, бляшки і т. д.). При непрямому методі для забору матеріалу використовують шпатель Ейра, щітку типу Cytobrush, поролонові кубики або лезо скальпеля [169].

Приготування, фіксація та фарбування препарату мають практично основне значення для правильної оцінки мікроскопічної картини. Фарбування проводиться за методикою Паппенгейма, Лейшмана, Романовського-Гімзи, Папаніколау [170]. Найбільш розповсюдженим методом для виявлення диспластичних змін та раку є фарбування за Папаніколау [171]. Методику фарбування мазків Папаніколау розробив у відповідності із завданням дослідження статевої функції. При фарбуванні за Папаніколау використовується гематоксилін, помаранчевий фарбник, модифікований еозин [172].

Сучасні технології забезпечують високу якість цитологічного препарату, що забезпечує точність та достовірність результату, за рахунок надходження всіх клітин у лабораторію, збагачення цитологічного матеріалу, автоматизації процесу нанесення на скло з наступним фарбуванням за Папаніколау. Цьому сприяє рідинний цитологічний аналіз (Liquid Based Cytology-LBC) з використанням технології BD SurePath на аналізаторі та тест-системі BD Prepmate System.

Забір матеріалу методом рідинної цитології [173] дозволяє одночасне проведення цитологічного дослідження, ВПЛ-тесту, імуноцитохімічного дослідження (маркери проліферації p16/Ki67) [174, 175].

Відомості щодо чутливості різних методик цитологічного дослідження суперечливі та поодинокі.

Дослідження, проведені рядом авторів, дозволили оцінити кореляцію результатів цитології з гістологічними результатами VIN чи VSCC. L. C. van den Einden et al. (2012) [176] засвідчили, що цитологія вульви є першим кроком у розробці інструменту для сортування, щоб визначити, яким пацієнтам з підозрою на передраковий стан чи рак, особливо під час спостереження, слід

провести наступну пункційну біопсію, а яким пацієнтам можна уникнути проведення біопсії. Дослідження проведене авторами показує, що цитологія, отримана за допомогою нової щітки для вульви, є перспективною як можливий перший крок у отриманні діагнозу у пацієнтів з підозрілими (перед)злоякісними ураженнями вульви.

V. L. Bae-Jump et al. (2007) [177] зробили висновок, що з використанням кінця шпателя для цитологічного дослідження лише 7 з 22 пацієнтів (32%) з підтвердженими біопсією (перед)злоякісними новоутвореннями мали мазок Папаніколау з вульви, за яким діагностували VIN або карциному вульви. Вони дійшли висновку, що негативний мазок Папаніколау не обов'язково свідчить про відсутність захворювання.

M. Jimenez-Ayala і B. Jimenez-Ayala (2002) [178] зібрали клітини для цитології (n=563) шляхом зіскрібка лезом скальпеля. В дослідженні повідомляється, що цитологію можна використовувати для діагностики злоякісних новоутворень з чутливістю 98%, однак і високою специфічністю 95%. Їхні кращі результати порівняно з нашими можуть бути пов'язані з більш енергійним методом вишкрібання, за якого вони, ймовірно, зібрали більше клітин із глибших шарів тканини. Однак дискомфорт пацієнта не оцінювався, а точність виявлення передракових новоутворень у роботі не досліджувалася.

S. A. Stabile et al. (2012) [179] при порівнянні звичайної та рідинної цитології у пацієнтів з низьким ризиком раку шийки матки виявили, що рідинна цитологія мала кращу ефективність для діагностики атипових клітин, а цитогістологічне співпадіння було вищим, ніж при звичайній цитології.

T. S. Levine et al. (2001) [180] використовували цитощітку для збору клітин і проаналізували 28 цитологічних зразків гістологічно доброякісних та передракових уражень. З дискератозом як єдиним цитологічним критерієм VIN або анальної інтраепітеліальної неоплазії, усі зразки відповідали гістології, за винятком одного (4%), який був цитологічно діагностований як VIN, однак VIN не був ідентифікований під час біопсії. Імовірно, це були всі випадки VIN

або AIN, пов'язані з ВПЛ, однак, не було зроблено жодної спроби відрізнити VIN звичайного типу та диференційованого [71].

Для остаточного діагнозу ураження вульви необхідно виконати біопсію. Оскільки багато видів раку вульви пропускають і мають запізнілу діагностику через відсутність біопсії, необхідно проводити біопсію будь-якого підозрілого ураження, виявленого за допомогою кількох біопсій, що виконуються для різнокольорових уражень, великих уражень і мультицентричних уражень.

Пункційна/інцизійна біопсія встановлює діагноз. Усі множинні ураження повинні бути взяті окремо та нанесені на карту.

Через відмінності в клінічних характеристиках SIL вульви ці ураження можуть імітувати різні захворювання: хронічний простий лишай, склерозуючий лишай, плоский лишай, псоріаз, контактний дерматит тощо.

VPD вважається найбільшим імітатором патології вульви. Його ураження можна помилково прийняти за хронічний дерматит або дерматоз, що затримує гістологічну діагностику захворювання. У Термінології та класифікації дерматологічних захворювань вульви ISSVD (2011) VPD віднесена до морфологічної групи 2 «Червоні ураження, плями та бляшки» та до підгрупи В «Червоні плями та бляшки (без порушення епітелію)» [181]. При огляді ураження може виглядати червоним або мати різні відтінки білого та сірого, зазвичай екзематозне, з виразкою або скоринкою, але воно рідко буває пігментованим. Більшість уражень виявляються на великих статевих губах і мають різний розмір. Однак VPD може вражати малі статеві губи, клітор, пахові складки, сечовий хід і промежину [182, 183].

Видимі межі ураження вульви при VPD здебільшого нерівні, злегка підняті та чітко обмежені; хвороба часто розширює макроскопічні краї. При периуретральних і перианальних ураженнях необхідно виключити ураження шкіри нешкірним новоутворенням, що лежить в основі.

При VPD проводять диференційну діагностику з такими захворюваннями, як склерозуючий лишай, дерматофітія, кандидоз, контактний дерматит, псоріаз, себорейний дерматит і плоскоклітинний VIN. Виявлення

подібних уражень в інших частинах тіла та біопсія дерми з відповідним використанням імуногістохімії підтвердять діагноз VPD [6].

Біопсія, включаючи дерму, дозволяє діагностувати меланому *in situ*, яка є незвичайним пігментованим ураженням вульви, яке часто клінічно не відрізняється від більш поширених доброякісних пігментних уражень, таких як меланоз. Асиметрія, нечіткі межі, строкате забарвлення та великий діаметр (>6 мм) однакові в обох вогнищах. Отже, для діагностики необхідна біопсія, а поріг для біопсії генітального пігментного ураження має бути низьким [184, 185]. Серед диференціальних діагнозів меланом *in situ* слід розглядати такі нозології, як фізіологічна гіперпігментація, вроджена гіперплазія надниркових залоз, хвороба Аддісона або Кушинга, постзапальна гіперпігментація, чорний акантоз, себореїний кератоз, меланоз/лентигіноз вульви, меланоцитарні невуси (пігментні невуси, новоклітинні невуси, звичайні невуси), пігментні гострокінцеві кондиломи, пігментна базальноклітинна карцинома ред VIN, і плоскоклітинний рак.

Точний гістологічний діагноз має вирішальне значення для відповідного лікування передінвазивних уражень вульви. Гістологія, отримана за допомогою біопсії, є золотим стандартом діагностики. Для визначення лікування використовується класифікація BOOЗ 2020 року [7].

Для гістологічної оцінки SIL потрібні патологоанатоми, які мають справу з великими обсягами біопсій вульви. Згода між спостерігачами була продемонстрована низькою для VHSIL [186] і ще гіршою для діагнозу dVIN [187, 188], де асоційовані дерматози ускладнюють гістологічну картину [189].

Оскільки багато злоякісних новоутворень вульви залишаються невиявленими та діагностуються пізніше, тому що біопсія не проводиться, важливо виконувати біопсію будь-якого підозрілого ураження, а для великих, мультицентричних і різнокольорових уражень слід проводити повторні біопсії. Діагноз встановлюється за допомогою пункційної або інцизійної біопсії, і кожне ураження слід картувати та проводити біопсію незалежно [27].

Рекомендація щодо взяття зразків тканини підозрюваних попередників ураження полягає в тому, щоб отримати оптимальні зразки з мінімальною шириною 4 мм з глибиною 5 мм для шкіри з волоссям і 3 мм глибиною для безволосої шкіри та слизових оболонок, що досягається за допомогою перфоратора, холодного ножа або швів. допоміжний фрагмент. У разі виразки або тріщини біопсію слід виконувати там, де є неушкоджений епітелій [46].

Гістологічні ознаки dVIN можуть бути ледь помітними, а гістологічний діагноз може ускладнюватися супутніми захворюваннями, такими як склерозуючий лишай. Згідно з Н. Р. van de Nieuwenhof et al. (2008) [190], 42 % біопсій, які спочатку були діагностовані як LS, були перекласифіковані як dVIN після огляду. VLSIL демонструє аномальне дозрівання та диспластичні ознаки до нижньої третини епітелію, і ці аномальні особливості поширюються вище нижньої третини епітелію.

VLSIL демонструє аномальне дозрівання та диспластичні ознаки до нижньої третини епітелію, тоді як у VHSIL ці аномальні особливості поширюються вище нижньої третини епітелію. ІГХ з p16 може допомогти відрізнити VLSIL від VHSIL або атрофію від VHSIL, оскільки VHSIL показує блок-позитивність порівняно з імітаторами [40].

Згідно з дослідженнями, ІГХ виявлення експресії p16^{INK4a} продемонструвало високу кореляцію з виявленням ДНК ВПЛ методом ПЛР при раку шийки матки, анального каналу, а також області голови та шиї і вважається надійним маркером ВПЛ-індукованого канцерогенезу [191, 192]. Однак роботи з вивчення зв'язку між p16^{INK4a}-позитивністю та ВПЛ-статусом при передпухлинних ураженнях та плоскоклітинному раку вульви спірні.

Так, у великому багатоцентровому когортному дослідженні S. de Sanjosé et al. (2013) [60], що включає 1 709 зразків, при тестуванні на ДНК ВПЛ частка позитивних зразків склала 25,1 % (n=429), тоді як p16^{INK4a}-позитивність спостерігалася лише 22,4 % (n=377).

J. J. Sznurkowsky et al. (2016) [193] продемонстрували, що серед 35 зразків тканини з надекспресією p16^{INK4a} у 10 випадках була відсутня ДНК

ВПЛ (28,6 %), тоді як серед 50 пухлин без надекспресії p16 ДНК ВПЛ була виявлена у 12 (24,0 %) випадках. Відсутність ДНК вірусу може бути хибнонегативною, проте в даному дослідженні був використаний метод високочутливої ПЛР із широким спектром праймерів (понад 68 типів). Отримані результати, ймовірно, можуть бути пояснені тим, що інактивація E7 білка Rb, що призводить до експресії p16 являє собою лише одну потенційну форму з можливих. Отримано дані, що показують пряме збільшення експресії p16 з хронологічним віком. Протягом середньої тривалості життя людини збільшення даного білка відбувається приблизно у 16 разів [194, 195]. Таким чином, оскільки плоскоклітинний рак вульви діагностується частіше у віковій групі 65-70 років [196, 197], експресія p16 може бути обумовлена не впливом вірусу, а впливом старіння. Автори пропонують не розглядати лише p16-позитивність як сурогатний маркер ВПЛ позитивного статусу плоскоклітинного раку вульви [193].

Дослідження L. Woelber et al. (2021) [198], що представляє частину великого ретроспективного дослідження в Німеччині, показало, що з 411 зразків тканин пухлин 204 (49,6 %) були ДНК ВПЛ-позитивні, на той час як експресію p16 було виявлено у 166 (30,2 %) зразках. ПЛР була позитивною у 85,6% пухлин p16+ (113 із 132) та 32,3 % усіх пухлин p16^{INK4a} –. Через неясний мутагенез випадки невідповідності p16 і виявлення ДНК ВПЛ були виключені з аналізу [198].

Однак більшість авторів продемонстрували переконливий зв'язок між позитивним результатом на ДНК ВПЛ у зразках та експресією p16^{INK4a} з чутливістю методу 100 % та специфічністю 98 % [83, 199, 201, 202]. У дослідженні G. Allo et al. (2020) [202] 91% ПЛР-позитивних випадків були також p16-позитивні; таким чином, чутливість та специфічність склали 91% та 84% відповідно.

У деяких дослідженнях автори використали результат експресії p16^{INK4a} як єдиний маркер ВПЛ-статусу ПРВ [203-205]. Зважаючи на те, що надекспресія p16 може відбуватися індивідуально і в різних біологічних

контекстах, можливо, необхідно оцінювати присутність обох маркерів при визначенні функціональної значущості ВПЛ у канцерогенезі [191, 206].

Оскільки найчастіше мутованим геном при ВПЛ-незалежному канцерогенезі є *TP53*, у 2020 р. В. Tessier-Cloutier et al. (2020) [207] та К. Е. Kortekaas et al. (2020) [208] опублікували дослідження, в яких виявили високу кореляцію інтерпретації експресії p53 методом ІГХ з його мутаційним статусом. Згідно з їх результатами, ІГГ-оцінка експресії p53 у зразках карцином вульви відрізняється від інтерпретації такої при карциномах яєчників та ендометрія [209, 210]. До їх дослідження більшість авторів у своїх роботах визначали аномальне фарбування p53, враховуючи тільки відсоток клітин, що фарбуються, і не брали до уваги їх розподіл серед шарів епітелію [211-215]. У новому дослідженні вдалося продемонструвати шість різних патернів фарбування: чотири відображали експресію p53mut, а два – нормальну (дику) експресію p53wt. Автори зазначають, що у випадках утруднення оцінки патернів, особливо дикого типу, необхідна інтерпретація фарбування p53 у поєднанні з p16^{INK4a}.

ІГХ Ki-67 відрізняє SIL від не-SIL, поширюючись над базальним шаром, але ця схема фарбування не відрізняє LSIL від HSIL. Ні в LAST [216], ні в стадіюванні вагінального раку Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) 2018 року не описано критерії для поверхневого інвазивного ураження [217].

Гістологічні ознаки dVIN можуть бути ледь помітними, а гістологічний діагноз може ускладнюватися супутніми захворюваннями, такими як LS. Занижені діагнози dVIN можна частково пояснити неправильною класифікацією, як повідомили van de Н. Р. Nieuwenhof et al. (2011), які виявили, що 42% біопсій, спочатку діагностованих як LS, були повторно класифіковані як dVIN після перегляду [189, 218].

dVIN демонструє базальну атипію з різким (передчасним) дозріванням (гіпереозинофільні кератиноцити), базальний спонгіоз, відсутність зернистого шару та паракератоз. Можна спостерігати ядерну атипію зі збільшеними та

ангульованими гіперхроматичними ядрами та підвищеною мітотичною активністю разом із передчасною кератинізацією з гіпереозинофільними кератиноцитами. Іншими загальними ознаками dVIN є плоскоклітинна гіперплазія з подовженням сітчастих валиків і вираженими міжклітинними містками в нижній частині епітелію та відсутністю зернистого шару в поєднанні з гіперкератозом з паракератозом. p53 часто демонструє аномальний рисунок забарвлення в диспластичних клітинах dVIN [26, 46, 219].

VPD зазвичай є внутрішньоепітеліальним ураженням. Гістологічно клітини Педжета спостерігаються переважно на шкірно-епідермальному з'єднанні, просочуючи епітелій у вигляді окремих клітин у так званому «педжетоїдному розповсюдженні». Клітини Педжета великі і мають помітну еозинофільну, базофільну, амфотільну або прозору цитоплазму та везикулярні ядра з помітними ядерцями [220].

Великі клітини хвороби Педжета спостерігаються переважно в базальному епітелії, але просочуються вгору по епітелію у так званому «пагетоїдному поширенні». Негативні маркери меланоми та позитивні маркери VPD, такі як фарбування Шіффа періодичною кислотою з діастазою (PAS-D), і маркери молочної залози, такі як Gata-3, допомагають у встановленні цього діагнозу [220]. .

Меланома *in situ* вульви зустрічається рідко і має відносно повільний, але чіткий прогрес до інвазивної меланоми [183, 221]. Її слід відрізняти від хвороби Педжета, оскільки атипові меланоцити виникають на дермально-епідермальному з'єднанні у вигляді окремих клітин і кластерів і поширюються вгору в епітелії шляхом «педжетоїдного поширення» [183]. Меланома *in situ* забарвлюється на маркери меланоми, включаючи S100, Melan-A та HMB-45. Схему ABCDE для розпізнавання меланоми слід розглядати при пігментованих ураженнях (симетрія А, порушення порядку В, варіація кольору С, діаметр > 6 мм, збільшення Е або Е еволюція зміни кольору, форми або симптомів) [222-224]. Усі підозрілі пігментні ураження в цій

ділянці повинні бути біопсійними, а кращим методом є пункційна біопсія, оскільки визначення глибини подібних уражень має вирішальне значення [221].

Заключення

Існують труднощі в диференційній діагностиці фонових, передпухлинних та пухлинних уражень вульви, різних нозологічних форм передпухлинних уражень вульви як при клінічному обстеженні, так і при застосуванні цитологічних, оптичних, гістологічних та імуногістохімічних методик, що потребує удосконалення існуючої системи діагностики передпухлинних уражень вульви.

1.4. Якість життя та психосексуальні проблеми жінок з передпухлинними ураженнями вульви

Багато відомо про вірусологію ВПЛ, епідеміологію, клінічні прояви та стратегії профілактики, включаючи скринінг і профілактичні вакцини. Менше відомо про вплив ВПЛ-інфекції на психологічне та сексуальне благополуччя жінок. Пацієнти з позитивним тестом на ВПЛ мають підвищену тривогу, страждання, загальне занепокоєння [225] і відчують себе значно гірше щодо своїх сексуальних стосунків [226] порівняно з пацієнтами, які отримали негативні результати тесту.

У двох невеликих дослідженнях розглядався досвід жінок у відповідь на діагностику VIN. Один виявив, що жінки відчували шок і відчуття «втрати контролю» над своїм тілом [227, 228]. Інше дослідження показало, що жінки, яких спостерігали за VIN, мали низькі оцінки якості життя та оцінки сексуального функціонування [229].

Ще менше відомо про вплив лікування захворювань, пов'язаних з ВПЛ, на якість життя, сексуальне здоров'я та сексуальні стосунки. Дослідження показують збільшення частоти випадків VIN, особливо серед жінок віком до

50 років [230, 231]. Нещодавнє виражене зростання захворюваності може бути пов'язане зі збільшенням рівня інфікування ВПЛ [232].

Ступінь лікування залежить від розміру та розташування ураження VIN і може обмежуватися невеликою ділянкою або охоплювати всю вульву. Висока частота рецидивів VIN від 46% до 70% [233] означає, що багато жінок проходять кілька циклів лікування.

Декілька досліджень вивчали вплив лікування VIN на сексуальне здоров'я жінок [383-385].

У першому дослідженні B. L. Andersen et al. (1988) [234] оцінювалися сорок дві пацієнтки, які отримували лікування VHSIL, і порівнювалися результати інтерв'ю та анкет із групою з сорока двох жінок відповідного віку без гінекологічних проблем. Результати показали, що порівняно зі здоровими жінками та протягом періоду від одного року після лікування до кінця спостереження (в середньому 5 років) жінки, які отримували лікування VIN, значно посилили пригнічення сексуального збудження (86% під час спостереження). (порівняно з 31% до лікування) і значно посилене пригнічення оргазму (67% під час спостереження порівняно з 43% до лікування). Слід зазначити, що під час спостереження 79% жінок, які отримували лікування VHSIL, повідомили, що не були сексуально активними, але ми не змогли з'ясувати, чи корелювало їх зниження рівня сексуальної активності з іншими зареєстрованими змінами сексуальної функції. Також цікаво те, що, незважаючи на посилене пригнічення сексуального збудження та оргазму, жінки, які отримували лікування VHSIL, не повідомили про зменшення бажання. Дослідження не проводило прямих порівнянь між різними методами лікування. Використовуючи оцінку за допомогою огляду діаграми масштабів порушення вульви в результаті лікування, автори виявили, що більш консервативне лікування (менше порушення анатомії статевих органів) асоціюється з меншою сексуальною дисфункцією. Вони також зазначили, що кілька жінок прокоментували своє небажання починати нові стосунки через вплив лікування на їхній організм.

У 1992 році В. Thuesen et al. [235] ретроспективно оцінили вплив місцевого видалення VIN на статеву функцію пацієнтів і «соматопсихічні» реакції. Вісімнадцять жінок віком до 60 років, які отримували лікування HGVIN, були індивідуально опитані за допомогою анкети, розробленої авторами. Дослідження виявило, що хоча всі 18 учасників повідомили, що частота статевих актів до лікування була прийнятною, після лікування 3 жінки вважали статевий акт занадто частим, а 3 жінки – надто рідкісним. З тих, хто повідомив про надто часті статеві стосунки, двоє відчували диспареунію, а один відчув «печіння та свербіж». З трьох, які повідомили про надто рідкісні статеві зносини, одна повідомила, що її чоловік втратив до неї інтерес після операції, а двоє повідомили, що бояться статевого акту через зміну ширини піхви після лікування. Одна жінка повідомила про зниження лібідо після лікування, а кілька жінок страждали від диспареунії після лікування (2/16 до проти 6/18 після). Жоден не повідомляв про зниження сексуального збудження або дисфункції оргазму ні до, ні після лікування.

Виявлене лише одне дослідження [236], у якому використовувався валідований інструмент, Індекс жіночої статевої функції (FSFI), для оцінки статевого функціонування у жінок після видалення вульви. Це було перехресне дослідження, у якому порівнювали 43 жінки після видалення вульви з приводу VIN (n=36) або раку вульви (n=6) зі здоровою групою порівняння з 43 жінок відповідного віку в оцінці статевої функції та якості життя. У дослідженні використовувався опитувальник якості життя QLQ-C30 Європейської організації з дослідження та лікування раку. Результати виявили значні відмінності між загальними показниками FSFI та QLQ-C30 між групою лікування та контрольною групою. Зокрема, показники домену FSFI для бажання, збудження, оргазму та задоволення показали статистично значущі середні відмінності між групами. В обох групах найбільше постраждало сексуальне бажання. Коли було проведено аналітичне порівняння та видалено дані для учасників із раком вульви (n=6), залишивши досліджувану вибірку з 36 осіб, фізичні домени сексуальної функції (збудження, змащення, оргазм і

біль) втратили статистичну значущість між групи, але психологічні сфери сексуальної функції (бажання та задоволення), а також загальний бал FSFI залишалися значно нижчими в групі лікування.

T. S. Shylasree et al. (2008) [237] провели дослідження, у якому вивчали як вплив демографічних, психологічних факторів і факторів, пов'язаних із захворюванням, на результати якості життя жінок із VIN 2/3, так і вплив лікування VIN на жінок та їхніх партнерів. Це єдине дослідження, яке ми знайшли, яке намагалося вирішити проблеми партнерів і стосунків, хоча інформація ґрунтувалася лише на відповідях жінок і не включала запит самих партнерів. З 82 учасників дослідження 44 були сексуально активними. Під час аналізу якісних даних, який зосереджувався на впливі лікування VIN на сексуальне здоров'я, 21 жінка надала письмові пояснення причин своєї сексуальної бездіяльності, а 33 – сексуального нещастя. Поширені причини включали болючість або біль, страх, занепокоєння, літній вік, відсутність статевого потягу, відсутність поточного партнера та страх передати вірус або хворобу. Загалом, у жінок з VIN зареєстрована нижча якість життя [238].

Заключення

Передпухлинні ураження вульви заслуговують на особливу увагу, оскільки вони впливають не лише на функціональні можливості та на анатомію тіла, але й на психосексуальні фактори і якість життя. Симптоми VIN (тобто печіння та свербіж) разом зі зміною зовнішнього вигляду шкіри вульви можуть спричинити диспареунію та відчуття втрати привабливості. Крім того, побоювання щодо інфікування партнера VIN, пов'язаним з ВПЛ, і потенційний вплив на майбутню вагітність можуть сприяти емоційному тягарю. Хірургічне втручання може посилити, а не полегшити сексуальну дисфункцію через післяопераційні рубці та занепокоєння розкрити своє тіло. Зазвичай такі жінки бояться рецидиву або розвитку раку. Робіт щодо вивчення якості життя та сексуальної функції при передпухлинних захворюваннях вульви як до, так і після проведення лікування мало, що потребує проведення подальших досліджень.

1.5. Менеджмент передпухлинних уражень вульви

Для dVIN завжди слід застосовувати процедуру висічення [6].

Для VHSIL можуть бути використані як ексцизійні, так і абляційні процедури. Останнє може бути розглянуто для збереження анатомії та функції, і йому має передувати кілька репрезентативних біопсій для виключення злоякісності. Для VHSIL можна розглянути медикаментозне лікування (іміквімод або цидофовір).

У минулому широке хірургічне втручання з метою викорінення хвороби було стандартом терапії. Поточними цілями зараз є запобігання прогресуванню VSCC, збереження нормальної анатомії, полегшення симптомів і підтримка якості життя та сексуальної функції за допомогою індивідуального лікування.

У довгостроковому дослідженні медіана часу прогресування VSCC становила від 0,3 до 24,2 років після діагностики VIN: 4,1 року для VHSIL і 1,4 року для dVIN [15]. Кокранівський огляд 2016 року повідомив про швидкість прогресування VSCC у 15% жінок, які пройшли хірургічне лікування VHSIL протягом середнього 71,5 місяця [239].

Підвищений ризик у жінок із VSCC, що виникає в області склерозуючого лишаю (через шлях dVIN) [240-242], знижується лікуванням високоефективними місцевими кортикостероїдами [240, 243], і їх слід рекомендувати цим пацієнтам.

Через ризик прогресування до інвазивного VSCC від dVIN з коротким інтервалом [61], медикаментозне лікування або абляція dVIN не застосовується, а лікування полягає в консервативному висіченні з негативними хірургічними краями з подальшим постійним спостереженням [244, 245].

Хірургічні втручання для VHSIL включають як хірургічне висічення (від широкого локального висічення до поверхневої вульвектомії), так і аблятивну терапію (лазерна вапоризація вуглекислим газом (CO₂), коагуляція променем

аргону, кавітаційна ультразвукова хірургічна аспірація (CUSA)). Вибору останнього лікування має передувати репрезентативна біопсія для виключення злоякісних новоутворень перед лікуванням, оскільки існує ризик неочікуваної інвазії стромы [6]. У разі позитивних країв після хірургічної ексцизійної обробки VHSIL, якщо клінічне обстеження не показує залишкового ураження, пацієнти повинні спостерігатися, і негайне повторне видалення не рекомендується. Слід уникати хірургічних втручань, які призводять до значного порушення функції, і, коли інколи виникає необхідність виконати велику резекцію, потрібне використання реконструктивних методів у досвідчених руках.

Незважаючи на лікування, частота рецидивів VIN коливається від 6% до 50% після лікування [59, 246-267], і залежить від стану ураження, тривалості спостереження, факторів, пов'язаних з пацієнтом (мультифокальність захворювання, імуносупресія та куріння) та Тип VIN (навіть якщо результат захворювання між VHSIL і dVIN не завжди деталізований). Крім того, методологічні обмеження та відмінності в статистичному аналізі між дослідженнями сприяють широкому діапазону повідомлень. Повідомляється про 50% рецидивів протягом 16,9 місяців, що вимагає більш ретельного спостереження протягом перших 2 років після операції, особливо у пацієнтів старше 50 років [260].

У цьому контексті тривалість спостереження має важливе значення, якщо порівнювати зареєстровані показники рецидивів: 6,8% на 6-му місяці [250] і до 50% на 14-й рік спостереження [59]. Імуносупресія є прикладом ще одного важливого фактора, що впливає як на рецидив (51,5% у ВІЛ+ проти 27% у ВІЛ – протягом 32 місяців), так і прогресування до інвазії (15,2% ВІЛ+ проти 1,6% ВІЛ – протягом середнього періоду спостереження протягом 32 місяців) [247].

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які б порівнювали хірургічне втручання з вапоризацією CO₂-лазером, не проводились, а доступні клінічні дані надали докази низької якості. L. Leufflen et al. (2013) [255]

повідомили про 91,0% безрецидивну виживаність через 1 рік після операції та 65,2% для груп лазерної вапоризації ($p < 0,01$). Середній час до рецидиву після будь-якого лікування становив 21,7 місяця. При середньому періоді спостереження 4,4 року (діапазон 0,8–18,4 року) швидкість прогресування до інвазивного захворювання становила 2%.

P. Hillemanns et al. (2006) [252] вказують на частоту рецидивів у 40,4% для вапоризації CO₂-лазером порівняно з 41,7% для ексцизії холодним ножом, 48,1% для фотодинамічної терапії (ФДТ) та 0% для вульвектомії із середнім періодом спостереження 53,7 місяців.

E. M. van Esch et al. (2013) [262] повідомили про нижчу частоту рецидивів у жінок, які перенесли хірургічне лікування (48,8%), порівняно з пацієнтками, які отримували лазерну абляцію (56,0%) або комбінацію лазера та ексцизії (66,7%). Крім того, J. J. Wallbillich et al. (2012) мали у своїй роботі більш високу частоту рецидивів, пов'язану з лазерною абляцією (45%), порівняно з ексцизією холодним ножом (26,7%) [265].

M. K. Fehr et al. (2013) [100] та E. M. van Esch et al. (2013) [262] повідомили про швидкість прогресування 6,1% і 15,1% відповідно із середнім часом до інвазії 82 місяці [249] і 71,5 місяці [262]. Тип першого лікування не показав відмінностей у виживаності без прогресування в однофакторному аналізі Кокса [262].

Лише в одній статті порівнювали процедуру електрохірургічного висічення [263] петлями (LEEP, $n=20$), хірургію холодним ножом ($n=22$) і лазерну вапоризацію ($n=20$): рецидивів після першої процедури було значно менше при LEEP (15%) і широкому локальному висіченні (10%), ніж при лазерній абляції (50%).

Коагуляцію променем аргону оцінювали при лікуванні VIN3 (VHSIL) з частотою рецидивів 48,3% і середнім часом до рецидиву 23,2 місяця [254]. Основною перевагою цього методу лікування є збереження анатомії вульви та можливість проведення кількох процедур.

Лазерне випаровування CO₂ порівнювали з кавітаційною ультразвуковою аспірацією (CUSA) в одному РКД. Через 12 місяців спостереження не було повідомлено про жодну статистичну різницю в рецидивах, причому CUSA, як повідомляється, спричиняє менше болю та менше рубців, ніж лазер [264]. При дослідженні лише CUSA при лікуванні VIN було повідомлено про частоту рецидивів у 35% після середнього інтервалу в 16 місяців і частоту прогресування в 3% після 33 місяців середнього спостереження [257].

Медикаментозна терапія є терапевтичним варіантом, який підходить для VHSIL, щоб зберегти нормальну анатомію вульви та уникнути каліцтва. З іншого боку, медична терапія не забезпечує отримання гістологічних зразків із ризиком пропуску вогнищ ранньої інвазії. Отже, перед медичним лікуванням необхідно зробити кілька біопсій [6].

Іміквімод є модифікатором імунної відповіді, спрямованим на TLR-7, який стимулює секрецію дендритними клітинами прозапальних цитокінів, викликаючи тим самим сильну імунну інфільтрацію [268]. Після 87% повної порівняної або часткової відповіді у пацієнтів, залучених до пілотного дослідження [269], два РКД [270, 271] порівнювали іміквімод з плацебо. Повна відповідь для жінок, які отримували іміквімод, становила 81% за даними O. Mathiesen et al. (2007) [270] і 35 % для M. Van Seters et al. (2008) [271] від 2 до 5 місяців після лікування. Лише M. Van Seters et al. (2008) [271] повідомили про дані спостереження за 12 місяців із 35 % пацієнтів із повною відповіддю (n=9) у групі іміквімоду порівняно з 0 % у групі плацебо; і відсутність різниці в темпах прогресування до інвазивного захворювання між двома групами (1/26 проти 2/26). Було доступне довготривале спостереження за початковою когортою від M. Van Seters і вісім із дев'яти початкових пацієнтів із повною відповіддю не мали захворювання після середнього періоду спостереження 7,2 року. Розміри уражень у пацієнтів, які довгостроково повністю реагували на іміквімод, були значно меншими, ніж у пацієнтів із залишковою та/або рецидивною хворобою [272].

В одному РКД за участю 180 пацієнтів оцінювалося місцеве застосування 5%-ого крему іміквімоду проти 1%-вого гелю цидофовіру та не було виявлено різниці щодо повної відповіді (46 % для обох груп) [273]. Через 12 місяців спостереження пацієнти з повною відповіддю показали стійкі результати у 87 % пацієнтів із повною відповіддю на цидофовір і 78 % у групі іміквімоду. Після 18 місяців спостереження за тією ж групою пацієнтів у 125 тих, хто повністю відповів на цидофовір, частота рецидивів становила 6% порівняно з 28,4 % у групі іміквімоду.

Показано, що метилювання ДНК HPV E₂ є прогностичним біомаркером для успішної відповіді на лікування VIN цидофовіром [274]. Були доступні два інших нерандомізованих контрольованих дослідження іміквімоду як єдиної терапії, у яких повідомлялося про діапазон рецидивів 20,5-27% після 16-21 місяця спостереження [275, 276].

Поєднання хірургічного втручання холодним ножом і крему іміквімоду як допоміжного засобу, здається, не дає переваг у плані зниження частоти рецидивів [251], але може дозволити менш великі висічення та краще збереження анатомії та функції.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) – це сучасна та неінвазивна форма терапії, заснована на комбінованому застосуванні спеціальних лікарських засобів – світлопоглинаючих фотосенсибілізаторів (ФС), світла з певною довжиною хвилі і розчиненого кисню для знищення хворих клітин [277, 278]. ФС накопичується в патологічних тканинах. Молекули ФС поглинають світло відповідної довжини хвилі, ініціюють процеси активації, що призводять до вибіркового руйнування невідповідних клітин. Фотоцитотоксичні реакції відбуваються лише в патологічних тканинах, у зоні розподілу ФС, що забезпечує вибіркочу деструкцію. За останнє десятиліття спостерігається значне прискорення розвитку нанотехнологій. Поєднання ФС з наноматеріалами дозволяє підвищити ефективність фотодинамічної терапії, а також усунути її побічні ефекти [277].

На даний момент при ФДТ застосовуються більше 60 лікарських засобів, що мають фотосенсибілізуючу активність. Умовно їх поділяють на 4 великі класи, а саме, похідні порфіринів (гематопорфірин, фотофрін, фотосан, фотогем та ін.), похідні хлоринів (фотодитазин, хлорини, радохлорин, етіопурпурин олова, наночастишки, наносфери та ін.), синтетичні похідні барвників (фотосен та ін.), ФС з використанням пористих носіїв, які включають мезопористий кремнезем і металоорганічні каркаси [277, 279, 280].

До ФС першого покоління відносять похідні гематопорфірину та фотофрін II (очищена форма похідного гематопорфірину]. Найважливішою перевагою таких сполук є їх відносно високі квантові виходи для виробництва активних форм кисню (АФК), а також багатий хімічний склад. Завдяки високому рівню кон'югації вони добре поглинають видиме світло. Фотовідбілювання, низьке поглинання в інфрачервоному або ближньому спектральному вікні, низька селективність, наявність складних компонент і низька швидкість поглинання світла є їхніми головними недоліками. Через відносно коротку довжину хвилі світла лише невелика кількість світла може потрапити в пухлину через шкіру, тоді як більша частина світла блокується на поверхні шкіри; це, по суті, призводить до шкірної фоточутливої токсичності [278, 281].

Протягом останніх років увагу вчених привертає синтез та розробка ФС другого покоління (хлорини (талапорфін натрію та темпорфін), похідні бензопорфірину, тексапін, похідні тіопурину, аналоги бактеріохлорину, фталоціанін, темпорфін та проліки 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК), які [за останніми даними [282, 283]] є більш ефективними у виробництві синглетного кисню. У порівнянні з ФС першого покоління, композиція та структура ФС другого покоління чіткі, а фоточутливість, спектр поглинання та селективність тканин значно покращені [281]. До основних переваг цих ФС належать: низька токсичність і краща селективність у процесі руйнування передракових та ракових клітин порівняно з ФС першого покоління [284].

Зараз розробляються ФС третього покоління для покращення результатів ФДТ. Двома основними напрямками досліджень є ФДТ за допомогою генної інженерії та використання нанотехнологій [285]. Третє покоління ФС характеризуються більшою селективністю щодо ракових клітин і мінімальним накопиченням у нормальних тканинах. Воно включає в себе комбінації ФС другого покоління з молекулами, націленими на рецептори ракових клітин, комбінації з ліпопротеїном, моноклональними антитілами, спрямованими проти специфічних антигенів або пухлинних поверхневих маркерів (таких як рецептори фактора росту, трансферин або деякі гормони), ліпосомами, полімерними міцелами, малими молекулами та інгібіторами [282, 283, 285]. Загалом, вони пропонують ширшу можливість збудження, починаючи від ультрафіолетового до видимого, інфрачервоного та навіть рентгенівського випромінювання, а також вищу хімічну стабільність порівняно з їхніми молекулярними аналогами [277, 286].

Найважливішим компонентом методу ФДТ є джерела лазерного випромінювання, які поділяються на широкосмугові (лампи) та монохроматичні (лазерні установки) [287, 288]. У клінічній практиці найчастіше експлуатуються джерела світла з $\lambda=600-900$ нм, що пов'язано з фактом сильного поглинання світла ендogenous барвниками при $\lambda < 600$ нм, а для $\lambda > 900$ нм енергетично не вигідним є утворення синглетного кисню, що бере участь у фотохімічних реакціях. Для реалізації сеансів ФДТ застосовують джерела, що генерують випромінювання з λ , характерних для певних класів ФС: для 5-АЛК та ФС фотофрін – $\lambda=630\pm 5$ нм, для хлоринових ФС – $\lambda=660\pm 10$ нм [287, 288].

В результаті фотоопромінення в клітині пухлини починаються фотохімічні реакції. Молекула ФС, поглинаючи квант світла, переходить із основного стану у збуджений. Надалі ініціюються фотохімічні реакції I та II типів [289]. При фотохімічних реакціях I типу молекули ФС, поглинаючи квант світла, переходять з основного стану в синглетний та триплетний, і вступають у реакцію з біологічним субстратом [290]. Результатом цієї

взаємодії є утворення проміжних радикалів, що вступають у хімічну взаємодію з кисню тканин з утворенням АФК, що запускають окислювальний стрес. Найбільш токсичними продуктами окислення є гідроксил-радикал та супероксид-аніон [288]. Маючи високий окисний потенціал, АФК взаємодіють з ліпідами мембран органел пухлинної клітини, викликаючи їх, дестабілізацію та подальше руйнування клітини в цілому. При фотохімічних реакціях II типу кисень тканин поглинає енергію збудженого квантом світла ФС з утворенням високотоксичного синглетного кисню, відповідального за окислення структур пухлинної клітини [56].

Результатом усіх перерахованих реакцій, що протікають у пухлинній клітині, при фотоопроміненні є апоптоз, аутофагія, некроз [279, 289, 291-293]. Варто зазначити, що одну з ключових ролей у реалізації протипухлинної відповіді при ФДТ відіграє ушкодження судинного русла пухлини [279, 289]. Ще одним із шляхів, відповідальних за непряме пошкодження пухлини при ФДТ, є імунні реакції, що розвиваються у відповідь на фотоопромінення [279, 288, 294].

Важливими перевагами ФДТ в порівнянні з традиційними методами є можливість поєднання лікувальних та діагностичних опцій, відсутність ризику виникнення серйозних небажаних реакцій, характерних для хірургії. методу та можливість його багаторазового повторення.

Побічні ефекти, про які частіше повідомляють, включають: печіння або поколювання в місці лікування фотодинамічною терапією, може тривати 24-48 годин після лікування; почервоніння та набряк обробленої ділянки, які можуть реєструватися до 1 тижня; лущення або кірки на обробленій ділянці, що можуть спостерігатися до 4 тижнів [278].

Загальна клінічна відповідь на ФДТ коливається від 31,2 % до 56 % [120, 267, 295], і, здається, її можна порівняти з лазерною абляцією [296]. Частота рецидивів варіює від 14,3% [295] в середньому через 13 місяців до 48% [252] після 53,7 місяців спостереження в середньому. Лише одна робота повідомила про 9,4% інвазії після лікування [120].

Повідомляється, що ризик прогресування до злоякісної пухлини варіюється в широких межах, але, здається, становить близько 10 % для VHSIL і до 50% для dVIN [15, 58, 59, 297]. Ризик вищий у нелікованих жінок. Вік (СШ 2,3, 95% ДІ від 1,5 до 3,4) і LS (СШ 3,1, 95% ДІ від 1,8 до 5,3) також є незалежними факторами ризику прогресування [15]. Жінки, які пройшли хірургічне лікування VIN, все ще мають залишковий ризик розвитку інвазивного раку в порядку 2-4 % [58].

Ризик рецидиву VIN становить до 60%, незалежно від хірургічного підходу [59]. Близько 25% рецидивів є пізніми (понад 44 місяці після первинного діагнозу) [260].

Принаймні 4% (до 25%) жінок з діагнозом VIN матимуть інтраепітеліальну неоплазію в інших нижніх ділянках статевого тракту [298, 299], і ретельний огляд нижніх ділянок статевого тракту, включаючи шийку матки, піхву, вульву та шкіру періанальної порожнини, є обов'язковим під час спостереження. Подібні показники VHSIL були виявлені в одному дослідженні, незалежно від того, чи жінка мала попередню гістеректомію, що вказує на те, що спостереження за піхвою все ще потрібне [300]. Необхідні ініціативи щодо скринінгу анального плоскоклітинного раку у пацієнтів з VIN, пов'язаним з ВПЛ, і плоскоклітинним раком вульви [63].

Дані свідчать про те, що dVIN має вищий ризик прогресування та рецидиву, ніж VHSIL [181-189, 301-303].

Останні дослідження щодо лікування VPD віддають перевагу підходу до використання імківмоду. Хірургічне втручання має враховувати, що поширення захворювання зазвичай ширше, ніж те, що помітно на шкірі. Зазвичай необхідним вважається запас у 2 см [6].

Хірургія є наріжним каменем лікування VPD в опублікованій літературі (від 58,6 % до 100 %). Варіанти хірургічного втручання варіюються від локального широкого висічення до радикальної вульвектомії з або без пахової лімфаденектомії. Якщо основного інвазивного захворювання немає (внутрішньоепітеліальне захворювання 1a), широка резекція з чіткими краями

2 см є найбільш повідомленим хірургічним лікуванням. Заморожений зріз може бути корисним для досягнення хірургічних видалень без країв, оскільки хвороба часто поширюється за межі видимого оку [251, 304-306]. Однак немає чіткої демонстрації того, що має бути мінімальна відстань до країв резекції при VPD, і рівень доказів не дуже високий, щоб підтвердити це твердження. Повторне висічення для досягнення більших запасів за допомогою «каліцтва» не може бути корисним. У випадках інвазивного захворювання або основної аденокарциноми слід розглянути більш радикальний підхід (як у розширенні, так і в глибині видалення) [251, 305] з лімфаденектомією [251, 305, 307], оскільки недостатньо даних щодо сторожового вузла при інвазивній VPD.

Місцевий 5% іміквімод крем також продемонстрував безпечний консервативний варіант лікування VPD з мінімальними побічними ефектами. Повідомлялося про повну відповідь у діапазоні від 22% до 90% випадків [22, 140, 141]. Це дає можливість для анатомічного та функціонального збереження структур вульви. Графік лікування різниться в різних дослідженнях (1–5 разів на тиждень, від мінімум 3 тижнів до цілого року). Здається, що загальна тривалість лікування становить 16 тижнів [66, 308].

Повідомляється, що ФДТ взагалі не лікує, але може використовуватися для контролю симптомів [309].

Променева терапія може бути розглянута, коли є позитивний результат на лімфатичних вузлах або позитивний хірургічний край у ситуаціях із супутнім інвазивним захворюванням, коли є протипоказання до операції або неоперабельні ситуації. Досі не існує стандартної дози або графіка променевої терапії, тому виправдані більші серії випадків для дослідження.

Меланома *in situ* рідко зустрічається у вульві і, здається, поступово прогресує до інвазивної меланоми [223, 310]. У деяких звітах асоціація з LS виявляється під час фази *in situ*, яка зазвичай зникає на пізніх інвазивних стадіях [311]. При меланомі *in situ* рекомендується широке локальне висічення з вільними хірургічними краями 1 см [6].

Ексцизійна біопсія є кращим методом діагностики невеликих уражень із повним видаленням і глибиною для виключення інвазії [312]. Пункційну біопсію також можна використовувати для великих уражень, націлюючись на найтовщу ділянку ураження [312, 313]. Широке локальне висічення з вільними хірургічними краями 1 см вважається лікувальним [314]. Немає необхідності в оцінці лімфовузлів. Прогноз дещо кращий для меланоми *in situ*, що розвивається з меланоцитарних невусів, порівняно з тими, що виникають *de novo* [315].

Лише в одному дослідженні повідомлялося про пацієнтів з меланою вульви *in situ*. У дослідженні було оцінено 394 пацієнтів із середнім віком 63 роки. 5-річна загальна виживаність становила 74,4%. Меланома вульви *in situ* та інвазивна меланома показують гіршу загальну виживаність порівняно з меланомами невульви [71].

Заключення

При лікуванні передпухлинних уражень вульви застосовуються хірургічні і консервативні методи. Хірургічні втручання часто призводять до значного порушення якості життя, у тому числі сексуальної та репродуктивної функції.

Основними методами консервативного лікування є застосування імківімоду і ФДТ. Іміквімод дає повну відповідь, за даними літератури, у 35-81 % випадків. Загальна клінічна відповідь на ФДТ з використанням ФС першого покоління коливається від 31,2 % до 56 %. Ефективність ФДТ при хворобі Педжета вульви мало вивчена. У порівнянні з ФС першого покоління, композиція та структура ФС другого покоління чіткі, а фоточутливість, спектр поглинання та селективність тканин значно покращені. До основних переваг цих ФС належать: низька токсичність і краща селективність у процесі руйнування передракових та ракових клітин порівняно з ФС першого покоління. Удосконалюються джерела лазерного випромінювання для проведення ФДТ. Тому існує необхідність проведення оцінки використання у лікувальній практиці ФДТ з застосуванням ФС другого і третього покоління і удосконалених джерел лазерного випромінювання. Вибір щадного та

органозберігального методу ФДТ обумовлений прагненням забезпечити високий відсоток вилікуваних пацієнток з метою попередження рецидивів захворювання та переходу в більш виражений патологічний процес, зі збереженням якості життя, сексуальної та репродуктивної функцій, що важливо для жінок, які планують пологи.

На підставі проведеного аналізу літературних джерел можна зробити висновок, що суперечливими та маловивченими питаннями проблеми передінвазивних уражень вульви є: уточнення клініко-анамнестичних даних при нозологічних одиницях відповідно новим класифікаціям і виділення найбільш характерних діагностичних ознак передпухлинних уражень вульви; чутливість різних цитологічних методик дослідження і доцільність їх використання при комплексній діагностиці; порівняння діагностичної чутливості оптичних методів діагностики; оцінка вагінальної, вульварної та кишкової мікробіоти піхви та інфікування ВПЛ при передпухлинних ураженнях вульви; імуногістохімічні можливості діагностики передпухлинних уражень вульви; удосконалення системи діагностично-лікувальних заходів при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви; оцінки використання у лікувальній практиці ФДТ з застосуванням ФС другого і третього покоління і удосконалених джерел лазерного випромінювання; оцінка якості життя та сексуальної функції після проведеного лікування.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Бази, дизайн та матеріал дослідження

Дисертаційне дослідження виконувалося на протязі 2019-2024 років на базі відділення ендокринної гінекології з науковою групою вивчення сучасних технологій репродуктивної медицини ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (до 2024, з 2024 ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України») (науковий керівник – чл.-кор. НАМН України, д.мед.н. Т. Ф. Татарчук), ДНП «Національного інституту раку» України (генеральний директор – О. В. Єфіменко).

Проведене дослідження ухвалено комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол №11 від 26.12.2019).

Робоча гіпотеза:

1. Пацієнтки з підозрою на передпухлинні захворювання вульви мають схожі скарги, клінічні прояви і анамнестичні дані з доброякісними та пухлинними захворюваннями вульви, що потребує для постановки заключного діагнозу проведення об'єктивних методів дослідження, таких як цитологія, розширена вагіноскопія, дермоскопія, біопсія уражених ділянок вульви, гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів.

2. Розробка критеріїв ранньої діагностики і диференційної діагностики передпухлинних уражень вульви є підґрунтям своєчасного лікування і профілактики пухлинних уражень вульви.

3. Застосування сучасних органозберігальних методик лікування вульви зменшує ризик часткового регресу, неефективності лікування та рецидивів передпухлинних уражень вульви, підвищує якість життя та сексуальну функцію пролікованих пацієнток.

Дослідження проводилося у 4 етапи.

На першому етапі проведено комплексне обстеження 638 пацієнток 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 проведено формування груп відповідно нозологічним одиницям захворювань вульви, підтвердженим гістологічно: група Г1 (n=115) – жінки з дерматозами вульви, група Г2 (n=14) – жінки з кондиломатозом 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.

Проведений аналіз скарг, вікових, клінічних, анамнестичних, гормональних, сексуальних, мікробіологічних і вірусологічних, цитологічних, вульвоскопічних, дермоскопічних, гістологічних та імуногістохімічних особливостей визначених передпухлинних/ пухлинних захворювань 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, тобто до 50 і після 50 років, 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. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

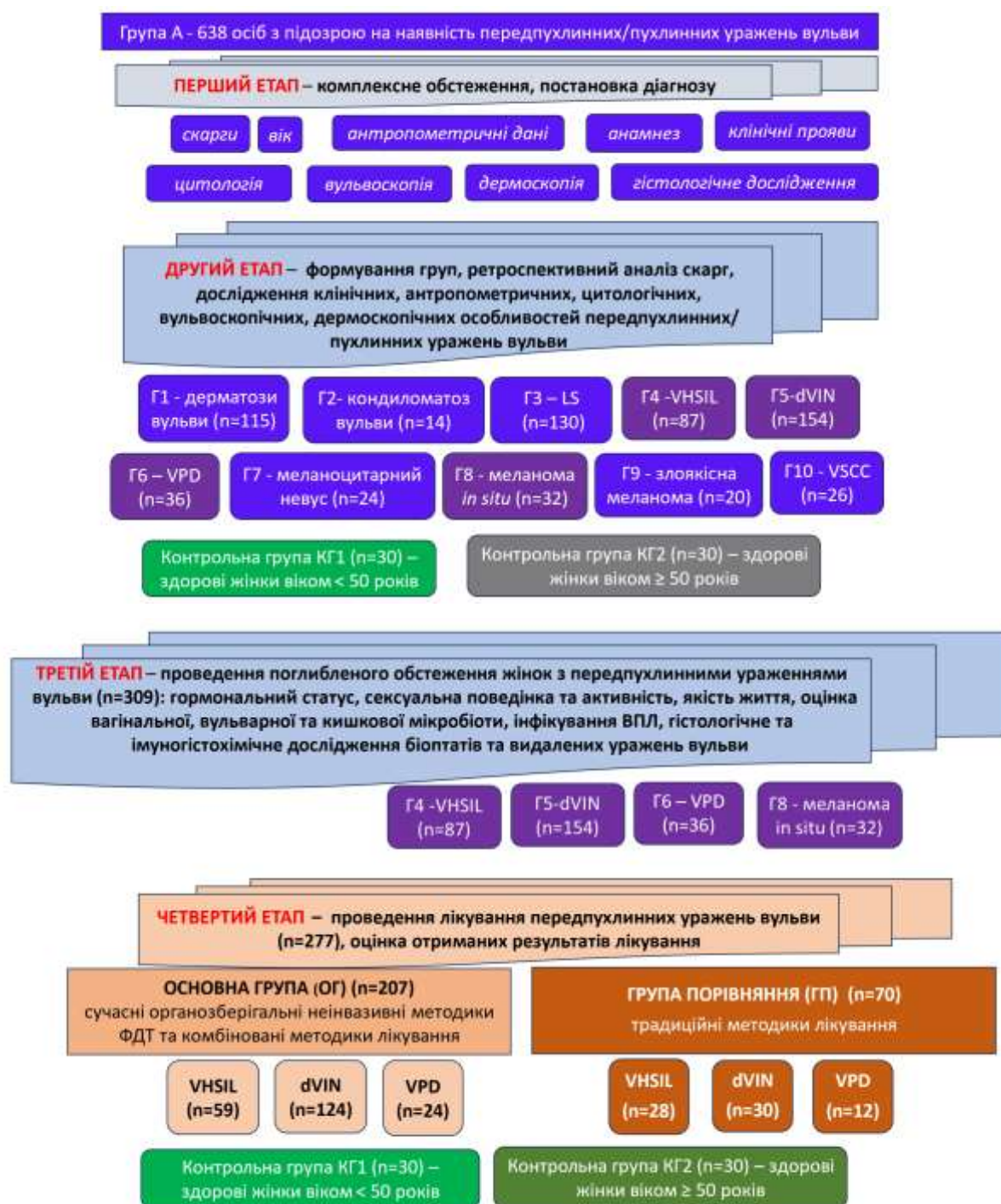


Рис. 2.1. Дизайн проведеного дослідження.

Усього дослідження охоплювало 698 пацієнтки, з яких 638 з захворюваннями вульви і 60 здорових пацієнток контрольної групи КГ без будь-яких уражень вульви.

При порівняльному аналізі методів лікування проспективно обстежено та проліковано 277 жінок з передпухлинними ураженнями вульви та сформовано дві групи:

- основна група ОГ (n=207), де лікування передпухлинних уражень вульви 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 передпухлинних уражень вульви проводилося за традиційними методиками – 5%-вий крем іміквімод, ФДТ з АЛК, висічення або часткова/повна вульвектомія.

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 увійшли в порівняльне дослідження методів лікування передпухлинних захворювань вульви.

ОГ і ГП були однорідними за розподілом нозологій передпухлинних уражень вульви (рис. 2.2).

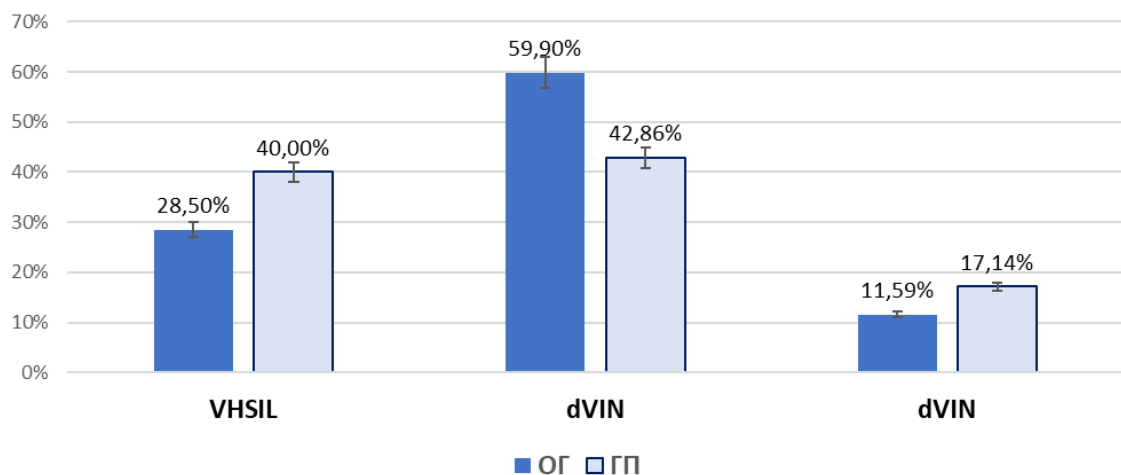


Рис. 2.2. Питома вага уражень вульви у ОГ та ГП.

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.

Пацієнток включали у дослідження після отримання письмової інформованої згоди (з описом запланованих лікувально-діагностичних маніпуляцій, можливі користь і ризики, побічні реакції й ускладнення, терміни контрольних візитів і дотримання рекомендацій після проведеного лікування) згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України.

2.2. Методи дослідження

При проведенні дослідження використані клініко-анамнестичні цитологічні, мікробіологічні, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), інструментальні (проста та розширена кольпоскопія, проста та розширена вульвоскопія, мобільна цифрова дермоскопія, ультразвукове обстеження (УЗД) органів малого тазу), морфологічні, імуногістохімічні, психометричні статистичні методи.

Клініко-анамнестичні методи. Клініко-анамнестичне обстеження жінок проводили з використанням загальноприйнятих методів. При зверненні у пацієнток збирали скарги, оцінювали показники менструальної, репродуктивної функції, соматичний, сімейний та інфектологічний анамнез, проводили загальні клінічні, біохімічні та функціональні обстеження. Результати досліджень реєстрували в амбулаторних картах, анкетах обстеження та електронних таблицях EXCEL.

Ключове значення при діагностиці передпухлинних захворювань вульви має збір анамнезу: час появи симптомів і змін шкіри вульви та слизової оболонки піхви, послідовність їх виникнення, наявність провокуючих факторів, наявність у пацієнта та членів його сім'ї atopічних захворювань. Для структурованого підходу до збору анамнезу використовувався опитувальник валідованого інструменту для оцінки впливу VIN (Dugald Baird Centre for Research on Women's Health, Aberdeen Maternity Hospital, University of Aberdeen, Cornhill Road, AB25 2ZD) (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1

**Опитувальник валідованого інструменту для оцінки впливу VIN
(Dugald Baird Centre for Research on Women's Health, Aberdeen Maternity
Hospital, University of Aberdeen, Cornhill Road, AB25 2ZD)**

ІІІІ пацієнта	
Вік, років	
Наявність алергічних реакцій. Якщо так, то перерахуйте	Так Ні • Лікарські препарати • Їжа • Інше
Приймання лікарських препаратів з приводу інших захворювань	
Хірургічні втручання	
Дані про основні симптоми захворювань вульви	
Опишіть Ваші скарги і оцініть їх по 10-бальній шкалі, де 0 – це відсутність симптомів а 10- максимальна вираженість симптомів	• Свербіж __ балів • Печіння __ балів • Біль __ балів • Підвищена чутливість __ балів • Інше
Як давно з'явилися симптоми?	
Охарактеризуйте Ваші симптоми, коли вони присутні	• Постійно • Періодично (з'являються і зникають)
Перечисліть фактори, які призводять до погіршення симптомів	• Статевий акт • Менструація • Фізичне навантаження • Дефекація або сечовипускання • Тісна білизна • Гігієнічні процедури • Інше
Ви помітили якісь зміни у виділеннях із піхви? Так Ні	
Ви намагались лікувати свої симптоми? Так Ні	
Вкажіть попередні лікування, включаючи дату початку, дату закінчення, чому закінчили лікування, отриманий ефект	
Вам коли-небудь робили біопсію вульви? Так Ні Якщо так, будь ласка, надайте заключення	
Гінекологічний анамнез	
Останній менструальний цикл	

Продовження табл. 2.1

Які засоби гігієни Ви використовуєте?	• Щоденні прокладки • Прокладки ароматизовані • Прокладки не ароматизовані • Тампони.
Нещодавня вагітність?	Так Ні
Настання менопаузи у віці ____ років	
Ви приймаєте препарати гормонозамісної терапії? Так Ні	
Якщо так, то які?	• Пероральні • Інтравагінальні • Трансдермальні
Ви ведете активне статеве життя?	Так Ні
Якщо так, то як часто у Вас статеві акти?	
Ви відчуваєте біль при статевому акті ?	Так Ні
Якщо так, то коли?	• Під час проникнення • Під час статевого акту • Після статевого акту
Ви використовуєте лубриканти?	Так Ні
Якої марки? Чому?	
Ви використовуєте які-небудь методи контрацепції? Так Ні	
Якщо так, то які? Якої марки? Як часто?	• Презервативи • Місцеві сперміциди • Діафрагму • Оральні контрацептиви • інше
Що Ви використовуєте для очищення статевих органів і догляду (зволоження)?	• Тільки вода • Спеціальні миючі засоби • Звичайне мило • Мочалка • Зволожувачі • Спреї • Крема, мазі • Інше
Перенесені захворювання	
У Вас є чи було:	• Аномальний мазок • Геніальні бородавки - Геніальний герпес

Продовження табл. 2.1

Чи маєте Ви або Ваші родичі наступні захворювання?	• Алергічний риніт • Псоріаз • Цукровий діабет • Синдром роздратованого кишківника • Фіброміалгія • Інтерстиціальний цистит • Хронічна втомленість
Чи маєте Ви наступні симптоми?	• Порушення сну, головні болі, знижена енергійність, втомленість • Тривога, депресія • Роздратованість або сухість очей чи рота, виразки ротової порожнини • Болі при сечовипусканні, підвищене сечовипускання, нетримання • Нетримання стільця, діарея • Закреп, симптоми рефлюкса • Біль в суглобах, біль у спині.

Усім пацієнтам проводилися загальні клініко-лабораторні обстеження, які входять у скринінгову програму.

Забір венозної крові для гормонального дослідження виконували натщесерце у жінок репродуктивного віку на 2-5-й день МЦ відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, у жінок постменопаузального віку – після звернення. Пробірки-вакутайнери з гелем відстоювали за кімнатної температури (15-20° С) до повного утворення згустку в середньому впродовж 1-1,5 год і після закінчення формування згустку пробірки-вакутайнери центрифугували зі швидкістю 3 000 обертів/хв протягом 5-10 хв. з допомогою медичної центрифуги LMC-3000.

Визначали у сироватці крові рівні естрадіолу (E2), прогестерону (P4), вільного тестостерону (Тв), фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), антимюлерова гормону (АМГ) 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 імунохемілюмінісцентному аналізаторі Maglumi X8 (DiaSystem Scandinavia AB, Швеція).

Індекс НОМА (індекс інсулінорезистентності) (Homeostasis Model Assesment) розраховували за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще})$.

Лабораторні дослідження виконували в сертифікованих лабораторіях ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», ДНП «Національного інституту раку» України та ТОВ «Діла» (м. Київ).

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 в дзеркалах та бімануальним дослідженням.

Усім пацієнткам проводили візуальний огляд вульви з ділянками, що прилягають до неї, без вульвоскопії.

Використовувалися схематичні зображення вульви, де відмічалися зони ураження і в подальшому для позначення уражень, що встановилися під час розширеної вульвоскопії та місць проведення біопсії.

При описі уражень вульви, які були відзначені при первинному огляді, без використання вульвоскопії застосовувалася стандартна дерматологічна термінологія.

Оптичні методи дослідження. У подальшому здійснювалися проста та розширена кольпоскопія, вагіноскопія для виключення або підтвердження патології шийки матки, піхви та проста та розширена вульвоскопія.

Кольпоскопія, вагіноскопія та вульвоскопія проводилися за допомогою кольпоскопа Scanner МК-200 з цифровою відеосистемою (Німеччина). Фокусна

відстань об'єктива складала 250 мм для огляду. Збільшення $\times 3,3$; $\times 5,3$; $\times 8,5$; $\times 13,6$; $\times 22$ крат. Поле зору 66, 42, 26, 16, 10 мм. Діоптрійний рух окулярів склав не менше $+5-5$. Діапазон регулювання міжзіничної відстані 56-74 мм. Максимальна освітленість в предметній площині складала 60 000 лк. Кольпоскоп був оснащений комп'ютерною програмою MEDVisor-EVA для ведення фото- і відеоархів (Україна). Основною метою проведення вульвоскопії було вивчення стану епітелію вульви, визначення локалізації та меж вогнища ураження. Застосування зеленого фільтра дозволяло детально оцінити судинний рисунок, так як при його використанні судини стають темними.

Вульву оглядали в кольпоскоп без фарбування (проста вульвоскопія) при збільшенні $\times 8,5$ з метою оцінки загальної структури епітеліального покриву і виявлення аномальних ділянок в області лобка, великих й малих статевих губ, голівки та каптура клітора, уретри, вагінального отвору з гіменом, оцінювали судини.

Основними цілями проведення вульвоскопії було вивчення стану епітелію вульви, визначення локалізації і меж осередку ураження, змін, підозрілих щодо злоякісності. Вульвоскопія виконує дві різні функції: оцінка тяжкості ураження та вибір місця (місць) біопсії. Нездатність встановити наявність стромальної інвазії може призвести до недостатнього лікування пацієнта та може мати серйозний несприятливий вплив на прогноз. Звісно, що не існує вираженої кореляції між вульвоскопічною картиною та результатами гістологічного дослідження біоптатів, однак прицільний забір матеріалу при вульвоскопії істотно підвищує інформативність гістологічного дослідження.

Наступним етапом для покращення візуалізації виконували розширену вульвоскопію. При цьому застосовували традиційні кольпоскопічні розчини – 5%-вий розчин оцтової кислоти, 2%-вий водний розчин Люголя, 2%-вий розчин толуїдинового синього.

На ділянки слизової оболонки наносився 5%-вий розчин оцтової кислоти, а у пацієнток з вираженим больовим синдромом – 3%-вий розчин

оцтової кислоти. Час експозиції складав 5 хв. Оцінювали появу уражених ділянок слизової білого кольору – «оцтовобілі ділянки»

Проводили тест з толуїдиновим синім (тест Колінза) – на слизову наносили 1%-вий розчин толуїдинового синього (час експозиції 3-5 хв.), а потім знебарвлювали розведеною 2-3%-вою оцтовою кислотою. Всі ділянки епітелію, для яких була характерна висока ядерна активність, зберігали синє забарвлення.

Використовували пробу з 2%-вим водним розчином Люголя для виявлення атипії епітелію в області присінка піхви, яка була продовженням глікогенвміщуючого епітелію піхви.

Для опису вульвоскопії застосовували клінічну і кольпоскопічну термінологію вульви, включаючи анус Міжнародної федерації патології шийки матки та кольпоскопії (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC), 2011) [316].

У пацієнок з больовим синдромом в області вульви оцінювали локалізацію й ступінь вираженості болю в балах, при цьому для характеристики суб'єктивної симптоматики застосовували візуальну аналогову шкалу (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 [317].

Використовували тест з ватною паличкою (анг. cotton stick test – Q-tip-test), за допомогою якої здійснювали слабе надавлювання на різні області вульви [318]. Чутливість тканин вульви досліджувалася в шести анатомічних зонах, при цьому для опису її локалізації використовували асоціацію з циферблатом.

Одним з основних неінвазивних методів дослідження шкіри і слизових оболонок *in vivo* є *дермоскопія*, яка дозволяє отримати додаткову інформацію про невидимі при огляді неозброєним оком внутрішньошкірні структури, які розташовані в межах епідермісу, дермо-епідермального з'єднання й сосочкового шару дерми [319]. Алгоритм дермоскопічної діагностики

включав: оцінку морфології судинних структур та їх розподілу, оцінку характеру лущення (колір і розташування лусочок), оцінку симптомів, пов'язаних зі змінами в межах волосяних фолікулів, опис додаткових дермоскопічних ознак (включаючи опис кольору і форми додаткових дермоскопічних структур) і специфічних симптомів, характерних для окремих уражень.

Дермоскопічна картина варіювала в залежності від форми та стадії захворювання, локалізації висипів, і характеризувалася не тільки набором специфічних ознак, але й поєднанням більш типових структур з неспецифічними симптомами.

Дермоскопічне дослідження проводили із застосуванням дермоскопа Handyscope – засіб для мобільної цифрової дермоскопії (FotoFinder, Німеччина), що працює на iOS и Android. На відмінну від багатьох звичайних дермоскопів, Handyscope з'єднується з камерою мобільного засобу і використовує спеціалізоване програмне забезпечення, що включає в себе оцінку новоутворень штучним інтелектом, сервіси другої думки і аналіз клінічних даних, а також сервіси захисного хмарного зберігання дермоскопічних знімків FotoFinder Hub.

Handyscope має оптичну систему з декількома лінзами. Завдяки цьому зберігається правильне масштабування і коректна робота автофокуса камери iPhone при оптичному збільшенні до $\times 20$. Завдяки унікальній системі TwinLight, що включає 6 поляризованих и 6 білих світлодіодів, Handyscope поєднує в собі переваги крос-поляризованої та імерсійної дермоскопії.

Дермоскопія дозволила отримати додаткову інформацію про невидимі при огляді неозброєним оком внутрішньошкірні та внутрішньослизові структури, що розміщені в межах епідермісу, дермо-епідермального з'єднання та сосочкового шару дерми.

При використанні дермоскопа без поляризації на ділянку, що досліджувалася наносили імерсійну рідину (масло, гель для ультразвукової діагностики, воду, гліцерин, етанол). Для візуалізації внутрішньошкірних

структур виконувався щільний контакт об'єктива зі шкірою або слизовою оболонкою.

Для попередження контамінації головки дермоскопа і трансмісії інфекційними агентами і передачі їх від однієї пацієнтки до іншої використовували захисний екран. Найбільш доступним варіантом захисту служив метод, запропонований M. R. Zampino et al. (2005) [320], – на головку приладу фіксували харчову плівку із полівінілхлориду. На поверхню плівки і на поверхню контактної плати дермоскопа наносили тонкий шар імерсійного масла.

Для опису дермоскопічної картини використовували термінологію, запропоновану в 2020 р. Міжнародним товариством дермоскопії (International Dermoscopy Society (IDS)) [321] для опису дермоскопічної картини непухлинних дерматозів.

Цитологічні методи дослідження. Цитологічне дослідження мазка із шийки матки та цервікального каналу було спрямовано на діагностику передракових захворювань шийки матки. Обстеження проводили в перші дні після менструації (для жінок які приймали КОК або знаходилися в період менопаузи це немало значення). За 48 годин до тесту пацієнтки не мали статевих стосунків, не використовували вагінальні свічки, зрошення, гелі та креми.

Цитологічне дослідження вульви було спрямовано на діагностику передпухлинних та пухлинних уражень вульви. Усім 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, оцінена їх чутливість.

При прямому методі отримання мазка-відбитку предметне скло інтимно прилягало безпосередньо до ураженої ділянки (виразки, ерозії, кірочки, пустули, бляшки і т. д.). При непрямому методі для забору матеріалу використовували шпатель Ейра, щітку типу Cytobrush, лезо скальпеля.

При цитологічному методі діагностики для забарвлення біологічного матеріалу використовували декілька способів. При забарвленні біологічного матеріалу за допомогою азур-еозинових фарбників (методики Гімза, Романовського-Гімза, Папенгейма, Лейшмана) чітко проявляються деталі цитоплазми, добре виявлявся слиз, колоїд, нейросекреторні гранули, бактерії, гриби.

При фарбуванні біологічного матеріалу по методу Папаніколау (Рар-тест) використовували гематоксилін, помаранчевий фарбник, модифікований еозин. Метод фарбування по Папаніколау дозволяв оцінити ступінь дозрівання цитоплазми, добре зафарбовував ядра. Важливим моментом проведення Рар-тесту була фіксація отриманого біологічного матеріалу. При взятті і розміщенні біоматеріалу безпосередньо на предметне скло (мазок) переніс матеріалу відбувався швидко, без підсушування, була необхідна швидка фіксація вологого мазка в 96%-ому етанолі не менше 10 хв.

Сучасні технології забезпечують високу якість цитологічного препарату, що забезпечує точність та достовірність результату, за рахунок надходження всіх клітин у лабораторію, збагачення цитологічного матеріалу, автоматизації процесу нанесення на скло з наступним фарбуванням за Папаніколау. Цьому сприяє рідинний цитологічний аналіз (Liquid Based Cytology-LBC) з використанням технології BD SurePath, рекомендована FDA (США) у 1999 році і NICE (Великобританія) у 2004 році [322], на аналізаторі та тест-системі BD Prepmate System.

Забір матеріалу методом рідинної цитології дозволяв одночасне проведення цитологічного дослідження, ВПЛ-скринінгу, імуноцитохімічного дослідження. Із одного зібраного матеріалу може бути виконано до 5-6 «серійних» мазків.

Забір матеріалу для рідинної цитології проводили тільки в місцях уражень. Перед зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D використовували зволоження сольовим фізіологічним розчином, щоб максимально видалити мазь та/або ороговілі плоскі клітини. Цитологічні препарати оцінювали на

клітинність, наявність гіпер- та паракератозу, койлоцитозу, атипії та плоскоклітинної дисплазії.

<5 000 сквамозних клітин та/або без'ядерних сквамозних клітин на предметне скло вважалося недостатнім, >5000, але <8000 було субоптимальним і >8000 вважалося достатнім. Якщо клітинність була адекватною, мазки класифікували на підозрілі на передпухлинні та пухлинні ураження, невизначені, нормальні. Був виставлений найбільш ймовірний цитологічний висновок, відповідний гістологічному заключенню (VSCC, VHSIL або dVIN) на основі цитологічної картини, присутньої на слайді.

За нормальний цитологічний мазок вважали такий, в якому не реєстрували атипові або диспластичні клітини.

Генотипування ДНК ВПЛ. Проводилося комплексне генотипування ДНК ВПЛ для визначення 19 генотипів ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 26, 51, 53, 66, 68, 69, 73, 82 та 9 генотипів НКР 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70.

Визначення генотипу ВПЛ дозволяло оцінити ступінь ризику розвитку неоплазії та диференціювати персистенцію вірусу від випадку нового зараження, диференціювати VHSIL від dVIN.

Виконувався ВПЛ-скринінг методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу. Принциповою особливістю методу є моніторинг і кількісний аналіз накопичення продуктів ПЛР і автоматична реєстрація та інтерпретація отриманих результатів.

Тип біоматеріалу та способи взяття мазків для ВПЛ-скринінгу: урогенітальний мазок (мазок змішаний із цервікального каналу та поверхні шийки матки, із слизової вульви).

Умови підготовки: пацієнти утримувалися від статевих контактів 48 годин, припинили прийом інтравагінальних засобів різного призначення (супозиторії, сперміциди, спринцювання, тампони, місцеві процедури та ін.) за 48 годин, утримувалися від сечовипускання 2 години. Здавали до лікування або через 21 день після закінчення антибактеріальної, антимікотичної терапії. Проходили обстеження не раніше, ніж через 48 годин після гінекологічного

огляду, вагінального УЗД, кольпоскопії та інших інтравагінальних гінекологічних процедур.

Зразки були зібрані з вульви, піхви для характеристики генітального мікробіому за допомогою метагеномного секвенування. Були досліджені як уражені, так і неушкоджені ділянки та здорова шкіра у контрольній групі

Місця взяття зразків на вульві (тобто на малих, великих статевих губах або промежині) залежали від розташування уражень вульви. Здорова на вигляд шкіра вульви навпроти ураження VHSIL, dVIN була обрана як контрольне місце VHSIL, dVIN без пошкоджень, де це було можливо. Вважали, що шкіра вульви без волосяного покриву була ураженою, навіть якщо шкіра виглядала здоровою. Таким чином, неушкоджені ділянки dVIN були обрані на дистальній стороні великих статевих губ у напрямку до паху.

Мікробіологічні (молекулярно-біологічні, бактеріологічні) методи дослідження. Зразки вагінальної мікробіоти отримували шляхом введення щітки ендцервікальної конічної JS, у заднє склепіння піхви та одноразового обертання на 360° уздовж задньої стінки піхви, не торкаючись області вульви під час введення або видалення щітки. Зразки зберігали в екрані ДНК/РНК при температурі -80°C до проведення екстракції ДНК.

Для оцінки мікробіому проводили розширене молекулярно-біологічне дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори сечостатевих шляхів у жінок за допомогою комплексної кількісної ПЛР в режимі реального часу з використанням тест-систем Фемофлор-16, що включало оцінку загальної бактеріальної маси (ЗБМ), стан нормофлори, визначення широкого спектру клінічно значимих умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), в тому числі мікоплазм і уреоплазм, а також грибів роду *Candida*.

При розширеному молекулярно-біологічному дослідженні якісного і кількісного складу генітальної мікрофлори визначали 25 показників, включаючи контроль взяття матеріалу, ЗБМ і 23 групи мікроорганізмів: *Lactobacillus spp.*; факультативні анаероби, пов'язані з розвитком аеробного вагініту: *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*;

облігатні анаероби, пов'язані з розвитком бактеріального вагінозу: *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. / *Megasphaera* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*; дріжджоподібні гриби *Candida* spp., а також облігатний патоген *Mycoplasma genitalium*.

По результатам дослідження автоматично надавалася характеристика стану мікрофлори: нормоценоз, помірний або виражений дисбаланс, який по етіологічній структурі міг бути анаеробним, аеробним і змішаним.

Фемофлор-16 проводили після виключення інфекцій, що викликаються облігатними патогенами *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* методом ПЛР. Для зменшення часу досліджень проводили одночасне взяття біоматеріалу для обох досліджень.

Також проводили мікроскопічне дослідження урогенітальних виділень, урогенітальний бактеріологічний посів з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антимікотиків.

Стан кишкової мікробіоти оцінювали за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. Визначено вміст основних представників облігатної мікрофлори, а саме *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю, *Streptococcus viridans*, *Bacteroides* та ін. та факультативних (умовно-патогенних) мікроорганізмів – патогенних штамів *Escherichia coli*, представників родів *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* та ін. Всі обстежені пацієнти протягом 3 діб до забору дотримувалися певної дієти, виключаючи продукти, що сприяють бродильним процесам у кишечнику, а також алкоголь та антибіотики. З моменту останнього прийому їжі до взяття матеріалу проходило не менше, ніж 10 годин. Зразки для дослідження поміщали в стерильний посуд і доставляли в лабораторію не пізніше, ніж через 2 години. Інтервал між забором біоматеріалу і початком

бакпосіву не перевищував 3–4 години. У стерильну попередньо зважену пробірку вносили наважку фекалій (0,5–1,0 г) і після повторного зважування визначали масу проби. Після серії послідовних розведень проводили посів на різні поживні середовища. Кількісний облік вирощених мікроорганізмів проводили з розрахунку на 1 г фекалій з урахуванням дози посівного матеріалу та ступеня його розведення.

Морфологічні методи дослідження. Основними показами до проведення біопсії вульви являлися: нез'ясований діагноз, відсутність ефекту від лікування, підозра на передрак або рак вульви: гіперкератоз, папіломатозні розростання, екзофіт, виразкування, пігментація, кровоточивість, атипові судини.

Біопсію вульви виконували під місцевим знеболенням розчином лідокаїну або ультракаїну. При проведенні біопсії застосовували трубчастий ніж у вигляді циліндру з ріжучим краєм (punch-biopsy, панч-біопсія). Для біопсії шкіри (великі статеві губи) використовували ніж діаметром 4 мм, а для біопсії слизової оболонки – 6 мм. В деяких випадках біопсію вульви виконували за допомогою конхотома. Гемостаз в більшості випадків представляв собою обробку місця шкірного дефекту 3%-вим розчином перекису водню і накладання гемостатичної колагенової губки. При глибокому дефекті накладали 1-2 вікрілових шва. Біопсія виконувалася з найбільш змінених ділянок, при цьому кількість біоптатів була більше одного. Один біоптат брали із незміненої поверхні вульви. Гістологічне типування новоутворень проводилося з використанням рутинного забарвлення гематоксиліном і еозином (H&E) та ІГХ-дослідження.

Морфологічні дослідження проводилося на матеріалі біопсій вульви. Біопсійний матеріал вкладалися у касети і за допомогою тримача для касет їх розміщували на 16 годин у ємкість для фіксації в забуференому 10%-вому формаліні з рН 7,4. Ущільнювали даний матеріал у парафіні із застосуванням гістіопроектора Histos-5 (Milestone, Італія), за програмою для операційного матеріалу, до 4 мм. Після завершення програми просочення в парафіні касети

виймалися з парафінового блоку гістопроесора і на станції для заливки HESTION TEC-2800 Embedding Center (DAINTREE SCIENTIFIC (Австралія), Changzhou Haosilin Medical Instruments Co., Ltd. (Китай), Австралія, Китай) шматочки тканин заливалися розплавленим парафіном у формочки з подальшим застиганням на холодильному модулі станції HESTION TEC-2800 Cryo Console. З отриманих парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи забарвлювали Н&Е для патогістологічного дослідження тканини, морфометрії та підрахунку об'єму життєздатної тканини.

На малому збільшенні оцінювали у біоптатах загальні характеристики епітеліального пласта і підлеглої стромі: товщину епітеліального пласту, довжину і форму гребнів, наявність колагенових волокон у стромі, інфільтрацію лімфоцитами у стромі.

На середньому збільшенні вивчали ступені дозрівання епітелію та внутрішньоклітинних структур: ознаки дискератозу (внутрішньоклітинні вакуолі, супрабазальні апоптотичні тільця, наявність супрабазальних клітин з еозинофільною цитоплазмою (порушення дозрівання).

На великому збільшенні оцінювали ядра клітин: наявність порушень організації хроматину, плейоморфізм, мітотичні фігури (число, наявність атипичних мітозів), збільшення розмірів ядра).

Після отримання даних морфологічного дослідження приймали рішення щодо проведення ІГХ.

Імуногістохімічні методи дослідження. ІГХ-дослідження проводили 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).

Демаскування антигену проводили у цитратному буфері рН 6,0 при 95°C. Первинні антитіла інкубували при кімнатній температурі 30 хв., вторинні – 20 хв. Зрізи дофарбовували гематоксиліном Gill. Для позитивного контролю використовували тканинні зразки з визначеною позитивною реактивністю, для негативного — проводили процедуру без застосування первинних антитіл.

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.

Патерни p16-ІГХ оцінювали як блокові або неблокові (розривчасті), дотримуючись вказівок Проекту стандартизації нижньої аногенітальної плоскоклітинної термінології (LAST) [323]. Блок-тип експресії p16 вважається показником високого ризику ВПЛ-інфекції [323].

Патерни p53-ІГХ оцінювали як p53-мутантний або p53-дикий тип, згідно з нещодавною літературою [38, 208]. p53-мутантні моделі включають базальну до пара-базальної/дифузної гіперекспресії, базальну гіперекспресію, нульовий шаблон або цитоплазматичну експресію, і, як повідомляється, вони сильно корелюють з наявністю мутацій *TP53* [38, 52, 208].

Статистичні методи дослідження. 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).

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася методами аналізу таблиць спряженості, дисперсійного та кореляційного аналізу. Перевірці гіпотез про положення та розсіяння передувало проведення перевірки нормальності розподілу кількісних ознак з використанням критерію

І та перевірки рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера. Після підтвердження факту гомоскедастичності використовували непарний критерій Ст'юдента.

У випадку непідтвердження припущення щодо нормальності розподілу кількісних ознак, а також при порівнянні референтних груп за порядковими та дискретними ознаками використовувався непараметричний критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні.

Порівняння непараметричних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона (Pearson Chi-square).

Визначали ставлення шансів (СШ) – відношення шансів події в групах порівняння, рекомендовано щодо досліджень типа «випадок–контроль». Значення СШ від 0 до 1 відповідає зниженню ризику, більше 1 – його збільшенню, рівний 1 означає відсутність ефекту. Розраховували 95 % довірчий інтервал (ДІ), в межах якого може коливалася величина ефекту. Якщо при порівнянні двох груп 95% ДІ не включав 1, результати вважалися статистично значущими на рівні 0,05. Показники більше за 1 вказували на підвищений ризик в одній групі в порівнянні з іншою, відношення менше за 1 вказувало на знижений ризик, відношення рівне 1 вказувало на відсутність як підвищеного, так і зниженого ризику. Отримані представляли як СШ [95% ДІ].

2.3. Використані методи лікування

Висічення. Жінкам проводили хірургічне висічення ураженої частини вульви, при цьому враховували, що поширення захворювання зазвичай ширше, ніж те, що помітно на шкірі чи слизовій вульви і проводили запас у 2 см. Після висічення ураженої ділянки проводили 6 сеансів ФДТ з 5-АЛК раз у 2 тижні. Іншим пацієнтам після висічення проводили обробку вульви маззю іміквімод 5% (по схемі описаній нижче).

ФДТ з хлорином Е 6. Як ФС застосовували лікарський засіб – комплекс тринатрієвої солі хлорину-6 із низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС

розчиняли в 100 мл фізіологічного розчину і вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин дозою від 1 до 2,5 мг/кг маси тіла в затемненому приміщенні. Сеанс ФДТ проводили через 3-4 години після закінчення інфузії ФС із використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, $\lambda=660$ нм). Розмір полів фотоопромінення від 1 до 4 см, число полів від 1 до 5, потужність випромінювання 0,4–1,0 Вт, експозиційна доза світла від 100 до 150 Дж/см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширеності патологічних вогнищ і становила 5-90 хв. залежно від кількості полів опромінення. У ділянку фотоопромінення включали нормальні тканини вульви з відступом від країв ділянки ураження не менше 5 мм. Через високу чутливість ділянки фотоопромінення з метою купування больового синдрому за 30 хв. до сеансу ФДТ здійснювали премедикацію ненаркотичними анальгетиками (кеторолаку трометаміну 30,0 мг).

ФДТ з 5-АЛК. Після обробки поверхні слизової вульви фізіологічним розчином NaCl наносили 6 % гель фосфата 5-АЛК і накладали оклюзійну пов'язку на 1,5 години, після чого видаляли залишки гелю та проводили опромінення фотонними матрицями лампи COMFORT (TREVIO LUX, Німеччина) для проведення ФДТ з довжиною хвилі 630 нм. Енергія, прикладена до слизової, становила в середньому 30-40 Дж/см². Щільність потужності світла становила 0,1-1,0 Вт/см², а час експозиції змінювався залежно від площі слизової. Пацієнткам проводили 6 сеансів ФДТ з частотою один раз у 2 тижні.

Крем іміквімод 5%-вий. Крем з іміквімодом пацієнти наносили тричі на тиждень (наприклад у понеділок, середу і п'ятницю або у вівторок, четвер і суботу) перед сном і залишали на шкірі протягом 6 – 10 годин. Лікування кремом з 5%-вим іміквімодом продовжували до зникнення видимих уражень, але не більше 16 тижнів. Крем наносили тонким шаром і втирали в чисту поверхню уражених ділянок до повного всмоктування. Крем наносили тільки на уражені ділянки. Протягом 6-10 годин після нанесення крему на шкіру пацієнти уникали прийому душу або ванни. Після закінчення вказаного

терміну крем змивали теплою водою з м'яким милом. Крему з одного саше вистачає для нанесення на ділянку шкіри з ураженням 20 см². Не використовували крем повторно із відкритого раніше пакетика. До і після нанесення крему жінки ретельно вимивали руки теплою водою з милом.

Вульвектомія. Пацієнток укладали в положенні для акушерських операцій. Розрізом на 3 см вище лобка, охоплюючи статеві губи до задньої злуки відсепаровували тканину вульви з підлеглою клітковиною та ураженням. Препарат видаляли. На шкіру накладали ряд швів та асептичну пов'язку.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ПІДОЗРОЮ НА ПЕРЕДПУХЛИННІ ТА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ ВУЛЬВИ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

На першому етапі проведеної роботи ретроспективно досліджена медична документація 638 пацієток у віці від 25 до 70 років, які звернулися до лікаря-онколога з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви. Після гістологічного дослідження біоптатів вульви у Національному інституті раку було встановлено, що 115 осіб були з дерматозами вульви (група Г1), 16 – з кондиломатозом вульви (група Г2), 130 – з (група Г3), 87 – з VHSIL (група Г4), 154 – з dVIN (група Г5), 36 – з VPD (група Г6), 24 – з меланоцитарним невусом (група Г7), 32 – з меланомою *in situ* (група Г8), 20 – зі злоякісною меланомою (група Г9), 26 – з VSCC (група Г10).

629 (98,59 %) обстежених з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви мали скарги. Найбільш частими скаргами були сухість (546 (86,58 %)) і свербіж (537 (84,17 %) в області вульви. Біля половини пацієток турбували печіння (331 (51,88 %)) та диспареунія (306 (47,96 %)). Вульводинію відмічали 112 (17,55 %) жінок (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Питома вага окремих скарг у жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви.

Як видно з табл. 3.1, патогномонічні симптоми для окремих розглядаємих нозологічних одиниць виділити було неможливо, що потребувало проведення подальших діагностичних заходів.

Таблиця 3.1

**Скарги обстежених пацієнток в залежності від захворювань
вувльви, n (%)**

Група	Сухість	Вувльво- дінія	Свербіж	Печіння	Диспаре- унія
Г1 (дерматоз вувльви), n=115	115(100) 2,4,7,8,9,к1	23(20,00) 4,7,8	115(100) 2,3,4,5,10	34(29,57) 2,3,4,5,7,8,10	59(51,30) 3,4,6,9,10,к1
Г2 (кондиломатоз вувльви), n=14	3(21,43) 1,3,5,6,7,8,9,10,к1	0(0,00) 6	3(21,43) 1,3,4,5,6,7,8,9	12(85,71) 1,3,5,6,7,8,9,10	11(78,57) 3,5,7,8,9,10,к1
Г3 (LS), n=130	130(100) 2,4,7,8,9,10,к2	26(20,00) 4,5,7	103(79,84) 1,2,4,5,6,7,8,9,10	65(50,00) 1,2,4,6,7,9,10	39(30,00) 1,2,4,5,8,9
Г4 (VHSIL), n=87	32(36,78) 1,3,5,6,7,8, 9,к1	0(0,00) 1,3,5,6,10	56(64,37) 1,2,3,5,6,7,8,9	71(81,61) 1,3,5,6,9	74(85,06) 1,3,5,6,7,8,9,к1
Г5 (dVIN), n=154	154(100) 2,4,7,8,9,10,к2	46(29,87) 3,4,7,8,9	139(90,26) 1,2,3,4,10	92(59,74) 1,2,4,6,7,8,9,10	79(51,30) 1,2,3,4,9,10,к2
Г6 (VPD), n=36	36(100) 2,4,8,9,10,к2	12(33,33) 2,4,8,9,к2	36(100) 2,3,4,10,к2	8(22,22) 2,3,4,5,8,9,10,к2	13(36,11) 4
Г7 (меланоцитар-ний невус), n=24	18(75,00) 1,2,3,4,5,к2	0(0,00) 1,3,5,10	24(100) 2,3,4,10,к2	21(87,50) 1,2,3,5,8,9,10,к2	9(37,50) 2,4,9
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	28(87,50) 1,2,3,4,5,6,к2	0(0,00) 1,5,6	32(100) 2,3,4,к2	28(87,50) 1,2,5,6,7,9,10,к2	16(50,00) 2,3,4,6,9,к2
Г9 (злаякісна меланома), n=20	16(80,00) 1,2,3,4,5,6,к2	0(0,00) 5,6,10	20(100) 2,3,4,10,к2	0(0,00) 2,3,4,5,6,7,8,10,к2	0(0,00) 1,2,3,4,5,7,8,к2
Г10 (VSCC), n=26	14(53,85) 1,2,3,5,6,к2	5(19,23) 5	14(53,85) 1,2,3,5,6,7	2(7,69) 1,2,3,5,7,10	6(23,08) 1,2,5
КГ1, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
КГ2, n=30	10(33,33)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	7(23,33)

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Але все ж, на сухість в області вувльви скаржилися усі пацієнтки з дерматозами вувльви, з LS, VPD, на свербіж – найбільша чисельність осіб – з дерматозами вувльви, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, меланомаю *in situ*,

злоякісною меланомою. Скарги на печіння найчастіше пред'являли жінки з кондиломатозом вульви, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*; на вульводицію – з дерматозами вульви, dVIN і VPD; на диспареунію – з VHSIL, кондиломатозом вульви, дерматозами і dVIN (див. табл. 3.1).

Вульводиція зареєстрована у хворих на дерматози вульви, LS, dVIN, на VPD і VSCC (рис. 3.2).

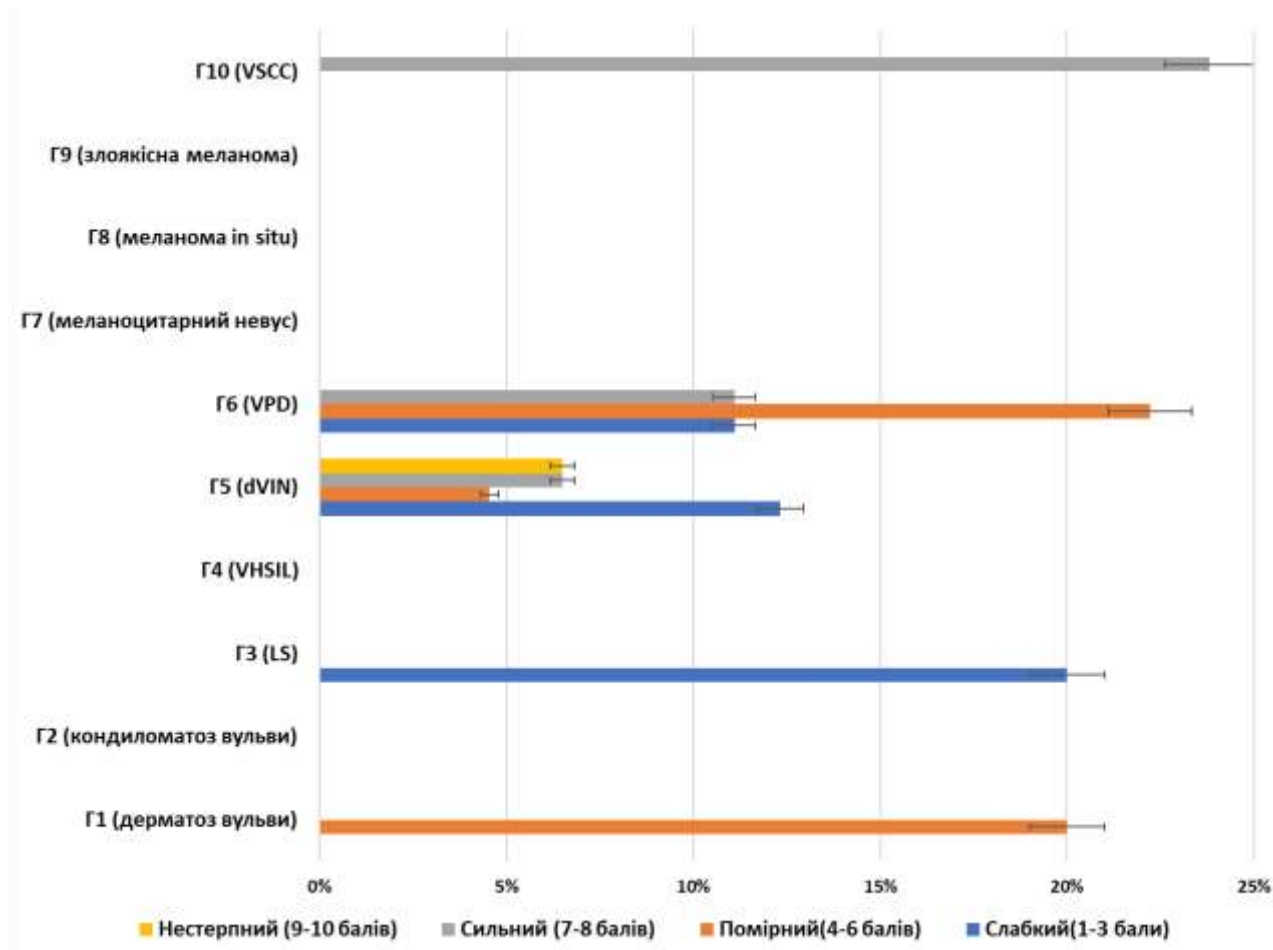


Рис. 3.2. Розподіл хворих з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви за вираженістю вульводиї за шкалою ВАШ.

Пацієнтки з дерматозами вульви дуже часто вказували на надмірно часте ретельне миття геніталій із застосуванням миючих засобів із вмістом спирту, ароматизаторів, барвників та ароматизаторів, що є найчастішою причиною хронічного контактного дерматиту даної області. Пацієнтки цієї групи часто постійно використовували гігієнічні прокладки і антисептичні розчини для

гігієни зовнішніх статевих органів. Пацієнтки похилого віку у цій групі часто вказували на нетримання сечі та калу. У жінок з контактними дерматитами спостерігали почервоніння шкіри вульви, неодноразово реєстрували тріщини та ерозії. Часто шкіра вульви була огрубілою, з розвитком вторинної пігментації, що було особливо помітно у жінок з темним кольором шкіри. Після бриття та епіляції області бікіні розвивалося почервоніння шкіри навколо волосяних фолікулів.

Нерідким був дерматоз вульви у жінок з гемороїдальними вузлами, терапія яких проводилася місцевими засобами, що містять анестетики.

Симптоматика у сексуально активних жінок посилювалася після використання латексних презервативів, сперміцидів у складі лубрикантів, використанні сексуальних іграшок.

Для контактних алергічних дерматозів вульви були характерні набряклість шкіри, везикульозні висипання.

При atopічному дерматозі вульви реєстрували її яскраво-червону лаковану поверхню. Свербіж зазвичай посилювався вночі і згодом призводив до розвитку простого хронічного лишая. Відзначалася дивна хода внаслідок бажання зменшити тертя вульви одягом, часте розгойдування на стільці, непосидючість. Характерною ознакою були періанальні тріщини, найчастіше тріщина розташовувалася зверху, на рівні стрілки 12 год. Тріщини часто інфікувалися і викликали болючість. Також були характерні симетричні тріщини між великою та малою статевою губою, які могли кровоточити та нагадувати порізи. Рідше виникали тріщини між вагіною та анусом. Внаслідок хворобливості при дефекації такі пацієнтки намагалися уникати спорожнення прямої кишки, що викликало ущільнення та застій калових мас та сильні болі. У частини жінок візуалізували еритематозно-сквамозну пляму над анусом, яка через розчісування поступово перетворювалася на папулу, що нагадувала гемороїдальний вузол. Характерним було почервоніння та виражений набряк шкіри над клітором, що призводило до синехій, накопичення виділень між ними та запалення. Внаслідок такого анамнезу усі обстежені пацієнтки

консультуванні сімейним лікарем, при необхідності проктологом, проведене копрологічне дослідження.

Себорейний дерматит вульви характеризувався еритемою та лущенням. При хронічному тривалому перебігу висипання інфільтрувалися і утворювали папули та бляшки, подібні з такими при псоріазі. У складках з'являлися тріщини, приєднувалася вторинна бактеріальна та грибова інфекція. Характерною була екзематизація, що проявлялася появою мокнення.

Переважною локалізацією 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". Малі статеві губи уражалися у 113 (86,92 %) жінок, промежина – у 110 (84,62 %), клітор – у 94 (72, 31 %), перианальна область – у 65 (50,00 %). Для клінічної картини аногенітального LS були характерні дрібні (діаметром в середньому близько 5 мм), чітко контуровані вогнища – плямисті, папулезні, бляшкові. Забарвлення ураженої шкіри було білуватим, з перламутровим або лівідним відтінком. Елементи висипів могли бути розсіяними або згрупованими.

Іноді по периферії вогнищ спостерігається рожево-бузковий віночок, що свідчить про прогресуючий процес, згодом цей віночок буріє. Елементи висипу можуть бути розсіяними або згрупованими. У жінок висип розташовується на великих і малих статевих губах, кліторі, задній спайці з переходом на анус і переанальну область, нагадуючи фігуру «вісімки». При поширенні процесу запальні атрофічні вогнища білуватого кольору переходять на шкіру зовнішньої поверхні великих статевих губ і на сідниці. У мододих жінок з LS малі статеві губи стоншувалися аж до повної атрофії. Тонка, гладка, блискуча шкіра нагадувала зморщений цигарковий папір, ставала крихкою і тому легко травмувалася. Рубцевий склероз вульви міг викликати звуження входу в піхву.

Особливістю локалізації LS у зоні вульви була поява білих папул або бляшок на передній ділянці вульви та навколо клітора, при цьому бляшки

виглядали гіпопигментованими, поверхня їх нагадувала цигарковий папір. Поступово кількість і розмір папул збільшувалася, вони невдовзі зливалися, далі відбувалося витончення епідермісу та виникнення атрофії. Пацієнток часто турбував свербіж в промежині, печіння при сечовипусканні. Суб'єктивні відчуття у пацієнток зі LS також характеризувалися парестезією – відчуттям поколювання, «повзувальних мурашок», помірної сверблячки, який провокували розчіси та травматизацію вульви (часто уві сні, несвідомо). У жінок, які відчували хронічний аногенітальний свербіж протягом багатьох місяців і навіть років, відбувалося виснаження нервової системи, у окремих випадках виникали важкі нервово-психічні розлади, аж до втрати працездатності.

При папульозній формі перебіг захворювання характеризувався наявністю окремих плоских папул, що розташовуються на внутрішній поверхні великих статевих губ без поширення на періанальну ділянку та залишають після себе білясті ділянки поверхневої атрофії (суб'єктивні відчуття зазвичай були виражені слабо). Ерітематозно-набрякова форма супроводжувалася наявністю ділянок атрофії шкіри білястого кольору на тлі вираженої гіперемії та набряку великих статевих губ, іноді з поширенням на перианальну область, була характерна для пацієнток із обтяженим алергологічним анамнезом. Доволі часто зустрічалася вітілігінозна форма, яка виявлялася вогнищами поверхневої атрофії та депігментації, тріщинами слизової оболонки, які часто помилково розцінювали як лейкоплакію або вітіліго, переважно перебігала без суб'єктивних відчуттів. Атрофічна форма визначалася наявністю чітко відмежованої атрофії слизової оболонки на кшталт «цигаркового» паперу з радіальною складчастістю тканин і частим залученням періанальної області, що протікала або без суб'єктивних відчуттів або зі скаргами на сухість та дискомфорт у сфері зовнішніх статевих органів. Бульозна форма характеризувалася завзятим перебігом із виникненням субепідермальних бульбашок із серозним та/або геморагічним вмістом на тлі атрофії та гіперемії слизової оболонки, у пацієнток з'являються скарги на

печіння, свербіж. Ерозивно-виразкова форма LS відрізнялася спонтанним утворенням хворобливих ерозій, що кровоточать, або виразкових дефектів на тлі гіперемії та атрофії слизової оболонки без попереднього утворення бульбашок. У деяких випадках LS вульви сполучався з обмеженою склеродермією шкіри. Ці випадки, на нашу думку, представляють клінічний інтерес.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка Е., 57 років з діагнозом: LS вульви, обмежена бляшкова склеродермія шкіри сідниць (рис. 3.3).

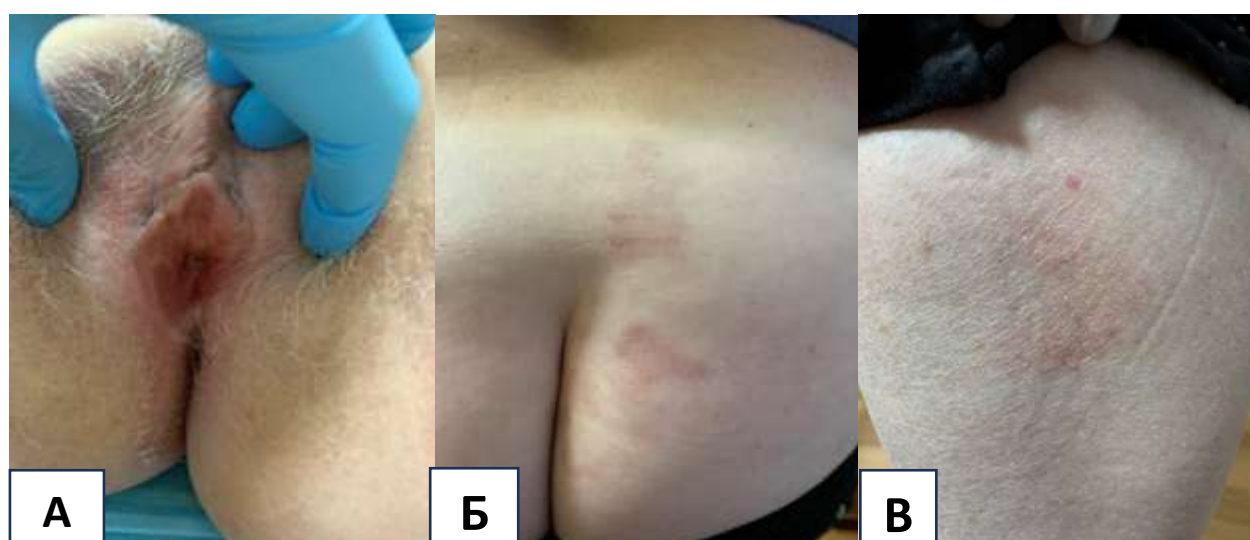


Рис. 3.3. Пацієнтка Е., 57 років: LS (А); вогнище бляшкової склеродермії на шкірі (Б і В).

Пацієнтка скаржилася на ураження шкіри в області вульви та промежини, свербіж, відчуття стягування в області вульви, печіння при сечовипусканні. Ураження шкіри у пацієнтки виникло 9 міс. тому. Свербіж вульви турбує близько 10 років. Лікування не застосовувала раніше. Об'єктивно при огляді визначаються 2 бляшки в області сідниць розміром близько 5 см і 3 см, одна 6 см в області зовнішньої поверхні стегна неправильної округлої форми з чіткими межами. У центральній частині бляшок шкіра суха, атрофічна, зморщена, нагадує папірусний папір. Суб'єктивних відчуттів в осередку уражень шкіри не реєстрували. В області вульви, на малих і великих статевих губах, передній і задній спайках, з

переходом на перианальну область визначаються білясті вогнища атрофії з периферичною зоною еритеми (див. рис. 3.3). Вхід в піхву дещо звужений. При патоморфологічному дослідженні шкіри визначається багатошаровий плоский епітелій з атрофією, в дермі – ущільнення сполучної тканини зі слабовираженою клітинною реакцією, гомогенізацією і гіалінізацією колагенових волокон. В епідермісі атрофічні зміни. Супутня патологія: ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, артеріальна гіпертензія II ступеня, варикозне розширення вен обох ніг, деформуючий остеоартроз нижніх кінцівок, ожиріння III ступеня (ІМТ – 41,3 кг/м², окружність талії – 119 см). У пацієнтки були критерії для діагностики метаболічного синдрому. При проведенні УЗД були виявлені колоїдні вузли обох долей до 7 мм в діаметрі.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка В., 62 роки, з діагнозом: LS вульви, обмежена бляшкова склеродермія шкіри живота.

Пацієнтка пред'являла скарги на свербіж, сухість в області вульви. Вважає себе хворою протягом 8 років. Раніше застосовувала пом'якшувальні креми на шкіру і ванночки з настоєм трав на область геніталій. Ефекту від проведеного лікування не спостерігала. При огляді визначається на шкірі живота відмічалася бляшка. Межі вогнища були чіткими, форма – округла, розміри – 1,5-2 см, навколишня шкіра не змінена.

В області вульви визначалися вогнища з чіткими межами білувато-сіруватого кольору, з легким перламутровим блиском, слизова суха, малоеластична. При патоморфологічному дослідженні біоптатів ураження шкіри визначаються атрофічні зміни епідермісу, в дермі – ущільнення сполучної тканини з гомогенізацією колагенових волокон; периваскулярна лімфоплазмочитарна інфільтрація з домішкою макрофагів. Супутня патологія: артеріальна гіпертензія II ступеня, первинний гіпотиреоз, патологія шлунково-кишкового тракту. У пацієнтки виявлено гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, ожиріння I ступеня, наявність метаболічного синдрому (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Пацієнтка В., 62 роки: LS вульви (А); обмежена бляшкова склеродермія шкіри живота (Б).

Клінічний випадок 3. Пацієнтка М., 69 років з діагнозом: LS вульви, обмежена бляшкова склеродермія шкіри стегна (рис. 3.5).

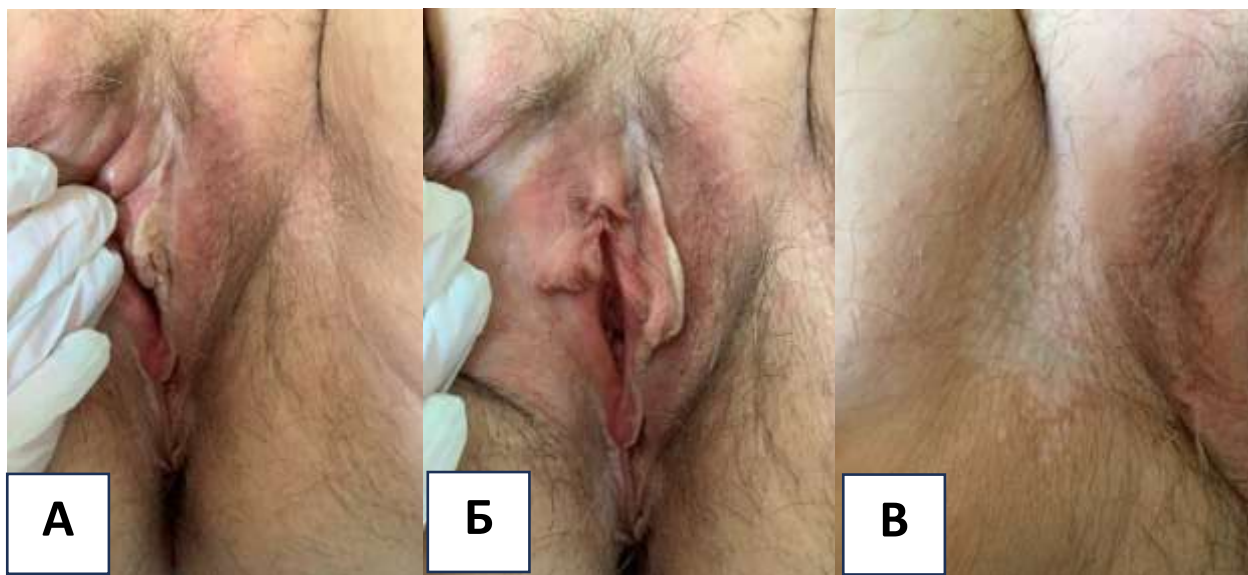


Рис. 3.5. Пацієнтка М., 69 років: LS вульви (А, Б); обмежена бляшкова склеродермія шкіри внутрішньої поверхні правого стегна (В).

Пацієнтка пред'являла скарги на ураження шкіри в області внутрішньої поверхні стегна справа, свербіж, сухість в області вульви та стегна. Вважала себе хворою впродовж 2 років. При огляді визначалися на шкірі внутрішньої

поверхні стегна вогнище неправильної форми, з чіткими межами, розміром близько 7 см. Колір вогнища був білим з ділянками атрофії білувато-перламутрового кольору. В області вульви визначалися вогнища з чіткими межами білувато-сіруватого кольору і легким перламутровим блиском, слизова суха, малоеластична.

При патоморфологічному дослідженні шкіри спостерігали ущільнення сполучної тканини дерми, клітинні елементи нечисленні, представлені переважно лімфоцитами і гістіоцитами з периваскулярною локалізацією, в епідермісі атрофічні зміни.

Супутня патологія: ішемічна хвороба серця, атеро-склеротичний кардіосклероз, артеріальна гіпертензія II ступеня, цукровий діабет II типу в стадії субкомпенсації, хронічний атрофічний гастрит. У пацієнтки виявлена дисліпідемія, гіпертригліцеридемія, ожиріння I ступеня (індекс маси тіла – 32,21 кг/м², об'єм талії – 106 см). Таким чином, у пацієнтки є критерії для постановки діагнозу метаболічного синдрому. При УЗД щитоподібної залози виявлено колоїдний вузол розміром 0,5 см в лівій долі щитоподібної залози.

На нашу думку, всі описані вище клінічні випадки представляють практичний інтерес у зв'язку з клінічними проявами обмеженої склеродермії на шкірі та статевих органах. Відзначено часте ураження статевих органів у вигляді типової клініки LS у жінок, які страждають на обмежену склеродермію шкіри, схожість їх клініки, гістологічної картини, патогенезу. Все це дає підставу вважати LS проявом обмеженої склеродермії і використовувати в диференційній діагностиці уражень шкіри вульви.

У пацієнток з VHSIL часто в анамнезі зустрічались або були супутніми коморбідними захворюваннями дерматози вульви, дисплазія шийки матки, рання менопауза, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, хронічні запальні захворювання вульви. Усі жінки були раніше інфіковані або мали на момент обстеження ВПЛ-інфекцію. У 43 (49,43 %) випадків VHSIL поєднувалася з дисплазією аногенітальної області, шийки матки, що

передбачало проведення комплексного обстеження (шийки матки, піхви, анальної області) таких пацієнток.

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 (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Зовнішній вигляд вульви при VHSIL.

У 20 (22,99 %) жінок з VHSIL у процес була залучена верхня третина вульви, у 17 (19,54 %) – середня третина, у 40 (45,98 %) – нижня третина, а у 10 (11,49 %) осіб спостерігали ураження, які об'єднували різні третини вульви. 48 (55,17 %) пацієнток мали розмір ураження VHSIL понад 2 см. 31(35,63 %) осіб ураження носили мультифокальний характер. Серед уражених областей вульви при VHSIL клітор був залучений у 17 (19,54 %) випадках, великі статеві губи – у 35 (40,23 %), малі статеві губи – у 39 (44,83 %), вагінальне переддвір'я – у 16 (18,39 %), задня вуздечка – у 30 (34,48 %), промежина – у 8 (9,20 %). Ураження були представлені макулами 14 (16,09%) жінок, вузликами – у 13 (14,94 %), папулами – у 27 (31,03 %), бляшками – у 24 (27,59 %), виразками – у 10 (11,49 %). У 27 (31,03 %) пацієнток зустрічався червонуватий колір

уражень, у 56 (64,37 %) – білуватий. Гіперпегментація спостерігалася у 32 (36,78 %) випадках.

dVIN часто розвивався на тлі LS та/або хронічних вульвовагінітів, інших запальних дерматозів вульви. Порівняно з VHSIL, dVIN мав тенденцію до одиночного (монофокального) вогнища ураження і викликав менш великі ураження слизової та шкіри вульви. Клінічно 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 (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Зовнішній вигляд вульви при dVIN.

Клінічна картина VPD зазвичай складалася з еритематозних або схожих на екзему хронічних уражень шкіри, що супроводжувалися свербіжем, чутливістю, відчуттям печіння та іноді болем.

При огляді 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 глазурі» (рис.3.8).



Рис. 3.8. Зовнішній вигляд вульви при VPD: гіпереровані області вкриті білим нальотом – ефект «цукрової глазурі».

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 (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Зовнішній вигляд вульви при меланомі *in situ*.

За анатомічною локалізації хворі на VSCC розподілилися наступним чином: найчастіше пухлина вульви локалізувалася в області великих статевих губ (11 (52,38 %)), малих статевих губ (9 (42,86%)), клітора (4 (19,05 %)), рідше – в області великих та малих статевих губ (3 (14,29 %)), задньої спайки (1 (4,76 %)). При зіставленні ступеня поширеності захворювання та анатомічної локалізації встановлено, що найчастіше запущені стадії відзначалися при ураженні пухлиною великих та малих статевих губ та клітора. Ці дані свідчать про агресивність перебігу захворювання даних анатомічних локалізацій. За формою зростання у більшості випадків пухлини були екзофітними – у 14 (66,67 %) хворих, у вигляді виразкового ураження – у 2 (9,52 %), ендофітними – у 1 (4,76 %), змішаними – у 4 (19,05 %). У 7 (33,33 %) хворих пухлина була в межах до 2 см діаметрі, малі розміри – менше 1 см у діаметрі – у 3 (14,29 %). Великі розміри пухлини частіше зустрічалися при ураженні малих та великих статевих губ – у 2 (9,52 %) пацієток, клітора – у 2 (9,52 %), невеликі розміри пухлини (до 1 см) частіше діагностувалися на великих статевих губах – у 2 (9,52 %), малих статевих губах – у 2 (9,52 %) (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Зовнішній вигляд вульви при VSCC.

Більшість пацієнток з підозрою на наявність передпухлинних та пухлинних захворювань вульви неодноразово зверталися до гінекологів і дерматологів з приводу свербіжу та дискомфорту в області зовнішніх статевих органів. Лікар проводив консервативне лікування «лейкоплакії та краурозу» впродовж багатьох місяців, а іноді і років, без гістологічного уточнення діагнозу.

Тривалість анамнезу захворювання у 301 (47,55 %) пацієнтки з підозрою на передпухлинні або пухлинні ураження вульви перевищувала один рік. Впродовж цього періоду призначення різних мазей і кремів, седативних засобів, вітамінів, гормональних препаратів нерідко знімало або зменшувало свербіж, дискомфорт і больові відчуття. Хворі, відчувши полегшення, переставали відвідувати лікаря. Згодом були виявлені диспластичні процеси різного ступеню вираженості та початкові форми раку вульви. Усе вищесказане служить приводом для критичного перегляду методик обстеження пацієнток з цією патологією.

Аналіз вікового розподілу обстежених пацієнток показав, що середній вік жінок з дерматозами, кондиломатозом вульви і VHSIL був менше за 50 років, тоді як у осіб зі LS, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*, злоякісною меланомою, VSCC перевищував 50 років.

Відповідно у групах з дерматозами, з кондиломатозом вульви і з VHSIL переважали жінки віком ≤ 50 років, а в групах з LS, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, злоякісною меланомою, VSCC – > 50 років.

Розподіл обстежених за віком з меланомою *in situ* ≤ 50 років і > 50 років вірогідно не розрізнявся.

Чисельність жінок з віком ≤ 50 років у групі з VHSIL перевищувала таку у групі з dVIN у 8,73 раза і з віком > 50 років була меншою у 6,04 раза (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Віковий розподіл обстежених пацієнток в залежності від
захворювань вульви**

Група	Середній вік, M $\pm$ SEM, роки	Вік $\leq$ 50 років, n (%)	Вік $>$ 50 років, n (%)
Г1 (дерматоз вульви), n=115	47,08 $\pm$ 1,14 2,3,4,5,9,10,к1	59(51,30) 3,4,5,6,9,10,к1	56(48,70) 3,4,5,6,9,10,к2
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	40,14 $\pm$ 2,65 1,3,5,6,7,8,9,10	11(78,57) 3,5,7,8,9,10,к1	5(31,25) 3,5,7,8,9,10,к2
Г3 (LS), n=130	52,98 $\pm$ 1,08 1,2,4,5,9,к2	38(29,23) 1,2,4,6,8,9,к1	92(70,77) 1,2,4,6,8,9,к2
Г4 (VHSIL), n=87	40,08 $\pm$ 1,13 1,3,5,6,7,8,9,10	74(85,06) 1,3,5,6,7,8,9,к1	13(14,94) 1,3,5,6,7,8,9,к2
Г5 (dVIN), n=154	58,30 $\pm$ 0,82 1,2,3,4,6,9,10	15(9,74) 1,2,4,7,8	139(90,26) 1,2,4,7,8
Г6 (VPD), n=36	53,11 $\pm$ 0,26 1,2,4,5	0(0,00) 1,4,7,8,9,10	36(100) 1,4,8,9,10
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	55,38 $\pm$ 2,29 2,4	9(37,50) 2,3,4,5,6,9,к1	15(62,50) 2,3,4,5,9,к2
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	55,50 $\pm$ 2,34 2,4	16(50,00) 2,3,4,5,6,9,10,к1	16(50,00) 2,3,4,5,6,9,10,к2
Г9 (злоякісна меланома), n=20	53,00 $\pm$ 0,33 1,2,3,4,5,к2	0(0,00) 1,2,3,4,6,7,8	20(100) 1,2,3,4,6,7,8
Г10 (VSCC), n=26	51,69 $\pm$ 1,71 1,2,4,5,к2	3(11,54) 1,2,6,8,к1	23(88,46) 1,2,6,8,к2
КГ1, n=30	40,53 $\pm$ 0,94	30(100)	0(0,00)
КГ2, n=30	57,07 $\pm$ 1,03	0(0,00)	30(100)

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 — статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.2, переважна кількість жінок у групах з LS (92 (70,77 %), dVIN (139 (90,26 %)), VPD (36 (100 %)), меланоцитарним невусом (15 (62,50 %)), злоякісною меланомою (20 (100 %)) і VSCC (23 (88,46 %)) знаходилася в постменопаузальному періоді життя.

Маса тіла пацієнток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви у середньому складала (65,41 $\pm$ 0,41) кг проти (67,01 $\pm$ 0,91) кг у загальному контролі ($p > 0,05$), середній зріст – (1,65 $\pm$ 0,01) м

проти $(1,67 \pm 0,01)$ м ($p > 0,05$), середній ІМТ – $(24,11 \pm 0,14)$ кг/м² проти $(24,16 \pm 0,32)$ кг/м² ($p > 0,05$).

Антропометричними особливостями жінок окремих досліджуваних груп було те, що найбільшу середню масу тіла та ІМТ мали пацієнтки з LS (маса тіла – $(68,67 \pm 1,30)$ кг, ІМТ – $(25,14 \pm 0,40)$ кг/м²), VHSIL ($(70,00 \pm 1,20)$ кг і $(25,55 \pm 0,38)$ кг/м²), меланоцитарним невусом ($(67,30 \pm 1,95)$ кг і $(25,50 \pm 0,88)$ кг/м²) і dVIN ($(65,60 \pm 0,57)$ кг і $(24,14 \pm 0,17)$ кг/м²) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Масо-ростові показники жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, М $\pm$ SEM

Група	Середні маса, кг	Середній зріст, м	ІМТ, кг/м ²
Г1 (дерматоз вульви), n=115	$61,81 \pm 0,71$ 3,4,5,7,8,к1	$1,65 \pm 0,01$ 7,9	$22,81 \pm 0,23$ 3,4,5,7,8,9,к1
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	$64,24 \pm 2,07$ 4,8,к1	$1,67 \pm 0,01$ 6,7,10	$23,11 \pm 0,71$ 3,4,к1
Г3 (LS), n=130	$68,67 \pm 1,30$ 1,5,6,8,9,10,к2	$1,65 \pm 0,01$ 7,9,10	$25,14 \pm 0,40$ 1,2,5,8,9,10,к2
Г4 (VHSIL), n=87	$70,00 \pm 1,20$ 1,2,5,6,9,10	$1,65 \pm 0,01$ 6,7,9,10	$25,55 \pm 0,38$ 1,2,5,9,10
Г5 (dVIN), n=154	$65,60 \pm 0,57$ 1,3,4,8,9,10	$1,65 \pm 0,01$ 7,9	$24,14 \pm 0,17$ 1,3,4,8,9,к2
Г6 (VPD), n=36	$63,07 \pm 3,70$ 3,4,8	$1,63 \pm 0,01$ 2,4,9,к2	$23,98 \pm 0,83$ 8,9
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	$67,30 \pm 1,95$ 1,8,9,10	$1,63 \pm 0,01$ 1,2,3,4,5,9,к2	$25,50 \pm 0,88$ 1,8,9,к2
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	$57,95 \pm 0,20$ 1,2,3,5,6,7,9,10,к2	$1,64 \pm 0,01$ 9,к2	$21,61 \pm 0,26$ 1,3,5,6,7,9,10,к2
Г9 (злоякісна меланома), n=20	$62,30 \pm 0,33$ 3,4,5,7,8	$1,67 \pm 0,01$ 1,3,4,5,6,7,8,9,10	$22,24 \pm 0,16$ 1,3,4,5,6,7,8,9,10
Г10 (VSCC), n=26	$62,20 \pm 1,07$ 3,4,5,7,8	$1,63 \pm 0,01$ 2,3,4,9	$23,52 \pm 0,49$ 3,4,8,9
КГ1, n=30	$69,35 \pm 1,13$	$1,65 \pm 0,01$	$25,33 \pm 0,38$
КГ2, n=30	$64,67 \pm 1,31$	$1,68 \pm 0,01$	$22,99 \pm 0,42$

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Менструальна функція жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви характеризувалася середнім віком менархе менше за 13 років – $(12,85 \pm 0,05)$ років проти $(13,08 \pm 0,17)$ років ($p > 0,05$) у загальному контролі, середньою тривалістю менструацій менше за 6 днів – $(5,50 \pm 0,06)$ днів проти $(5,38 \pm 0,22)$ днів ($p > 0,05$), середньою тривалістю МЦ менше за 26 днів – $(25,86 \pm 0,15)$ днів проти $(27,95 \pm 0,26)$ днів ($p < 0,01$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники менструальної функції жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, $M \pm SEM$

Група	Вік менархе, роки	Середні тривалість менструації, дні	Середня тривалість МЦ, дні
Г1 (дерматоз вульви), n=115	$12,64 \pm 0,11$ ^{3,4}	$5,40 \pm 0,15$	$25,41 \pm 0,34$ ^{к1}
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	$13,07 \pm 0,33$	$5,07 \pm 0,40$	$25,86 \pm 1,02$ ^{к1}
Г3 (LS), n=130	$13,25 \pm 0,11$ 1,5,6,10	$5,61 \pm 0,14$ 8,9	$26,52 \pm 0,31$ 5,9,к2
Г4 (VHSIL), n=87	$13,22 \pm 0,13$ ¹	$5,70 \pm 0,17$ ⁸	$26,41 \pm 0,38$ ^{к1}
Г5 (dVIN), n=154	$12,42 \pm 0,06$ 3,7,8,9,к2	$5,48 \pm 0,14$	$25,55 \pm 0,29$ ^{3,к2}
Г6 (VPD), n=36	$12,78 \pm 0,17$ ³	$5,89 \pm 0,23$ ^{7,8}	$26,33 \pm 0,54$ ^{к2}
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	$13,13 \pm 0,22$ ⁵	$5,25 \pm 0,21$ ^{4,6}	$26,00 \pm 1,02$
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	$12,88 \pm 0,19$ ⁵	$5,00 \pm 0,22$ ^{3,6}	$25,25 \pm 0,67$ ^{к2}
Г9 (злоякісна меланома), n=20	$12,80 \pm 0,18$ ⁵	$5,40 \pm 0,24$ ³	$25,60 \pm 0,90$ ^{3,к2}
Г10 (VSCC), n=26	$12,77 \pm 0,19$ ³	$5,54 \pm 0,34$	$24,69 \pm 0,89$ ^{к2}
КГ1, n=30	$13,03 \pm 0,26$	$5,40 \pm 0,31$	$28,10 \pm 0,36$
КГ2, n=30	$13,13 \pm 0,23$	$5,35 \pm 0,33$	$27,80 \pm 0,39$

Примітка. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2} – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Найбільший вік менархе спостерігався у групі з LS ((13,25±0,11) років) і у групі з VHSIL ((13,22±0,13) років), найменший – у групі з dVIN ((12,42±0,06) років) і з дерматозами вульви ((12,64±0,11)); середня тривалість менбструації була найдовшою у групі з VPD ((5,89±0,23) днів) і з VHSIL ((5,70±0,17) днів), найкоротшою – у групі з меланомою *in situ* ((5,00±0,22) днів) і з кондиломатозом вульви ((5,07±0,40) днів); найбільша середня тривалість МЦ відрізняла пацієнток з LS ((26,52±0,31) днів), з VHSIL ((26,41±0,38) днів), а найменша була у осіб з VSCC ((24,69±0,89) днів) і з меланомою *in situ* ((25,25±0,67) днів).

У пацієнток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви менструації були болісними у 28 (4,39 %) випадках проти 10 (16,67 %) у загальному контролі ($p<0,01$), скудними – у 105 (16,46 %) проти 2 (3,33 %) ($p<0,01$), помірними – у 335 (52,51 %) проти 45 (75,00 %) ($p<0,01$), рясними – у 198 (31,03 %) проти 13 (21,67 %) ($p>0,05$). За характером менструацій найчастіше болісні менструації зустрічалися у жінок з VHSIL (15 (17,24 %)), скудні – з меланоцитарним невусом (6 (25,00 %)), помірні – з кондиломатозом (11 (68,75 %)), рясні – з меланомою *in situ* (16 (50,00 %)) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Характер менструацій у жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, n (%)

Група	Болісні	Скудні	Помірні	Рясні
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Г1 (дерматоз вульви), n=115	5(4,35) 3,4,к1	26(22,61) 3,9,к1	67(58,26) 8	22(19,13) 3,5,7,8,9
Г2 (кондиломатоз вульви), n=16	2(14,29) 3,5,6,10	1(7,14) 6	9(64,29)	4(28,57)
Г3 (LS), n=130	0(0,00) 1,2,4,5,7,8,9,к2	12(9,23) 1,4,5,7,9	71(54,62) к2	47(36,15) 1,8,к2
Г4 (VHSIL), n=87	15(17,24) 1,3,5,6,8,9	18(20,69) 3,9,к1	44(50,57)	25(28,74) 8
Г5 (dVIN), n=154	3(1,95) 2,3,4,7,к2	29(18,83) 3,к2	77(50,00) 10,к2	48(31,17)

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
Г6 (VPD), n=36	0(0,00) 2,4,7,к2	4(11,11) 2,7	20(55,56) к2	12(33,33)
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	3(12,50) 3,5,6	6(25,00) 3,6,9,к2	9(37,50) к2	9(37,50) 1
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	0(0,00) 3,4,к2	4(12,50)	12(37,50) 1,к2	16(50,00) 1,3,4,к2
Г9 (злоякісна меланома), n=20	0(0,00) 3,4	0(0,00) 1,3,4,7,10	12(60,00)	8(40,00) 1
Г10 (VSCC), n=21	0(0,00) 2	5(19,23) 9	14(53,85) 5	7(26,92)
КГ1, n=30	6(20,00)	1(3,33)	21(70,00)	8(26,67)
КГ2, n=30	4(13,33)	1(3,33)	24(80,00)	5(16,67)

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p<0,05$).

Початок статевого життя у пацієнток з підозрою на наявність передпухлих або пухлинних захворювань вульви склав ($17,49\pm0,08$) років, у загальній групі жінок контролю – ($17,43\pm0,28$) років ($p>0,05$), середня кількість статевих партнерів була відповідно – ($3,89\pm0,08$) проти ($1,28\pm0,08$) ($p<0,01$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники статевого життя жінок досліджуваних груп

Група	Вік початку статевого життя, $M\pm SEM$, роки	Кількість статевих партнерів, $M\pm SEM$	Застосування контрацепції, n (%)
1	2	3	4
Г1 (дерматоз вульви), n=115	$17,12\pm0,18$ 6,9	$4,01\pm0,17$ 2,3,4,6,8,к1	$89(77,39)$ 3,6,8,10,к1
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	$16,86\pm0,52$ 6,9	$5,07\pm0,45$ 1,3,5,6,7,8,10,к1	$12(85,71)$ 3,5,6,7,10,к1
Г3 (LS), n=130	$17,33\pm0,17$ 6,9	$3,35\pm0,16$ 1,2,4,6,8,9,к2	$130(100)$ 1,2,4,5,7,8,9,10
Г4 (VHSIL), n=87	$17,43\pm0,22$ 6,9	$6,10\pm0,26$ 1,3,5,6,7,8,9,10,к1	$73(83,91)$ 3,5,6,7,8,9,к1

Продовження табл. 3.6

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Г5 (dVIN), n=154	17,06±0,14 6,9	3,71±0,15 2,4,6,8,к2	130(84,42) 2,3,4,6,7,8,9,10,к2
Г6 (VPD), n=36	21,00±0,36 2,3,4,5,7,8,9,10,к2	2,56±0,08 1,2,3,4,5,7,10,к2	36(100) 1,2,4,5,8,9,10
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	16,88±0,25 6,9	3,63±0,37 2,4,6,8,к2	15(62,50) 2,3,5,6,10,к2
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	17,50±0,30 6,9	1,88±0,21 1,2,3,4,5,6,7,9,10,к2	16(50,00) 1,3,4,5,6,10,к2
Г9 (злоякісна меланома), n=20	19,00±0,79 1,2,3,4,5,6,7,8,10,к2	3,80±0,35 2,3,4,8,к2	12(60,00) 3,4,5,6,10,к2
Г10 (VSCC), n=26	17,62±0,47 6,9	3,81±0,41 2,4,6,8,к2	9(34,62) 1,2,3,5,6,7,8,9,к2
КГ1, n=30	17,73±0,41	1,20±0,09	30(100)
КГ2, n=30	17,13±0,37	1,37±0,12	30(100)

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p<0,05$).

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).

Контрацепцію серед осіб з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви використовували 529 (83,05 %) жінок проти 60 (100 %) в загальному контролі ($p<0,01$) Рідше за всіх використовували контрацепцію жінки з VSCC (9 (42,86 %)), тоді як 100% пацієнток використовували контрацепцію у групах з LS та VPD.

З метою контрацепції впродовж життя 193 (30,25 %) жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви використовувала перерваний статевий акт проти 24 (40,00%) у загальному контролі ($p<0,05$), 122 (19,12 %) проти 31 (51,67 %) осіб – бар'єрний метод ($p<0,01$), 44 (6,90 %) проти 5 (8,03 %) жінок – комбіновані оральні контрацептиви (КОК) ($p>0,05$), 413 (64,73 %) проти 30 (50,00 %) жінок – внутрішньоматкову систему (ВМС) ($p<0,02$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Спектр використовуваних у житті методів контрацепції, n (%)

Група	Перерваний статевий акт	Бар'єрні	КОК	ВМС
Г1 (дерматоз вульви), n=115	37(32,17) 6,10	26(22,61) 2,10,к1	12(10,43) 4	48(41,74) 2,3,4,5,6,8,10,к1
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	2(14,29) 6,8,9,10	0(0,00) 1,7,8,к1	0(0,00)	10(71,43) 1,3,5,6,7,8,9,10
Г3 (LS), n=130	45(34,62) 5,6,7,9,10	22(16,92) 10,к2	10(7,69) 4,5,8,9	121(93,08) 1,2,4,5,7,8,9,10,к2
Г4 (VHSIL), n=87	20(22,29) 9,10	19(21,84) к1	0(0,00) 1,3,5,6,7,8,9,10,к1	57(65,52) 1,3,6,8,9
Г5 (dVIN), n=154	38(24,68) 3,9,к2	27(17,35) к2	7(4,55) 3,4,9	110(71,43) 1,2,3,6,8,9,10,к2
Г6 (VPD), n=36	6(16,67) 1,2,3,8,9,к2	7(19,44) к2	4(11,11) 4	36(100) 1,2,4,5,8,9,10,к2
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	5(20,83) 3,9,10	5(20,83) 2,к2	2(8,33) 4	15(62,50) 2,3,8,9,10
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	13(40,63) 2,6	8(25,00) 2,к2	4(12,50) 3,4	4(12,50) 1,2,3,4,5,6,7,к2
Г9 (злоякісна меланома), n=20	12(60,00) 2,3,4,5,6,7,10	5(25,00) 3,к2	3(15,00) 4,5	0(0,00) 1,2,3,4,5,6,7,к2
Г10 (VSCC), n=26	15(57,69) 1,2,3,4,7,9	3(11,54) 1,3, к2	2(7,69) 4	12(46,15) 1,2,3,5,6,7
КГ1, n=30	11(36,67)	14(46,67)	3(10,00)	19(63,33)
КГ2, n=30	13(43,33)	17(56,67)	2(6,67)	11(36,67)

Примітки: 1. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2;

2. Одна й та ж пацієнтка могла використовувати декілька засобів контрацепції.

Найчастіше жінки усіх груп використовували ВМС і перерваний статевий акт.

614 (96,24 %) жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви проти 59 (98,31 %) у загальному контролі раніше народжували ($p > 0,05$), середня кількість пологів в анамнезі складала відповідно $(1,68 \pm 0,04)$ проти $(1,90 \pm 0,09)$ ($p > 0,05$). Найчастіше народжували жінки з VPD, меланоцитарним невусом, злоякісною меланою, VSCC,

найбільша середня кількість пологів зареєстрована в анамнезі пацієнток зі злоякісною меланомою ($2,80 \pm 0,35$) і VSCC ($2,00 \pm 0,20$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Репродуктивні показники жінок досліджуваних груп

Група	Кількість жінок з пологами, n (%)	Середня кількість пологів, $M \pm SEM$
Г1 (дерматоз вульви), n=115	109(94,78)	$1,55 \pm 0,08$ ^{6,10}
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	13(92,86)	$1,43 \pm 0,26$
Г3 (LS), n=130	121(93,08)	$1,71 \pm 0,10$ ^{6,9,к2}
Г4 (VHSIL), n=87	84(96,55) ¹⁰	$1,75 \pm 0,11$ ⁶
Г5 (dVIN), n=154	153(99,35) ⁸	$1,75 \pm 0,08$ ^{6,к2}
Г6 (VPD), n=36	36(100)	$1,00 \pm 0,37$ _{1,3,4,5,7, к2}
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	24(100)	$1,88 \pm 0,82$ ⁶
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	28(87,50) ^{5, к2}	$2,80 \pm 0,62$ ^{к2}
Г9 (злоякісна меланома), n=20	20(100)	$2,80 \pm 0,82$ ³
Г10 (VSCC), n=26	26(100) ⁴	$2,00 \pm 0,20$ ¹
КГ1, n=30	29(96,67)	$1,63 \pm 0,14$
КГ2, n=30	30(100)	$2,17 \pm 0,17$

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, к1, к2 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Чисельність жінок, які народжували, і середня кількість пологів у групах з VHSIL (84 (96,55 %) осіб, ($1,75 \pm 0,11$)), dVIN (153 (99,35 %), ($1,75 \pm 0,08$)), VPD (36 (100 %), ($1,00 \pm 0,37$)), меланомою *in situ* (28 (87,50 %), ($2,80 \pm 0,62$)) вірогідно не відрізнялась (див. табл. 3.8).

51 (7,99 %) обстежена жінка з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви серед гінекологічних захворювань в анамнезі відмічали доброякісні захворювання яєчників, 258 (40,44 %) – лейоміому матки, 86 (13,48 %) – аденоміоз, 175 (27,43 %) – опущення стінок піхви, 180 (28,21 %) – дисплазію шийки матки (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Коморбідна гінекологічна патологія у жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, n (%)

Група	Доброя- кісні захво- рювання яєчників	Лейомі- ома матки	Адено- міоз	Опущен- ня стінок піхви	Дисплазія шийки матки
Г1 (дерматоз вульви), n=115	1(0,87) 3,4,5,7,10	44(38,26) 3,5,6,7	8(6,96) 4,7,8,10	19(16,52) 3,6,7,8,9,10	27(23,68) 2,3,4,5,6,7,8,9,10
Г2 (кондилома- тоз вульви), n=14	0(0,00) 3	2(14,29) 5,6,7,10	1(7,14) 4	2(14,29) 3,5,10	8(57,14) 1,5,6,8,9
Г3 (LS), n=130	29(22,31) 1,2,4,5,6	8(6,15) 1,4,5,6,7,10	4(3,08) 4,5,6,7,9,10	57(43,85) 1,2,4,5,8,10	55(42,31) 1,5,6,7,8,9
Г4 (VHSIL), n=87	5(5,75) 1,3,10	31(35,63) 3,5,7	29(33,33) 1,2,3,5,9	8(9,20) 3,5,7,8,10	39(44,83) ^{1,5,7,8,9}
Г5 (dVIN), n=154	9(5,84) 1,3	102(66,23) 1,2,3,4,10	12(7,79) 3,4,7,8	38(24,68) 2,3,4,6,8	0(0,00) 1,2,3,4
Г6 (VPD), n=36	0(0,00) 3,10	24(66,67) 1,2,3,4,10	4(11,11) 2,3,4,7,8,9	0(0,00) 1,3,5,7,8,9,10	0(0,00) 1,2,3,4,5,10
Г7 (меланоцитар- ний невус), n=24	3(12,50) 1	15(62,50) 1,2,3,4,10	9(37,50) 1,3,5,6,9	9(37,50) 1,4,6,9,10	0(0,00) 1,3,4,5,10
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	0(0,00) 10	16(50,00)	12(37,50) 1,5,6,10	16(50,00) 1,3,4,5,6,10	0(0,00) 1,2,3,4,5,10
Г9 (злоякісна меланома), n=20	0(0,00)	8(40,00)	0(0,00) 3,4,6,7,10	0(0,00) 1,6,7,10	0(0,00) 1,2,3,4,5,10
Г10 (VSCC), n=26	4(15,38) 1,4,6,8	8(30,77) 2,3,5,6,7	7(26,92) 1,3,8,9	14(53,85) 1,2,3,4,6,7,8,9	15(57,69) 1,6,7,9

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 (p<0,05).

У групах з VHSIL, dVIN, VPD, меланомаю *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 в групах з dVIN, VPD, меланомними ураженнями вульви (див. табл. 3.9).

Урогенітальні інфекції, викликані як умовно патогенними, так і облігатними патогенами, можуть слугувати фоном для різних фонових, передпухлинних та пухлинних захворювань вульви. Жінки з підозрою на пухлинні і передпухлинні ураження вульви у 147 (23,04 %) випадках вказували на раніше перенесений бактеріальний вагіноз, у 98 (15,36 %) – на вульвовагінальний кандидоз, у 141 (22,10 %) – на аеробний вагініт, у 44 (6,90 %) – хламідіоз, 34 (5,33 %) – на трихомоніаз, у 73 (11,44 %) – на уреоплазмоз, у 21 (3,29 %) – на ВІЛ (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Урогенітальні інфекції в анамнезі у жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, n (%)

Група	Бактеріальний вагіноз	Вульвовагінальний кандидоз	Аеробний вагініт	Хламідіоз	Трихомоніаз	Уреоплазмоз	ВІЛ
1	2	3	4	5	6	7	8
Г1 (дерматоз вульви), n=115	55 (47,83) 2,3,4,5, 6,7,8,9	56 (48,70) 3,4,5,6,8,9	50 (43,48) 2,3,4,5,6,7, 10	3 (2,61) 2,4,10	0 (0,00) 2,4,10	6 (5,22) 2,3,4,10	0 (0,00) 2,4
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	1 (7,14) 1,6,7,10	3 (21,43) 1,3,5,6,8,9	0 (0,00) 1,5,6, 8,9	7 (50,00) 1,3,4,5,8,9	6 (42,86) 1,3,5,7,8,9,10	12 (85,71) 1,3,4,5,6,7,8,9,10	2 (14,29) 3,5
Г3 (LS), n=130	31 (23,85) 1,5,6,7,8,9	8 (6,15) 1,2,4,5,7,8,9	6 (4,62) 1,5,6,7,8,9	2 (1,54) 2,4,5,8,9,10	3 (2,31) 2,4,8,9	5 (3,85) 2,4,8,9,10	1 (0,77) 2,4,5,10
Г4 (VHSIL), n=87	27 (31,03) 1,5,6,7,8,9	20 (22,99) 1,3,5,6,8,9	4 (4,60) 1,6,7,8,9	20 (22,99) 1,2,3,5,6, 7,8,9	21 (24,14) 1,3,5,6,7, 8,9	38 (43,68) 1,2,3,5,6,7,8,9	8 (9,20) 1,3,5,8,10

Продовження табл. 3.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Г5 (dVIN), n=154	24 (15,58) 1,3,4,6,7,8	0 (0,00) 1,3,4,7	17 (11,04) 1,2,3,6,8,9	4 (2,60) 2,3,4	3 (1,95) 2,4	5 (3,25) 2,4	3 (1,95) 2,3,4
Г6 (VPD), n=36	0 (0,00) 1,2,3,4,5	0 (0,00) 1,2,4,7	36 (100) 1,2,3,4,5,8,9,	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4	0 (0,00) 2,4,10	0 (0,00) 10
Г7 (меланоци- тарний невус), n=24	0 (0,00) 1,2,3,4,5,10	6 (25,00) 1,3,5,6,9	6 (25,00) 1,3,4,9	0 (0,00) 4,10	0 (0,00) 2,4	0 (0,00) 2,4,10	0 (0,00) 10
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	0 (0,00) 1,3,4,5,10	0 (0,00) 1,2,3,4,10	8 (25,00) 2,3,4,5,6,9	0 (0,00) 2,3,4,10	0 (0,00) 2,3,4	0 (0,00) 2,3,4,10	0 (0,00) 4,10
Г9 (злоякісна меланома), n=20	0 (0,00) 1,3,4,10	0 (0,00) 1,2,3,4,7,10	12 (60,00) 2,3,4,5,6,7,8	0 (0,00) 2,3,4,10	0 (0,00) 2,3,4	0 (0,00) 2,3,4,10	0 (0,00) 10
Г10 (VSCC), n=26	14 (53,85) 6,7,8,9	15 (57,69) 1,3,4,6,8,9	9 (34,62) 1,4,6	5 (19,23) 1,3,7,8,9	2 (7,69) 1,2	8 (30,77) 1,2,3,7,8,9	1 (3,85) 1,3,4,8,9

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Жінок з VHSIL від пацієнток з dVIN відрізняла більша частота в анамнезі бактеріального вагінозу, вульвовагінального кандидозу, аеробного вагініту, хламідіозу, трихомоніазу та уреаплазмозу. Для 36 (100 %) пацієнток з VPD і 8 (25,00 %) осіб з меланою *in situ* була характерною наявність наявність аеробного вагініту.

Кількість жінок з інфікуванням ВПЛ серед осіб з підозрою на пухлинні і передпухлинні ураження вульви склала в анамнезі, зі слів пацієнток, 175 (27,65 %) випадків. Серед інфікованих ВПЛ жінок ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР) був зареєстрований у 156 (24,64 %) випадках, ВПЛ низького канцерогенного ризику (НКР) – у 33 (5,21 %).

ВПЛ-інфіковані були 16 (100%) жінок з кондиломатозом вульви. Характерною особливістю була наявність ВПЛ інфікування у 64 (73,56 %)

жінок з VHSIL проти 4 (4,59 %) серед жінок з dVIN (СШ 104,3478 [34,681-313,9145]). ВПЛ-інфекція відмічалася у 7 (26,92 %) хворих на VSCC (рис. 3.11).

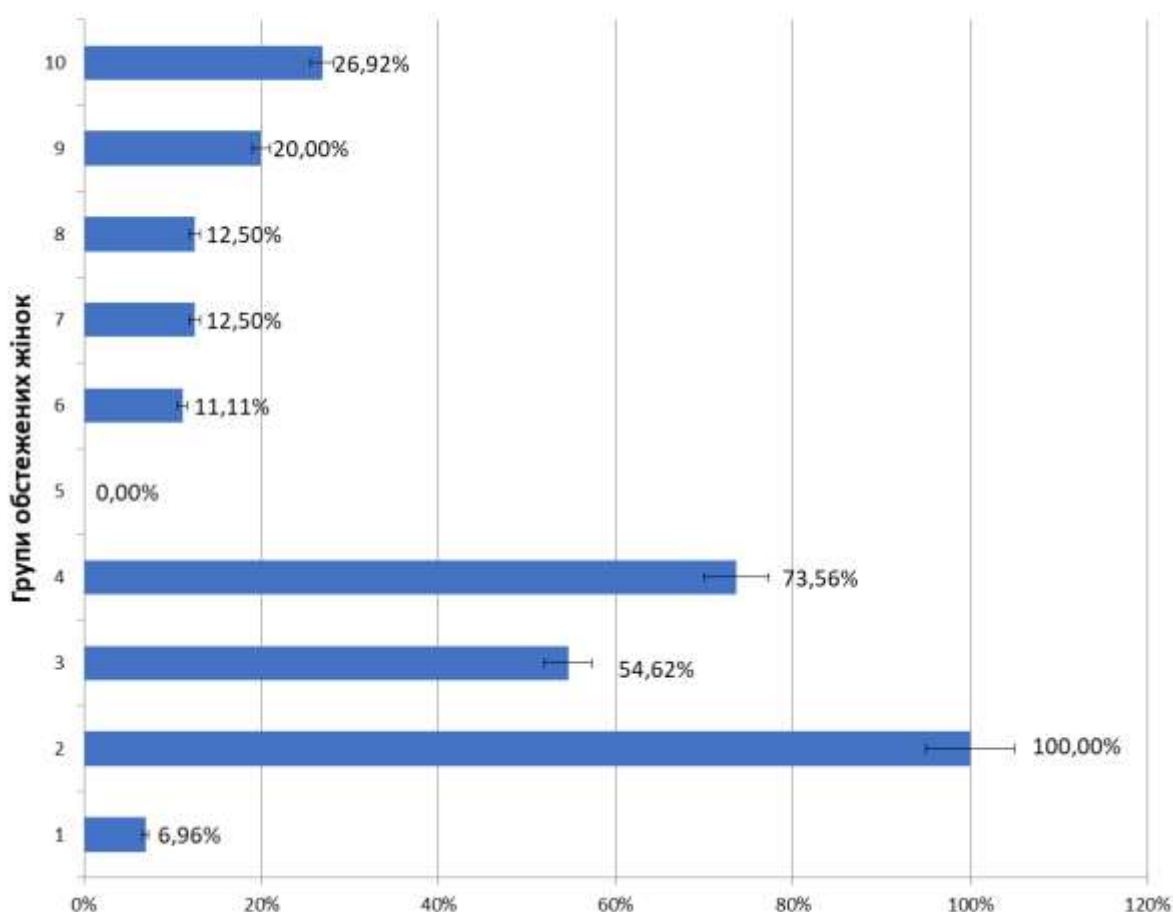


Рис. 3.11. Питома вага жінок з ВПЛ-інфекцією у досліджуваних групах.

Серед коморбідної екстрагенітальної патології у хворих з підозрою на пухлинні та передпухлинні ураження вульви захворювання шлунково-кишкового тракту реєстрували у 217 (34,28 %) жінок, дихальної системи – у 84 (13,27 %), серцево-судинної системи – у 239 (37,76 %), сечовидільної системи – у 121 (19,12 %), опорно-рухового апарату – у 120 (18,96 %), ендокринної системи – у 168 (26,58 %), тобто найчастішою коморбідною патологією були захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та ендокринної системи (табл. 3.11). Пацієнтки з виявленою коморбідною патологією були проліковані у відповідних спеціалістів.

Таблиця 3.11

Коморбідні екстрагенітальні захворювання у жінок досліджуваних груп в залежності від захворювань вульви, n (%)

Група	Захворювання					
	шлунково-кишкового тракту	дихальної системи	серцево-судинної системи	сечовидільної системи	опорно-рухової системи	ендокринної системи
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Г1 (дерматоз вульви), n=115	35 (30,43) 3,4,5	25 (21,74) 4,5	34 (29,57) 4,5,6,7,8,9,10	42 (36,52) 3,4,5,7,9	12 (10,43) 2,6,8,9,10	16 (13,91) 3,4,5,6,9,10
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	4 (28,57)	1 (7,14)	2 (14,29) 5,6,7,8,9,10	4 (28,57) 4,6,8,9	5 (35,71) 1,3	3 (21,43) 4,6
Г3 (LS), n=130	57 (43,85) 1,4,10	20 (15,38) 5,8	28 (21,54) 4,5,6,7,8,9,10	16 (12,31) 1,5,7,8,10	18 (13,85) 2,6,9,10	63 (48,46) 1,4,5,7,9
Г4 (VHSIL), n=87	15 (17,24) 1,3,5,6,7	6 (6,90) 1,6,8,10	8 (9,20) 1,3,5,6,7,8,9,10	8 (9,20) 1,2,5,7,8,10	13 (14,94) 6,9,10	2 (2,33) 1,2,3,5,6,7,8,9,10
Г5 (dVIN), n=154	70 (45,45) 1,4,8,10	3 (1,95) 1,3,6,7,8,9	78 (50,65) 1,2,3,4,9	5 (3,25) 1,3,4,6,7,8	24 (15,58) 6,9	50 (32,47) 4,10
Г6 (VPD), n=36	12 (33,33) 4,7	8 (22,22) 4,5	20 (55,56) 1,2,3,4,7,10	8 (22,22) 2,5,7,10	16 (44,44) 1,3,4,5	12 (33,33) 1,2,4,9
Г7 (меланоцитарний невус), n=24	9 (37,50) 4,6	3 (12,50) 5	15 (62,50) 2,3,4,6,9	15 (62,50) 3,4,5,6,9	6 (25,00)	6 (25,00) 3,4
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	8 (25,00) 5	8 (25,00) 3,4,5	16 (50,00) 1,2,3,4,9,10	12 (37,50) 2,3,4,5,9	8 (25,00) 1	7 (21,88) 4
Г9 (злоякісна меланома), n=20	4 (20,00)	4 (20,00) 5	20 (100) 1,2,3,4,5,7,8	0 (0,00) 1,2,7,8,10	8 (25,00) 1,3,4,5	8 (40,00) 1,3,4

Продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5	6	7
Г10 (VSCC), n=21	4 (15,38)	6 (23,08) 4	23 (88,46) 1,2,3,4,6	16 (61,54) 1,2,3,4,6,9	15 (57,69) 1,3,4	8 (30,77) 1,4,5

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Найбільшу частоту захворюваності шлунково-кишкового тракту відмічали серед жінок з LS (57 (43,85 %)) та dVIN (70 (45,45 %)), серцево-судинної системи – серед осіб зі злоякісною меланомою (20 (100 %)), з VSCC (18 (85,71 %)), меланоцитарним невусом 15 (62,50 %) і VPD (20 (55,56 %)).

Пацієнток з dVIN від жінок з VHSIL статистично вірогідно 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 (63 (48,46 %)), dVIN (50 (32,47 %)), VSCC (8 (38,10 %)) і VPD (12 (33,33 %)) в основному були представлені захворюваннями щитоподібної залози: автоімунним тиреоїдитом (відповідно 63 (48,46 %), 65 (42,21 %), 13 (61,90 %), 3 (8,33 %)), гіпотиреозом (45 (34,62 %), 56 (36,36 %), 9 (42,86 %), 5 (13,89 %)), гіпотиреозом у сполученні з автоімунним тиреоїдитом (35 (26,92 %), 47 (30,52 %), 7 (33,33 %), 4 (11,11 %)), вузловим зобом (21 (16,15%), 29 (18,83 %), 6 (28,57 %), 2 (5,56 %)), гіпертиреозом (1 (0,77 %), 3 (1,95 %), 0 (0,00 %), 0 (0,00 %)). Усі пацієнтки пройшли повне обстеження у ендокринолога, їм було призначено необхідне лікування відповідно існуючим протоколам (рис. 3.12).

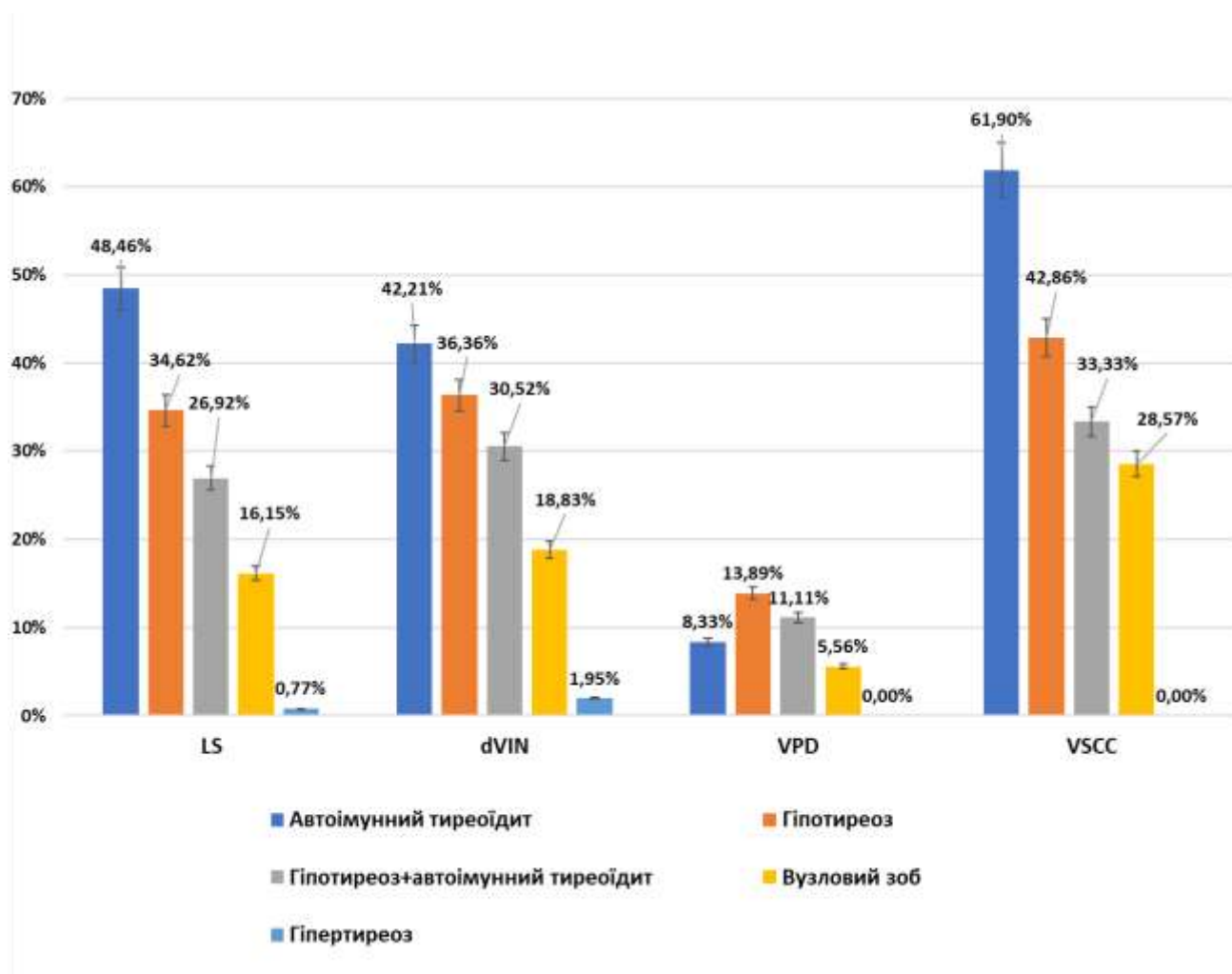


Рис. 3.12. Спектр захворювань щитоподібної залози у жінок з LS, dVIN, VPD, VSCC.

Спектр проведених в анамнезі оперативних втручань серед обстежених з підозрою на пухлинні та передпухлинні ураження вульви включав резекцію яєчників у 88 (13,79 %) випадків, у 35 (5,49 %) – аднексектомію, у 27 (4,23 %) – тубектомію, у 109 (17,08 %) – кесарів розтин, у 54 (8,46 %) – холецистектомію, у 121 (18,97 %) – апендектомію, у 77 (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, меланома *in situ*, злоякісною меланою, VSCC була 3-6 раз прооперована з того чи іншого приводу. Взагалі досліджувані групи мало відрізнялися за питомою вагою оперативних втручань (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Оперативні втручання у жінок досліджуваних груп в залежності
від захворювань вульви, n (%)**

Група	Резекція яєчника	Аднекsectомія	Тубектомія	Кесарів розтин	Холецистектомія	Апендектомія	Тонзилектомія
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
Г1 (дерматоз вульви), n=115	28 (24,35) 3,5	16 (13,91) 3,4,5,6,8	7 (6,09) 5,10	13 (11,30)	8 (6,96) 6,8	42 (36,52) 3,4,5,8,10	27 (23,48) 3,4,5,10
Г2 (кондиломатоз вульви), n=14	2 (14,29)	1 (7,14)	2 (14,29) 5	3 (21,43)	1 (7,14)	3 (21,43)	3 (21,43) 7,10
Г3 (LS), n=130	13 (10,00) 1,5	4 (3,08) 1,10	5 (3,85) 5,10	27 (20,77) 5	6 (4,62) 6,8,9,10	14 (10,77) 1,5	12 (9,23) 1
Г4 (VHSIL), n=87	12 (13,79)	3 (3,45) 1,10	3 (3,45) 10	17 (19,54)	4 (4,60) 6,8,9,10	13 (14,94) 1	6 (6,90) 1
Г5 (dVIN), n=154	4 (2,60) 1,3,6,7,8,9	5 (3,25) 1	2 (1,30) 1,2,3	21 (13,64) 3	9 (5,84) 6,8	26 (16,88) 1,3	14 (9,09) 1
Г6 (VPD), n=36	8 (22,22) 5	0 (0,00) 1,10	0 (0,00) 10	8 (22,22)	8 (22,22) 1,3,4,5	8 (22,22) 10	4 (11,11)
Г7 (меланоци- тарний невус), n=24	6 (25,00) 5	0 (0,00) 10	0 (0,00) 10	6 (25,00)	3 (12,50)	6 (25,00) 10	3 (12,50) 2
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	8 (25,00) 5,9,10	0 (0,00) 1,10	0 (0,00) 10	4 (12,50)	8 (25,00) 1,3,4,5	4 (12,50) 1	4 (12,50)
Г9 (злоякісна меланома), n=20	4 (20,00) 5,8	0 (0,00) 10	0 (0,00) 10	4 (20,00)	4 (20,00) 3,4,5	4 (20,00)	4 (20,00) 10

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8
Г10 (VSCC), n=26	4 (15,38)	3 (11,54) 3,4,6,7,8,9	3 (11,54) 1,3,4,6,7,8,9	6 (23,08)	8 (30,77) 4	6 (23,08) 1,6,7	3 (11,54) 1,2,9

Примітка. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г1, Г2, Г3, Г4, Г5, Г6, Г7, Г8, Г9, Г10, КГ1, КГ2 ($p < 0,05$).

Заключення

Пацієнтки з підозрою на передпухлинні та пухлинні захворювання вульви мають схожі скарги, антропометричні дані, менструальний, репродуктивний, інфекційний, соматичний і оперативний анамнез. Тому у більш, ніж у половини хворих проводилася тривала і необґрунтована протизапальна або гормональна терапія з незадовільними результатами без цитологічного/або гістологічного досліджень, спрямована лише на ліквідацію симптомів.

VHSIL, як правило, виникає у молодих жінок (середній вік $(40,08 \pm 1,13)$ років) з великою кількістю статевих партнерів $(6,10 \pm 0,26)$ і з перенесеною ВПЛ-інфекцією, має мультифокальний/мультизональний розвиток, ураження розташовані навколо інтроїтусу, об'єднують різні третини вульви, найчастіше вражають великі $(43,68 \%)$ та малі статеві губи $(45,98 \%)$, існують у вигляді макул $(16,09\%)$, вузликів $(14,94 \%)$, папул $(31,03 \%)$, бляшок $(27,59 \%)$, виразок $(11,49 \%)$, у $36,78 \%$ випадках реєструється гіперпігментація, переважними скаргами є диспареунія $(85,06 \%)$, печіння $(81,61 \%)$, свербіж $(64,37 \%)$.

dVIN спостерігається переважно у літніх жінок (середній вік $((58,30 \pm 0,82)$ років), локалізується найчастіше на малих (100%) , великих $(59,74 \%)$ губах і перинеумі $(59,74\%)$, є монофокальним ураженням у вигляді осередкових сіро-білих знебарвлених плям з шорсткою поверхнею, нечітко виражених товстих білих бляшок або піднятих вузлуватих «наростів», які часто приймаються за глибоку лейкоплакію вульви, часто розвивається на тлі

асоційованого дерматозу та склерозуючого ліхену на прилеглій шкірі, переважними скаргами є сухість (100 %), свербіж (90,26 %).

VPD зустрічається у віці понад 50 років (середній вік $(53,11 \pm 0,26)$ років), 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», що супроводжується переважно скаргами на сухість (100 %) та свербіж (100 %). Меланома *in situ* вражає жінок різного віку (середній вік $((55,50 \pm 2,34)$ років), 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 багатовогнищеве ураження, переважні скарги – на свербіж (100 %), сухість (87,50 %) і печення (87,50 %). Пацієнок з dVIN від жінок з VHSIL відрізняє більша захворюваність органів шлунково-кишкового тракту (45,45 % проти 17,24 %, СШ 4,000 [2,1084-7,5887]), серцево-судинної (50,65 % проти 9,20 %, СШ 10,1349 [4,5865-22,3951]) та ендокринної системи (32,47 % проти 2,22 %, СШ 20,4327 [4,8307-86,4249]).

Неадекватне трактування схожих скарг та схожих об'єктивних даних, отриманих в процесі огляду жінок, недостатня онкологічна настороженість лікарів і відсутність належного клінічного досвіду для правильної оцінки стану зовнішніх статевих органів призводять до зростання числа запущених форм передпухлинних та пухлинних процесів вульви. Така ситуація потребує проведення об'єктивних методів дослідження, таких як цитологія, розширена вагіноскопія, дермоскопія, біопсія уражених ділянок вульви, їх гістологічне та імуногістохімічне дослідження.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [324-333]:

1. 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. [324]

2. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ. Склероатрофічний ліхен вульви у пацієнток з обмеженою склеродермією. Клінічна та профілактична медицина. 2020; 3(13): 45-52. doi: 10.31612/2616-4868.3(13). 2020.05. [325]

3. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський 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. [326]

4. 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). HEALTH OF WOMAN. 2020;8(154): 76–82. DOI: 10.15574/HW.2020.154.76. [327]

5. 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. [328]

6. 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. [329]

7. 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. [330]

8. 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. [331]

9. Дунаєвська ВВ, Савлук ОМ. Вплив щитовидної залози на розвиток ючого ліхену вульви у жінок репродуктивного віку. Клінічна та профілактична медицина. 2022; 1(19):51-58. doi: 10.31612/2616-4868.1(19).2022.07. [332]

10. 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. [333]

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ, ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D ОСІБ З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ

Середній вік обстежених осіб у підгрупах та індекс маси тіла представлені відповідно на рис. 4.1 і рис. 4.2.

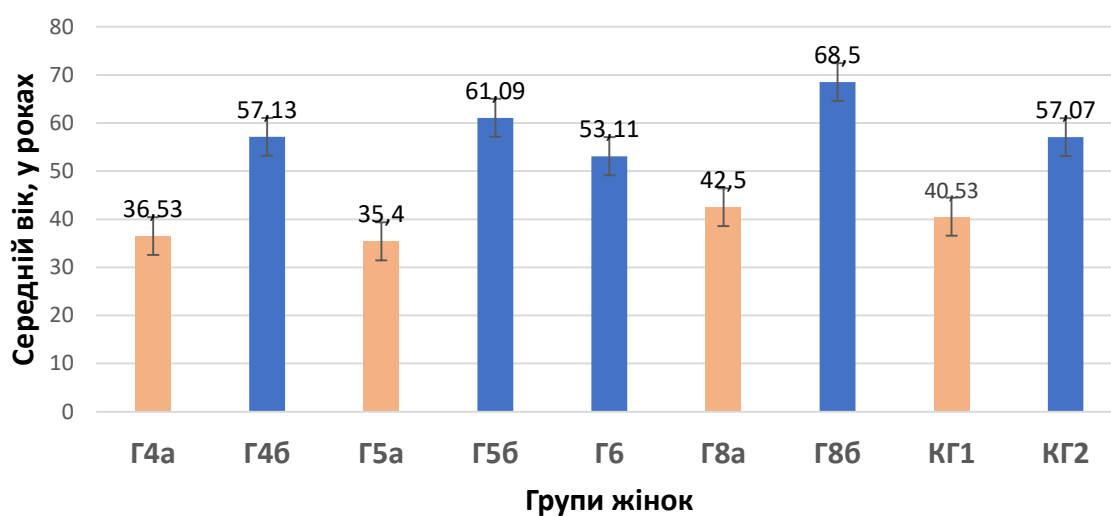


Рис. 4.1. Середній вік осіб досліджуваних груп.

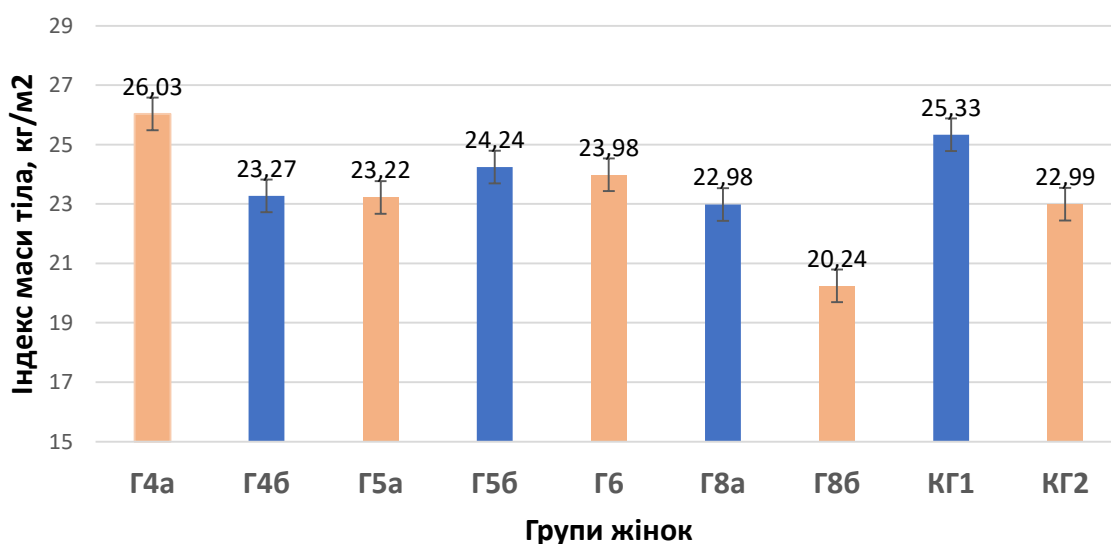


Рис. 4.2. Середній індекс маси тіла осіб досліджуваних груп.

Аналіз експресії гіпофізарних гормонів у підгрупах жінок з передпухлинними захворюваннями вульви віком до 50 років показав відсутність різниці між сироватковими рівнями ЛГ і ФСГ, тоді як середній базальний рівень ПРЛ був найбільшим у підгрупі з dVIN – $(24,44 \pm 1,55)$ нг/мл проти $(17,16 \pm 0,55)$ нг/мл у підгрупі з VHSIL ($p < 0,01$), $(17,25 \pm 1,63)$ нг/мл у підгрупі з меланомою *in situ* ($p < 0,01$) і $(16,70 \pm 0,63)$ нг/мл у групі КГ1 ($p < 0,01$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Середні рівні гіпофізарних гормонів у жінок досліджуваних
підгруп, $M \pm SEM$**

Група	ЛГ, мМО/мл	ФСГ, мМО/мл	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл
Підгрупи з жінками віком до 50 років				
Г4а, VHSIL, n=72	$7,52 \pm 0,19$	$5,59 \pm 0,11$	$1,34 \pm 0,02$	$17,16 \pm 0,55$ ⁵
Г5а, dVIN, n=15	$7,41 \pm 0,30$	$5,81 \pm 0,15$	$1,27 \pm 0,04$ ^{к1}	$24,44 \pm 1,55$ ^{4,8,к1}
Г8а, меланома <i>in situ</i> , n=16	$7,64 \pm 0,36$	$5,80 \pm 0,28$	$1,34 \pm 0,08$	$17,25 \pm 1,63$ ⁵
КГ1, n=30	$7,58 \pm 0,20$	$5,45 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,05$	$16,70 \pm 0,63$
Підгрупи з жінками віком 50 років і старше				
Г4б, VHSIL, n=15	$33,00 \pm 0,74$	$66,00 \pm 4,98$ ^{к2}	$0,53 \pm 0,03$ ^{5,6,к2}	$7,50 \pm 1,78$ ^{к2}
Г5б, dVIN, n=139	$32,86 \pm 0,22$ ^{6,8}	$73,96 \pm 0,80$ ^{к2}	$0,45 \pm 0,01$ ^{4,8,к2}	$9,39 \pm 0,56$ ^{к2}
Г6, VPD, n=36	$33,57 \pm 0,16$ ⁵	$73,54 \pm 0,93$ ^{к2}	$0,46 \pm 0,01$ ^{4,к2}	$7,89 \pm 1,12$ ^{8,к2}
Г8б, меланома <i>in situ</i> , n=16	$36,90 \pm 2,09$ ⁵	$74,67 \pm 4,06$ ^{к2}	$0,51 \pm 0,02$ ^{5,к2}	$9,85 \pm 2,03$ ^{6,к2}
КГ2, n=30	$34,56 \pm 0,93$	$57,01 \pm 1,41$	$0,61 \pm 0,01$	$5,18 \pm 0,28$

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

Серед жінок віком 50 років і старше найбільші рівні ЛГ, ФСГ і ПРЛ спостерігали у осіб з меланомою *in situ* – відповідно $36,90 \pm 2,09$ мМО/мл, $74,67 \pm 4,06$ мМО/мл, $9,85 \pm 2,03$ нг/мл, тоді як коефіцієнт ЛГ/ФСГ був

найбільшим у пацієнток з VHSIL ($0,53 \pm 0,03$). Підгрупи постменопаузальних жінок з передпухлинними захворюваннями вульви віком мали статистично значимо вищі сироваткові рівні ФСГ і ПРЛ, нижчий коефіцієнт ЛГ/ФСГ, ніж жінки групи КГ2.

Не виявлено вірогідної статистичної різниці між рівнями сироваткового Р4 і АМГ у підгрупах жінок молодше 50 років та 50 років і старше. У підгрупах осіб молодше 50 років найвищі середні рівні Е2 реєстрували у жінок з меланомою *in situ* ($104,61 \pm 10,22$ пг/мл), Тв та індексу Тв – у пацієнток з dVIN ($3,20 \pm 0,10$ пг/мл і $8,25 \pm 0,24$ % відповідно). Рівні Е2 статистично значимо перевищували аналогічний показник контролю у осіб з меланомою *in situ*, Тв і індексу Тв – у пацієнток з dVIN (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Середні рівні статевих стероїдних гормонів і АМГ у жінок
досліджуваних підгруп, $M \pm SEM$**

Група	Е2, пг/мл	Р4, нг/мл	Тв, пг/мл	Індекс Тв, %	АМГ, нг/мл
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Підгрупи з жінками віком до 50 років					
Г4а, VHSIL, n=72	$75,85 \pm 2,71$ 8	$1,50 \pm 0,04$	$2,76 \pm 0,10$ 5	$7,42 \pm 0,28$ 5	$1,61 \pm 0,07$
Г5а, dVIN, n=15	$79,13 \pm 5,31$ 8	$1,39 \pm 0,06$	$3,20 \pm 0,10$ 4,8,к1	$8,25 \pm 0,24$ 4,к1	$1,70 \pm 0,14$
Г8а, меланома <i>in situ</i> , n=16	$104,61 \pm 10,22$ 4,5,к1	$1,40 \pm 0,06$	$2,60 \pm 0,14$ 5	$7,29 \pm 0,40$	$1,33 \pm 0,16$
КГ1, n=30	$79,88 \pm 2,96$	$1,51 \pm 0,05$	$2,70 \pm 0,06$	$7,16 \pm 0,17$	$1,60 \pm 0,10$
Підгрупи з жінками віком 50 років і старше					
Г4б, VHSIL, n=15	$21,17 \pm 1,03$ 8	$0,54 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,08$ 5	$3,44 \pm 0,13$ 5	$0,06 \pm 0,01$
Г5б, dVIN, n=139	$22,49 \pm 0,42$ 8	$0,54 \pm 0,01$	$1,58 \pm 0,05$ 6,8,к2	$3,77 \pm 0,10$ 4	$0,08 \pm 0,01$ к2
Г6, VPD, n=36	$23,57 \pm 2,60$ 8	$0,54 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,10$ 5	$3,52 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,03$

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5	6
Г8б, меланома <i>in situ</i> , n=16	30,71±1,90 4,5,6,к2	0,52±0,04	1,08±0,09 5,к2	3,20±0,30	0,10±0,07
КГ2, n=30	21,01±0,65	0,48±0,03	1,32±0,04	3,60±0,06	0,05±0,00

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

Аналогічні зміни секреції статевих стероїдів спостерігали і у жінок віком 50 років і старше. Найвищі середні рівні Е2 реєстрували у жінок з меланомою *in situ* ((30,71±1,90) пг/мл), Тв та індексу Тв – у пацієнток з dVIN ((1,58±0,05) пг/мл і (3,77±0,10) % відповідно). Рівні Е2 у пацієнток віком 50 років і старше перевищували аналогічні показники контролю у осіб з меланомою *in situ*, Тв і АМГ – у жінок з dVIN. Рівні Тв у групі Г8 біли нижчими за аналогічні показники у групі КГ2 – (1,08±0,09) пг/мл проти (1,32±0,04) пг/мл ($p < 0,01$).

Аналіз захворювань щитоподібної залози серед досліджуваних груп виявив їх найбільш питому вагу серед осіб з dVIN та меланомою *in situ* як у підгрупах жінок пременопаузального, так і постменопаузального віку (рис. 4.3).

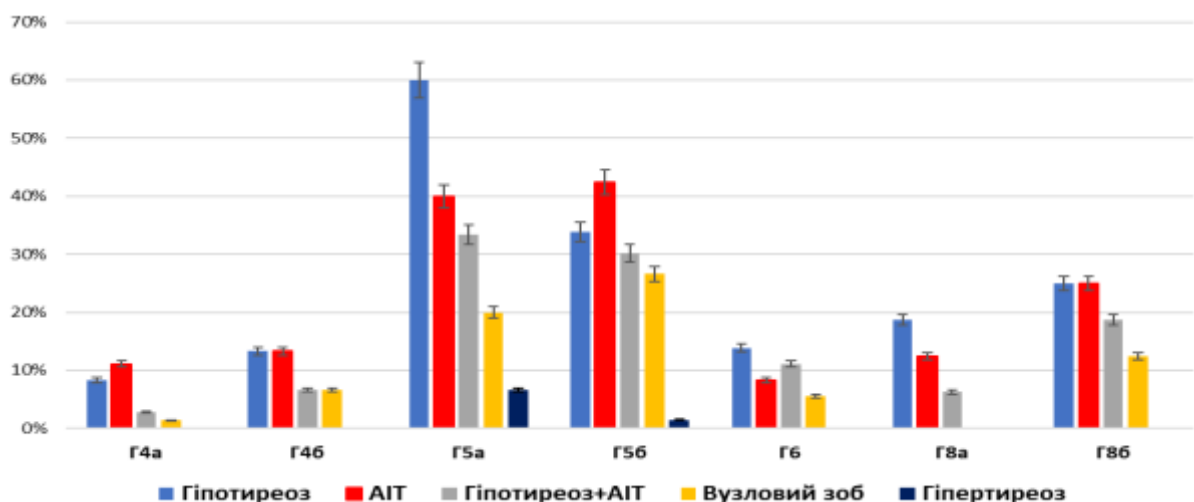


Рис. 4.3. Структура захворювань щитоподібної залози у жінок досліджуваних груп.

Серед жінок пременопаузального віку найбільші показники ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – $(2,68 \pm 0,30)$ мМО/мл і $(196,39 \pm 76,48)$ МО/мл, відповідно найменші рівні ТЗв $((2,62 \pm 0,15)$ нг/мл) і Т4в $((1,06 \pm 0,06)$ нг/дл). У групі постменопаузального віку також найбільші показники ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – $(2,23 \pm 0,09)$ мМО/мл і $(123,46 \pm 16,07)$ МО/мл, відповідно найменші рівні ТЗв $((2,38 \pm 0,04)$ нг/мл) і Т4в $((1,09 \pm 0,04)$ нг/дл) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Середні рівні показників тиреоїдної системи у жінок
досліджуваних підгруп, $M \pm SEM$**

Група	ТТГ, мМО/мл	АТПО, МО/мл	ТЗв, нг/мл	Т4в, нг/дл
Підгрупи з жінками віком до 50 років				
Г4а, VHSIL, n=72	$2,01 \pm 0,24$	$34,65 \pm 12,48$ 5,к1	$3,00 \pm 0,04$ 5,к1	$1,25 \pm 0,06$ 5
Г5а, dVIN, n=15	$2,68 \pm 0,30$ 8,к1	$196,39 \pm 76,48$ 4,к1	$2,62 \pm 0,15$ 4	$1,06 \pm 0,06$ 4, к1
Г8а, меланома <i>in situ</i> , n=16	$1,80 \pm 0,22$ ⁵	$73,17 \pm 51,72$	$2,94 \pm 0,10$ ⁴	$1,19 \pm 0,05$
КГ1, n=30	$1,95 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,05$	$2,83 \pm 0,10$	$1,34 \pm 0,06$
Підгрупи з жінками віком 50 років і старше				
Г4б, VHSIL, n=15	$2,01 \pm 0,24$	$37,95 \pm 27,23$ ⁵	$2,94 \pm 0,05$ ^{5,6}	$1,23 \pm 0,11$
Г5б, dVIN, n=139	$2,23 \pm 0,09$ 6,к2	$123,46 \pm 16,07$ 4,6,8,к2	$2,38 \pm 0,04$ 4,6,8,к2	$1,09 \pm 0,04$ 6,к2
Г6, VPD, n=36	$1,90 \pm 0,12$ 5,к2	$6,60 \pm 5,60$ 4,5	$2,49 \pm 0,06$ 4,5,8,к2	$1,22 \pm 0,04$ 5
Г8б, меланома <i>in situ</i> , n=16	$2,07 \pm 0,19$ ^{к2}	$0,93 \pm 0,09$ ^{5,к2}	$2,83 \pm 0,10$ ^{5,6}	$1,11 \pm 0,06$ ^{к2}
КГ2, n=30	$1,52 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,08$	$2,78 \pm 0,09$	$1,24 \pm 0,03$

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

Вірогідно перевищували аналогічні показники контролю серед жінок 50 років і старше рівні ТТГ у підгрупах з dVIN, VPD і меланомою *in situ*, АТПО –

у підгрупах з dVIN і меланомою *in situ*, були меншими за такі показники в контролі рівні Т3в у підгрупах з dVIN і VPD, Т4в – у підгрупах з dVIN і меланомою *in situ* (див. табл. 4.3).

За рівнем 25(OH)D досліджувані підгрупи пременопаузального та постменопаузального віку були однорідними. Середній рівень 25(OH)D у підгрупі Г5а ((22,44±2,33) нг/мл) статистично вірогідно був меншим за такий у групі КГ1 ((28,81±1,42) нг/мл) ($p<0,02$), у підгрупі Г5б ((21,40±0,66) нг/мл) був меншим за такий у групі КГ1 ((24,79±1,25) нг/мл) ($p<0,02$) (рис. 4.4).

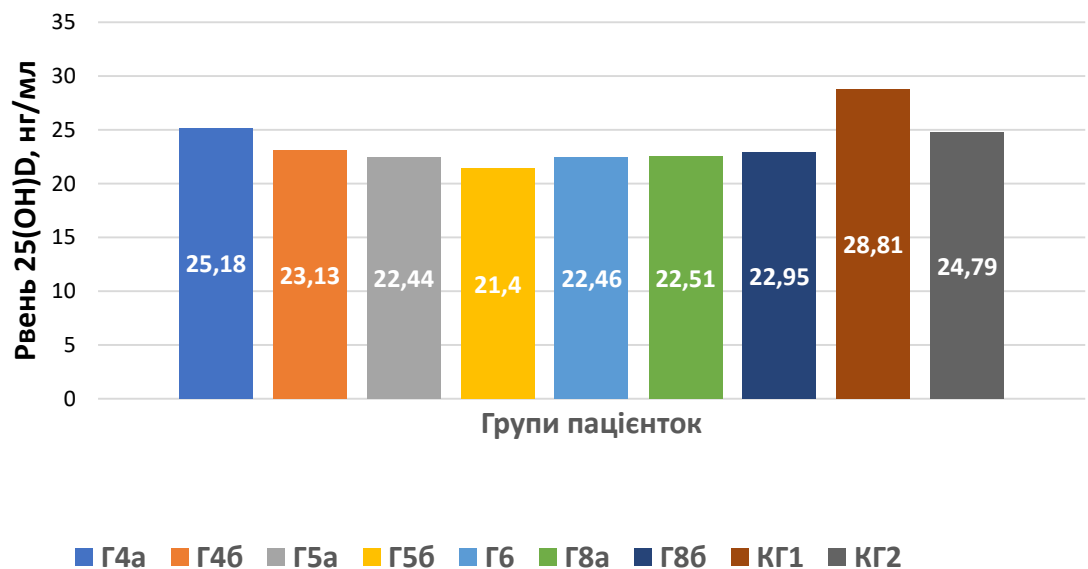


Рис. 4.4. Середні рівні 25(OH)D у осіб досліджуваних груп.

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що рівень інсуліну серед жінок пременопаузального віку був найбільшим у жінок з меланомою *in situ* ((14,33±1,55) мМО/мл), він перевищував такий жінок з VHSIL ((10,33±0,53) мМО/мл, $p<0,02$), з dVIN ((12,39±1,14) мМО/мл, $p>0,05$), групи КГ1 ((8,71±0,46) мМО/мл, $p<0,01$). Рівень інсуліну серед жінок постменопаузального віку був найбільшим у жінок з VPD ((14,90±1,02) мМО/мл), він перевищував такий жінок з VHSIL ((11,83±1,13) мМО/мл, $p<0,05$), з dVIN ((14,63±0,39) мМО/мл, $p>0,05$), осіб групи КГ2 ((8,49±0,34) мМО/мл, $p<0,01$). Середні рівні інсуліну у всіх підгрупах з передпухлинними

захворюваннями вульви перевищували аналогічні показники у відповідних групах контролю (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Середні рівні показників вуглеводного обміну у жінок
досліджуваних підгруп, $M \pm SEM$**

Група	Інсулін, мМО/мл	Глюкоза, ммоль/л	Індекс НОМА
Підгрупи з жінками віком до 50 років			
Г4а, VHSIL, n=72	10,33±0,53 ^{8,к1}	4,72±0,07 ⁵	2,18±0,12 ^{5,к1}
Г5а, dVIN, n=15	12,39±1,14 ^{к1}	5,15±0,12 ^{4,8,к1}	2,87±0,30 ^{4,к1}
Г8а, меланома <i>in situ</i> , n=16	14,33±1,55 ^{4,к1}	4,39±0,27 ⁵	2,74±0,32 ^{к1}
КГ1, n=30	8,41±0,46	4,85±0,10	1,81±0,08
Підгрупи з жінками віком 50 років і старше			
Г4б, VHSIL, n=15	11,83±1,13 ^{5,6,к2}	5,07±0,10 ⁶	2,65±0,25 ^{5,6,8,к2}
Г5б, dVIN, n=139	14,63±0,39 ^{4,к2}	5,00±0,05 ⁶	3,26±0,10 ^{4,к2}
Г6, VPD, n=36	14,90±1,02 ^{4,к2}	5,40±0,10 ^{4,5,к2}	3,60±0,27 ^{4,к2}
Г8б, меланома <i>in situ</i> , n=16	14,84±1,55 ^{к2}	5,24±0,16	3,44±0,37 ^{4,к2}
КГ2, n=30	8,29±0,34	4,93±0,09	1,78±0,06

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

Рівень глюкози був найбільшим серед жінок перменопаузального віку у групі з dVIN ((5,15±0,12) ммоль/л), а серед жінок постменопаузального віку – у групі з VPD ((5,40±0,10) ммоль/л). Відповідно індекс НОМА був найбільшим серед жінок перменопаузального віку у групі з dVIN (2,87±0,30), а серед жінок постменопаузального віку – у групі з VPD (3,60±0,27). Індекс НОМА серед осіб до 50 років статистично вірогідно перевищував аналогічний показник у групі КГ1 (1,81±0,08) у осіб з VHSIL ((2,18±0,12), $p < 0,01$), з dVIN ((2,87±0,30),

$p < 0,01$) і з меланомою *in situ* ($(2,74 \pm 0,32)$, $p < 0,02$), а серед осіб 50 років і старше перевищував аналогічний у групі КГ2 ($1,76 \pm 0,08$) серед пацієнток підгруп з VHSIL ($(2,65 \pm 0,25)$, $p < 0,01$), з dVIN ($(3,26 \pm 0,10)$, $p < 0,01$), з VPD ($(3,60 \pm 0,27)$, $p < 0,01$) і з меланомою *in situ* ($(3,44 \pm 0,37)$, $p < 0,01$) (див. табл. 4.4).

Таким чином, явища інсулінорезистентності спостерігали у підгрупі Г4а у 18 (25,00 %) осіб, у Г5а – у 8 (53,33 %), у Г8а – у 6 (37,50 %), тоді як у підгрупі Г4б у 7 (46,67 %) обстежених, Г5б – у 86 (61,87 %), Г6 – у 26 (72,22 %), Г8б – у 11 (68,75 %) (рис. 4.5).

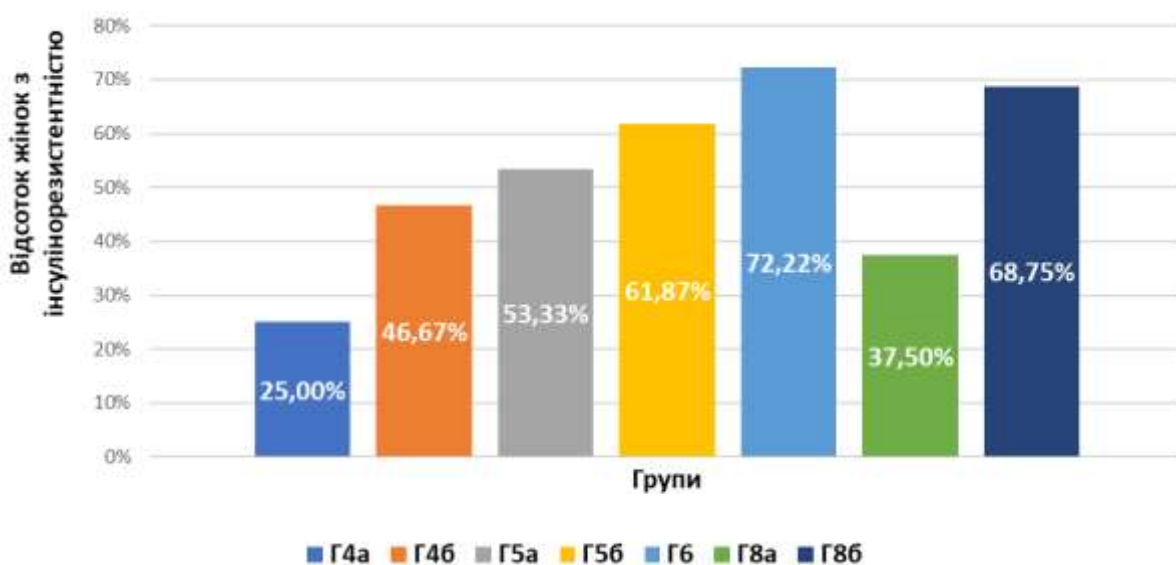


Рис. 4.5. Питома вага пацієнток у досліджуваних групах з інсулінорезистентністю.

Заклучення

У жінок з різними передпухлинними захворюваннями вульви віком до 50 років відсутня різниця між сироватковими рівнями ЛГ і ФСГ. Особи з dVIN характеризувалися найбільшим рівнем ПРЛ ($(24,44 \pm 1,55)$ нг/мл). Серед жінок віком 50 років і старше найбільші рівні ЛГ і ПРЛ спостерігаються у осіб з меланомою *in situ* – відповідно ($36,90 \pm 2,09$) мМО/мл, ($9,85 \pm 2,03$ нг/мл; рівень ФСГ та ПРЛ вищий, а коефіцієнт ЛГ/ФСГ нижчий, ніж в контролі при всіх передпухлинних захворюваннях вульви.

Не виявлено вірогідної статистичної різниці між базальними рівнями сироваткового Р4 і АМГ у підгрупах жінок молодше 50 років та 50 років і старше.

Серед осіб як у пременопаузі, так і в постменопаузі найвищі середні рівні Е2 реєструються у жінок з меланомою *in situ* ((104,61±10,22) пг/мл і (30,71±1,90) пг/мл), Тв та індексу Тв – у пацієнток з dVIN ((3,20±0,10) пг/мл і (1,58±0,05) пг/мл проти (8,25±0,24) % і (3,77±0,10) % відповідно). Особливостями тиреоїдного статусу є найбільші показники ТТГ і АТПО у осіб з dVIN як в пременопаузі ((2,68±0,30) мМО/мл і (196,39±76,48) МО/мл), так і в постменопаузі ((2,23±0,09) мМО/мл і (123,46±16,07) МО/мл). Середній рівень 25(ОН)D статистично вірогідно між жінками з різними передпухлинними захворюваннями вульви не відрізняється. Рівень інсуліну та індекс НОМА серед жінок пременопаузального віку найбільший у жінок з меланомою *in situ* ((14,33±1,55) мМО/мл), в постменопаузі – у осіб з VPD ((14,90±1,02) мМО/мл), індекс НОМА – відповідно з dVIN (2,87±0,30) і з VPD (3,60±0,27). Інсулінорезистентність найчастіше зустрічається в пременопаузі серед осіб з dVIN (53,33 %), а в постменопаузі – з VPD (72,22 %).

Матеріали розділу представлені у друкованій праці [334]:

1. 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>. [334]

РОЗДІЛ 5

СЕКСУАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТА ПОВЕДІНКА, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ

5.1. Сексуальна активність та поведінка

Вік початку статевого життя у пацієнок з VHSIL ($(17,43 \pm 0,22)$ роки), dVIN ($(17,06 \pm 0,14)$ роки), меланомою *in situ* ($(19,00 \pm 0,60)$ років), КГ1 ($(17,73 \pm 0,41)$ роки) і КГ2 ($(17,13 \pm 0,37)$ роки) статистично вірогідно між собою не відрізнялися. Вік початку статевого життя у жінок з VPD був вірогідно більшим порівняно з таким у групах Г4, Г5, Г8, КГ2 – $(21,00 \pm 0,47)$ років (рис. 5.1).

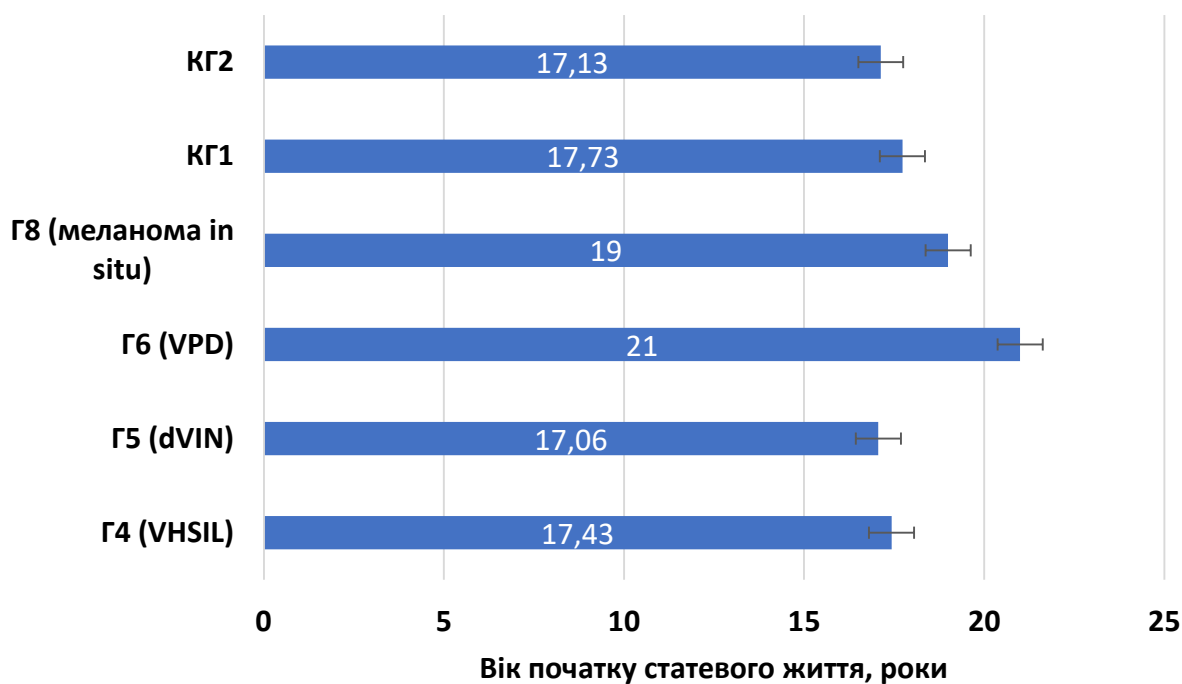


Рис. 5.1. Середній вік початку статевого життя у досліджуваних групах.

Середня кількість статевих партнерів у пацієнок з VHSIL ($6,10 \pm 0,26$) перевищувала таку у жінок з dVIN ($3,71 \pm 0,15$) у 1,64 раза ($p < 0,01$), з VPD

($2,56 \pm 0,70$) – у 2,38 раза ($p < 0,01$), з меланомою *in situ* ($3,80 \pm 0,62$) – у 1,61 раза ($p < 0,01$), КГ1 ($1,20 \pm 0,09$) – у 5,08 раза ($p < 0,01$) (рис. 5.2).

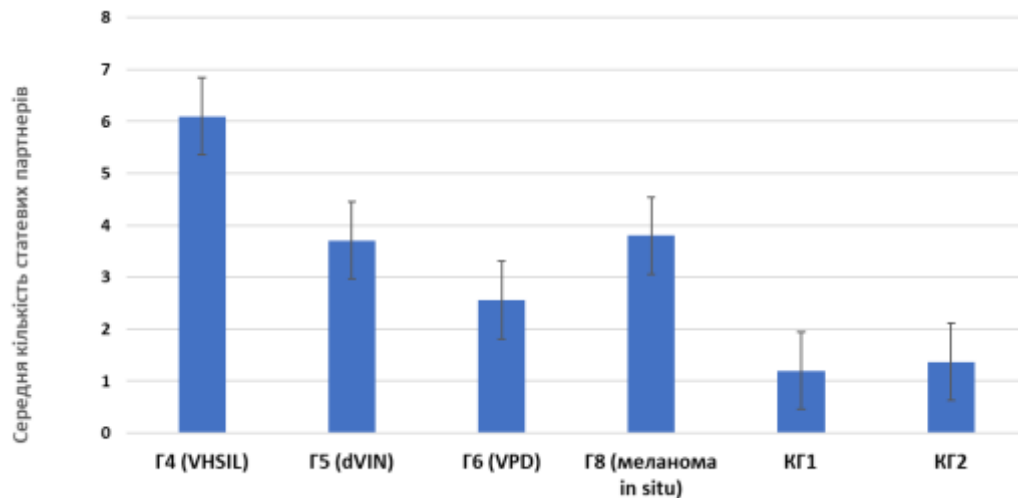


Рис. 5.2. Середня кількість статевих партнерів у досліджуваних групах.

Середня кількість статевих партнерів у пацієнток з dVIN була більшою, ніж у жінок з VPD у 1,45 раза ($p < 0,01$), КГ2 ($1,37 \pm 0,12$) 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 передпухлинними ураженнями вульви і контролю були гомогенними (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Сімейний стан жінок досліджуваних груп, n (%)

Група	Неодружена	Одружена/ цивільний шлюб/ стабільні відносини	Розлучена
Г4 (VHSIL), n=87	2(2,30) ^{5,6,8}	78 (89,66) ⁵	7 (8,05) ⁸
Г5 (dVIN), n=154	23 (14,94) ⁴	115 (74,68) ⁴	16 (10,39)
Г6 (VPD), n=9	4 (11,11) ⁴	32 (88,89) ⁸	0 (0,00) ⁸
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=8	4 (12,50) ⁴	20 (62,50) ^{6,к2}	8 (25,00) ^{4,6}
КГ1, n=30	0 (0,00)	26 (86,67)	4 (13,33)
КГ2, n=30	1 (3,33)	26 (86,67)	3 (10,00)

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

Як видно з рис. 5.3, жінки груп Г4, Г5, Г6, КГ1 найчастіше використовували ВМС, Г8 – перерваний статевий акт, КГ2 – бар’єрні методи.

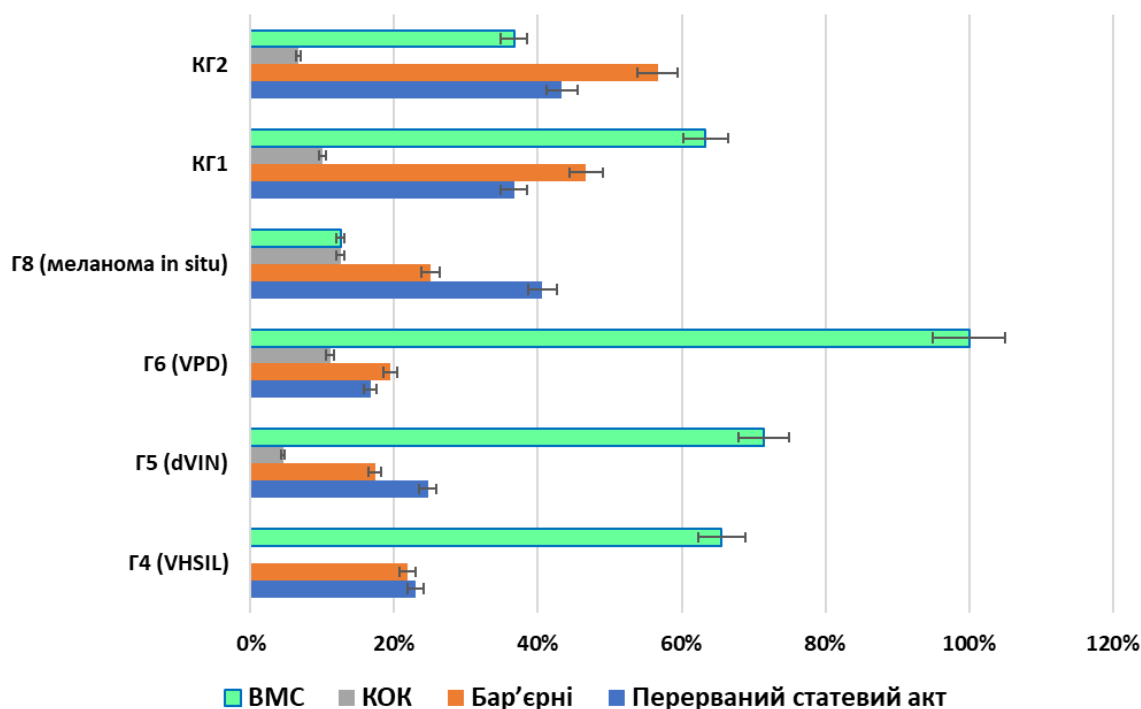


Рис. 5.3. Частота використання різних засобів контрацепції у досліджуваних групах.

Пацієнтки з VHSIL порівняно з жінками КГ1 рідше у 1,60 раза використовували перерваний статевий акт (20 (22,99 %) проти 11 (36,67 %), $p > 0,05$) і в 2,14 раза (19 (21,84 %) проти 14 (46,67 %), СШ 0,3193 [0,1325-0,7693]) – бар’єрні методи контрацепції.

Пацієнтки з dVIN порівняно з жінками КГ2 рідше у 1,76 раза застосовували перерваний статевий акт (38 (24,68 %) проти 13 (43,33 %), СШ 0,4284 [0,1906-0,9627]) і в 3,27 раза (27 (17,35 %) проти 17 (56,67) %, СШ 0,1626 [0,0707-0,3740]) – бар’єрні методи контрацепції, проте у 1,95 раза частіше використовували ВМС (110 (71,43 %) проти 11 (36,67 %), 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 7 (4,55%) випадків ($p < 0,04$).

Обстежені жінки з VPD з метою контрацепції порівняно з жінками КГ2 рідше використовували випадках перерваний статевий акту 2,60 рази (6 (16,67 %) проти 13 (43,33 %) (СШ 0,2615 [0,0840-0,8143]), бар'єрні методи у 2,92 рази (7 (19,44 %) проти 17 (56,67 %) (СШ 0,1846 [0,0616-0,5527]), не мали відмінностей за використанням КОК (4 (11,11 %) проти 2 (6,67 %), $p > 0,05$), частіше у 2,72 рази використовували ВМС (36 (100 %) проти 11 (36,67 %) ($p < 0,01$)).

Жінки з меланомою *in situ* порівняно з жінками групи КГ рідше використовували бір'єрні методи у 2,07 рази (8 (25,00 %) проти 31 (51,67 %), (СШ 0,3118 [0,1210-0,8038]) і ВМС у 4,17 рази (4 (12,50 %) проти 30 (50,00 %), (СШ 0,1429 [0,0446-0,4573])).

Особи з меланомою *in situ* за контрацептивною поведінкою мали статистично значимі відмінності з жінками з VHSIL за застосуванням КОК (4 (12,50 %) проти 0 (0,00 %), $p < 0,01$) і ВМС (4 (12,50 %) проти 57 (65,52 %), (СШ 0,0752 [0,0241-0,2344])); з пацієнтками з VPD – за використанням перерваного статевого акту (13 (40,63 %) проти 6 (16,67 %), (СШ 3,4211 [1,1105-10,5394]), ВМС (4 (12,50 %) проти 36 (100%) ($p < 0,01$) і з пацієнтками з dVIN за застосуванням ВМС – (4 (12,50 %) проти 110 (71,43 %), СШ 0,0571 [0,0189-0,1724])).

Активну сексуальну поведінку жінок з передпухлинними ураженнями вульви підтверджує наявність в анамнезі пологів, штучних абортів, викиднів. В основному досліджувані групи були однорідними за репродуктивними показниками. Статистично вірогідні відмінності спостерігали за питомою вагою жінок зі штучними абортами у групах з VHSIL і dVIN (43 (49,33 %) проти 43 (27,92 %), СШ 2,5227 [1,4580-4,3650]) (рис. 5.4).

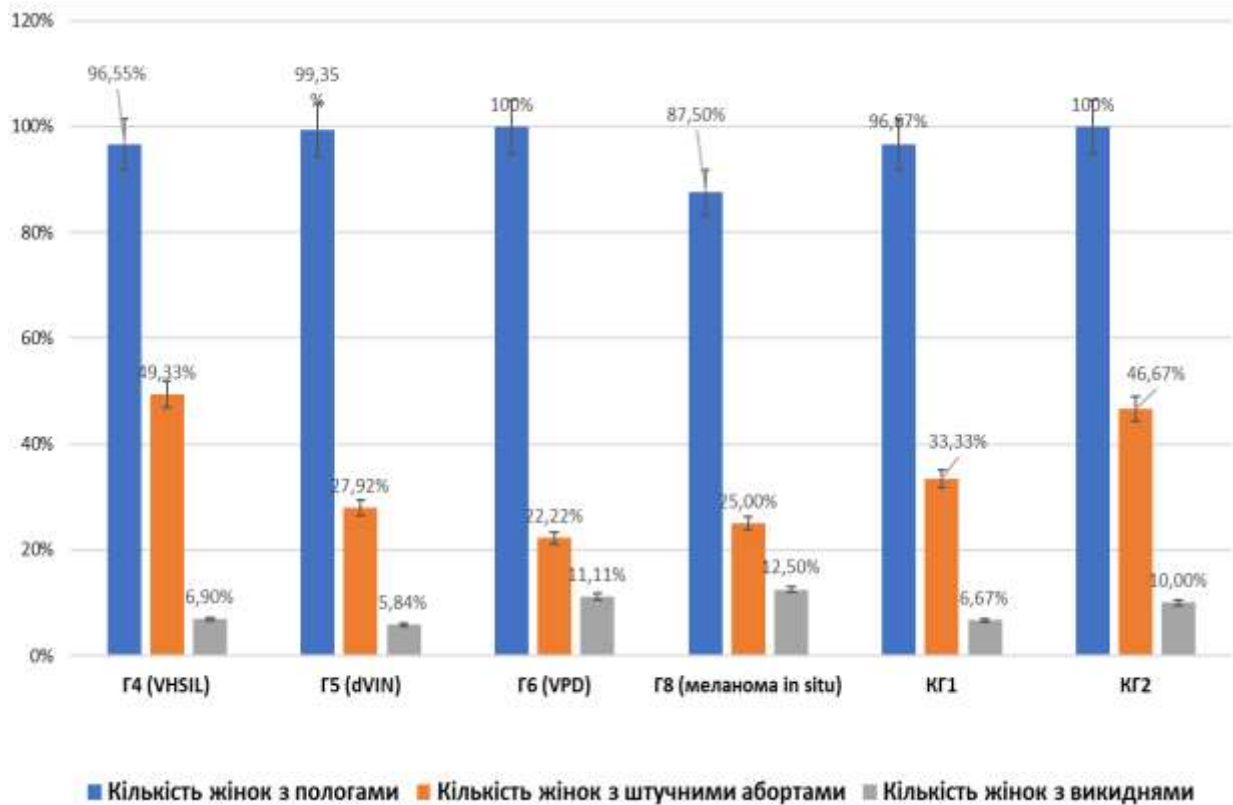


Рис. 5.4. Репродуктивні показники жінок досліджуваних груп (%).

При оцінці частоти статевої активності встановлено, що на момент анкетування не мали статевої активності 1 (1,15 %) жінок групи Г4, 45 (29,22 %) осіб групи Г5, 8 (22,22 %) – групи Г6 і 4 (12,50 %) – групи Г8. Усі жінки групи КГ1 свідчили за наявність статевих стосунків, тоді як 4 (13,33 %) пацієнтки групи КГ2 не мали статевих стосунків.

Частота відсутності статевої активності у жінок з VHSIL була менша за таку у групі з dVIN у 25,41 раза (1 (1,15 %) проти 45 (29,22 %), СШ 0,0282 [0,0038-0,2085]), у групі з VPD (8 (22,22 %)) у 19,32 раза (СШ 0,0407 [0,0049-0,3398]), з меланомою *in situ* (2 (12,50 %)) – у 10,87 раза (СШ 0,1744 [0,0153-1,9935]).

Частота статевої активності менше, ніж раз на тиждень, була найбільшою у групі з VPD – 28 (77,78 %) жінок (СШ₆₋₄ 14,4118 [5,5861-37,1814]; СШ₆₋₅ 2,6954 [1,1545-6,2929]; СШ₆₋₈ 5,8333 [2,0153-16,8849]; СШ_{6-К2} 6,0455 [2,0507-17,8219]); у групі з VHSIL таку активність відмічали у 17 (19,54 %) осіб (СШ₄₋₅ 0,1870 [0,1008-0,3471]; СШ₄₋₆ 0,18,70 [0,1008-0,3471]; СШ₄₋₈

0,4048 [0,1661-0,9862]; $p_{4-k1} > 0,05$); у групі з dVIN – у 87 (56,49 %) жінок (СШ₅₋₄ 5,3468 [2,8810-9,9229]; СШ₅₋₆ 0,3710 [0,1589-0,8662]; $p_{5-8} > 0,05$; СШ_{5-k2} 2,2429 [0,9997-5,0319]). Частота статевої активності менше, ніж раз на тиждень, у групі з меланомою *in situ* (12 (37,50 %)) статистично вірогідно не відрізнялася від інших досліджуваних груп (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частота статевої активності жінок з передпухлинними ураженнями вульви на момент обстеження за даними анкетування, n (%)

Характеристики	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
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,k1	87 (56,49) 4,k2	28 (77,78) 4,k2	12 (37,50) 4	1 (3,33)	11 (36,67)
Принаймні раз на тиждень	67 (77,01) 5,6,k1	19 (12,34) 4,6,8,k2	0 (0,00) 4,5,8,k2	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)

Примітка. ^{k1, k2, 4, 5, 6, 8} – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8 ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 5.2, принаймні раз на тиждень займалися сексом 67 (77,01 %) осіб з VHSIL (СШ₄₋₅ 23,8026 [11,9047-47,5919]; $p_{4-6} < 0,01$; СШ₄₋₈ 3,3500 [1,4259-7,8706]; СШ_{4-k1} 0,1155 [0,0148-0,9019]); 19 (12,34 %) жінок з dVIN ($p_{5-6} < 0,03$; СШ₅₋₈ 0,1407 [0,0606-0,3270]; СШ_{5-k2} 0,1608 [0,0678-0,3813]); жодна з жінок з VPD статевих стосунків принаймні раз на тиждень не мала ($p_{6-8} < 0,01$; $p_{6-k2} < 0,01$). Статеві стосунки принаймні раз на тиждень жінки з меланомою *in situ* (4 (50,00 %)) мали частіше порівняно з жінками з dVIN (19 (12,34 %)) (СШ 7,1053 [1,6389-30,8031]) і порівняно з пацієнтками з VPD (0

(0,00%) ($p_{8-6} < 0,01$). У групах КГ1 і КГ2 принаймні раз на тиждень займалися сексом відповідно 29 (96,67 %) і 14 (46,67 %) пацієнток.

За типом поточної сексуальної активності зареєстровані статистично значимі відмінності лише при вагінальному сексі та мастурбації (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Тип поточної сексуальної активності жінок з передпухлинними ураженнями вульви, n (%)

Тип поточної сексуальної активності *	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
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)

Примітки: 1. ^{к1, к2, 4, 5, 6, 8} – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8 ($p < 0,05$);
 2. * – типи не є взаємовиключними (учасники могли вказати більше, ніж один тип сексуальної активності).

Жінки з VHSIL займалися вагінальним сексом частіше, ніж жінки з dVIN у 1,49 раза (СШ 4,2692 [2,1840-8,3455]), ніж з VPD – у 1,53 раза (СШ 4,5538 [1,8833-11,0113]). Особи з dVIN і з VPD займалися вагінальним сексом рідше, ніж жінки з меланомою *in situ* відповідно у 1,53 раза (СШ₅₋₈ 0,1905 [0,0637-0,5695]) і у 1,57 раза (СШ₆₋₈ 0,1786 [0,0518-0,6151]). Порівняно з контролем вагінальним сексом у групі Г4 займалися рідше у 1,18 раза – 74 (85,06 %) проти 30 (100 %) ($p < 0,02$), у групі Г5 у 1,40 раза – 88 (57,14 %) проти

24 (80,00 %) (СШ 0,3333 [0,1289-0,8618]), у групі Г6 у 1,44 раза – (20 (55,56 %) проти 24 (80,00 %) (СШ 0,3333 [0,1289-0,8618]).

Мастурбацією займалися 27 (31,03 %) осіб групи Г4, 39 (25,32 %) – групи Г5, 4 (12,50 %) – групи Г6, 8 (26,67 %) – групи КГ1 і 5 (16,67 %) – групи КГ2, тоді як жодна жінка групи Г5 не вказала на цей тип поточної сексуальної активності ($p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,04$, $p_{5-6}<0,01$, $p_{6-8}<0,03$, $p_{6-к2}<0,01$).

Виявлені статистично вірогідні відмінності за якістю поточної сексуальної активності. Ніколи або рідко були задоволені поточною сексуальною активністю на даний час 19 (21,84 %) осіб групи Г4 (СШ₄₋₅ 0,3826 [0,2098-0,6977]; СШ₄₋₆ 0,0349 [0,0110-0,1111]; СШ₄₋₈ 0,2794 [0,1183-0,6600]; СШ_{4-к1} 8,1029 [1,0355-63,4082]); 65 (42,21 %) жінок групи Г5 (СШ₅₋₆ 0,0913 [0,0308-0,2709]; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 6,5730 [1,9118-22,5993]); 32 (88,89 %) пацієнтки групи Г6 (СШ₆₋₈ 8,0000 [2,2937-27,9021]); СШ_{6-к2} 72,0000 [14,7980-350,3165]); 16 (50,00 %) пацієнток групи Г8 (СШ_{8-кГ} 14,0000 [4,0983-47,8252]); 1 (3,33 %) жінка групи КГ1 і 3 (10,00 %) особи групи КГ2 (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Якість поточної сексуальної активності жінок з передпухлинними ураженнями вульви на момент обстеження за даними анкетування, n (%)

Характеристики	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
Ніколи або 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 або загалом дуже 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)

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

Іноді або загалом були дуже задоволені якістю поточної сексуальної активності на даний час 65 (74,71 %) жінок з VHSIL (СШ₄₋₅ 2,3362 [1,3097-4,1670]; $p_{4-6}<0,01$; СШ₄₋₈ 2,9545 [1,2692-6,8777], $p_{4-8}<0,02$; СШ_{4-к1} 0,2110 [0,0464-0,9590]); 86 (55,84 %) жінок з dVIN ($p_{5-6}<0,01$; $p_{5-8}>0,05$; $p_{5-к2}>0,05$); жодна з осіб з VPD ($p_{6-8}<0,01$; $p_{6-к2}<0,01$); 16 (50,00 %) пацієнток з меланомою *in situ* ($p_{8-к2}>0,05$); 28 (93,33 %) осіб у групі КГ1 і 22 (73,33 %) у групі КГ2.

За частотою оргазму у жінок з передпухлинними ураженнями вульви виявлені відмінності між групами за категорією ніколи/нечасто (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Частота оргазму у жінок з передпухлинними ураженнями вульви на момент обстеження за даними анкетування, n (%)

Характеристики	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
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	8 (25,00) к1	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 ($p<0,05$).

Ніколи не відчували або нечасто відчували оргазм 19 (21,84 %) осіб групи Г4 (СШ₄₋₅ 0,4499 [0,2460-0,8227]; СШ₄₋₆ 0,2235 [0,0974-0,5132]; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); 59 (38,31 %) жінок групи Г5 ($p_{5-6}>0,05$; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 4,0368 [1,3415-12,1478]); 20 (55,56 %) пацієнток групи Г6 (СШ₆₋₈ 8,0000 [2,2937-

27,9021]; СШ_{6-к2} 72,0000 [14,7980-350,3165], $p_{6-к2}<0,01$); 8 (25,00 %) пацієнток групи Г8 ($p_{8-к2}>0,05$); 2 (6,67 %) – групи КГ1 і 4 (13,33 %) особи групи КГ2.

Завжди відчували оргазм 42 (48,28 %) осіб групи Г4 ($p_{4-5}>0,05$; СШ₄₋₆ 5,1692 [1,7044-15,6777]; $p_{4-8}<0,01$; СШ_{4-к1} 0,2769 [0,1158-0,6623]); 43 (27,92 %) особи групи Г5 (СШ₅₋₆ 3,0991 [1,0342-9,2865]; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 0,4427 [0,1991-0,9844]); 4 (11,11 %) пацієнтки групи Г6 ($p_{6-8}>0,05$; СШ_{6-к2} 0,1429 [0,0404-0,5051]); жодна пацієнтка групи Г8 ($p_{8-кГ}<0,01$); 21 (70,00 %) жінка групи КГ1 і 14 (46,67 %) особи групи КГ2 (див. табл. 5.5).

На незацікавленість у сексі вказували 18 (20,69 %) жінок з VHSIL (СШ₄₋₅ 0,5269 [0,2840-0,9773]; $p_{4-6}>0,05$; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); 51 (33,12 %) особа з dVIN ($p_{5-6}>0,05$; СШ₅₋₈ 3,4660 [1,1536-10,4136]; СШ_{5-к2} 0,4427 [0,1991-0,9844]); 12 (33,33 %) пацієнток з VPD ($p_{6-8}>0,05$; $p_{6-к2}>0,05$); 4 (12,50 %) хворих на меланому *in situ* ($p_{8-кГ}<0,01$); 2 (6,67 %) жінки групи КГ1 і 6 (20,00 %) осіб групи КГ2 (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Інтерес до сексу жінок з передпухлинними ураженнями вульви на момент обстеження за даними анкетування, n (%)

Характеристики*	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
Незацікавлена	18 (20,69) 5	51 (33,12) 4,8	12 (33,33) 8	4 (12,50) 5,6	2 (6,67)	6 (20,00)
Ставлюсь нейтрально	25 (28,74)	43 (27,82)	8 (22,22)	12 (37,50)	4 (13,33)	5 (16,67)
Зацікавлена	38 (43,68) к1	57 (37,01) к2	16 (44,44)	16 (50,00)	22 (73,33)	18 (60,00)
Не вказано	2 (2,30)	3 (1,95)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (6,67)	1 (3,33)

- Примітки:** 1. к1, к2, 4, 5, 6, 8 – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8 ($p<0,05$);
 2. * – шкала від 1 (без відсотків) до 5 (високий відсоток): зацікавлена (4-5), нейтральна (3) або незацікавлена (1-2).

За нейтральним ставленням до сексу та зацікавленістю до сексу групи з передпухлинними захворюваннями вульви не мали вірогідних відмінностей.

Більшість обстежених жінок вважали для себе вагінальну сексуальну активність важливою. Найбільш часто оцінювали для себе вагінальну сексуальну активність як важливу функцію, очікувано, жінки групи з VHSIL – 61 (70,11 %) проти 78 (50,65 %) осіб у групі з dVIN (СШ₄₋₅ 2,2860 [1,3094-3,9910]) і 16 (44,44 %) осіб у групі з VPD (СШ₄₋₆ 2,9327 [1,3154-6,5387]) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Важливість вагінальної сексуальної активності жінок з передпухлинними ураженнями вульви на момент обстеження за даними анкетування, n (%)

Характеристики*	Групи					
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	КГ1, n=30	КГ2, n=30
Неважливо	10 (11,49) ^{5,6,8}	40 (25,97) ⁴	12 (33,33) ⁴	8 (25,00)	2 (6,67)	6 (20,00)
Ставлюсь нейтрально	13 (14,94)	33 (21,94)	8 (22,22)	8 (25,00)	3 (10,00)	8 (26,67)
Важливо	61 (70,11) ^{5,6}	78 (50,65) ⁴	16 (44,44) ⁴	16 (50,00)	24 (80,00)	17 (56,67)
Не вказано	2 (2,30)	3 (1,95)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (3,33)	1 (3,33)

Примітки: 1. ^{к1, к2, 4, 5, 6, 8} – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8 ($p < 0,05$);

2. * – шкала від 1 (неважливо) до 5 (дуже важливо): важливо (4–5), нейтрально (3) або неважливо (1–2).

На момент дослідження вважали сексуальну активність неважливим компонентом життя 10 (11,49 %) осіб з VHSIL (СШ₄₋₅ 0,3701 [0,1747-0,7842]; СШ₄₋₆ 0,2597 [0,0998-0,6758]; $p_{4-8} > 0,05$; $p_{4-к1} > 0,05$); 40 (25,97 %) пацієнток з dVIN ($p_{5-6} > 0,05$; $p_{5-8} > 0,05$; $p_{5-к2} > 0,05$); 12 (33,33 %) хворих на VPD ($p_{6-8} > 0,05$;

$p_{6-к2}>0,05$); 8 (25,00 %) пацієнток з меланомою *in situ* ($p_{8-кГ}>0,05$); лише 2 (6,67 %) особи групи КГ1 і 6 (20,00 %) жінок групи КГ2

Заключення

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 dVIN, найменша частота занять вагінальним сексом, якість поточної сексуальної активності і наявність оргазму – у жінок при VPD. Встановлена вірогідно вища зацікавленість вагінальним сексом у жінок з VHSIL порівняно з жінками з dVIN (СШ 2,2860 [1,3094-3,9910], $p<0,01$) і з VPD (СШ 2,9327 [1,3154-6,5387], $p<0,01$) і найнижче ставлення як до неважливої функції також у хворих на VHSIL порівняно з жінками з dVIN (СШ 0,3701 [0,1747-0,7842], $p<0,01$) і з VPD (СШ 0,2597 [0,0998-0,6758], $p<0,01$).

4.2. Оцінка якості життя

При оцінці якості життя пацієнток з передпухлинними утвореннями вульви порівнювали їх показники з загальною контрольною групою КГ у зв'язку з тим, що до проведення лікування за шкалою опитувальника SF-36 зареєстровано статистично вірогідне зниження усіх показників за шкалою опитувальника SF-36: фізичного функціонування (відбиває ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т.д.)) – у групі Г4 з VHSIL у 1,40 раза ($p<0,01$), у Г5 з dVIN – у 1,41 ($p<0,01$), у Г6 з VPD – у 1,47 ($p<0,01$), у Г8 з меланомою *in situ* – у 1,40 раза ($p<0,01$); рольового фізичного функціонування (вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності)) – відповідно у 1,43 раза ($p<0,01$), у 1,46

($p < 0,01$), у 1,51 ($p < 0,01$) і у 1,35 ($p < 0,01$); інтенсивності болю (вплив інтенсивності болю на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом) – у 1,17 ($p < 0,01$), у 1,15 ($p < 0,01$), у 1,27 ($p < 0,01$) і у Г8 з меланомою *in situ* не відрізнялось від контрольних показників; загального здоров'я (оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив після лікування) – у 1,44 рази ($p < 0,01$), у 1,40 ($p < 0,01$), у 1,27 ($p < 0,01$), у 1,31 ($p < 0,01$); життєздатності (відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесилення) – у 1,49 рази ($p < 0,01$), у 1,58 ($p < 0,01$), у 1,80 ($p < 0,01$), у 1,83 ($p < 0,01$); соціального функціонування (соціальне функціонування, визначається ступенем, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування)) – у 1,36 рази ($p < 0,01$), у 1,44 ($p < 0,01$), у 1,50 ($p < 0,01$), у 1,34 ($p < 0,01$); рольового емоційного функціонування (вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання і т.д.) – у 1,69 рази ($p < 0,01$), у 1,69 ($p < 0,01$), у 1,62 ($p < 0,01$), у 1,68 ($p < 0,01$); психологічного здоров'я (самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій)) – у 1,40 рази ($p < 0,01$), у 1,39 ($p < 0,01$), у 1,47 ($p < 0,01$) і у 1,48 ($p < 0,01$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Оцінка якості життя жінок досліджуваних груп за шкалою
опитувальника SF-36 перед проведенням лікування, $M \pm SEM$, у балах**

Показник	Групи				
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланомою <i>in situ</i>), n=32	КГ, n=60
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Фізичне функціонування	67,52± 1,54 ^к	66,85± 1,04 ^к	64,33± 1,78 ^к	67,38± 1,82 ^к	94,25± 0,74

Продовження табл. 5.8

Показник	Групи				
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (мела- нома <i>in situ</i>), n=32	КГ, n=60
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Фізичне функціонування	67,52± 1,54 ^к	66,85± 1,04 ^к	64,33± 1,78 ^к	67,38± 1,82 ^к	94,25± 0,74
Рольове фізичне функціонування	62,49± 1,15 ^к	61,32± 1,05 ^к	59,33± 1,81 ^к	66,38± 1,89 ^к	89,58± 2,17
Інтенсивність болю	75,22± 2,59 ^к	77,03± 1,98 ^к	69,56± 4,00 ^к	90,13± 3,54	88,27± 1,73
Загальне здоров'я	61,11± 1,52 ^к	63,03± 1,22 ^к	69,44± 3,21 ^к	67,13± 2,92 ^к	88,07± 0,78
Життєздатність	50,64± 2,12 ^к	47,58± 1,58 ^к	41,89± 3,28 ^к	41,13± 2,05 ^к	75,25± 1,53
Соціальне функціонування	64,16± 1,85 ^к	60,38± 1,43 ^к	57,83± 3,30 ^к	65,13± 1,86 ^к	87,03± 2,04
Рольове емоційне функціонування	52,28± 2,05 ^к	52,43± 1,52 ^к	54,52± 3,56 ^к	52,75± 1,28 ^к	88,43± 2,34
Психологічне здоров'я	58,39± 1,73 ^к	58,68± 1,23 ^к	55,56± 2,31 ^к	55,00± 2,85 ^к	81,47± 0,78

Примітка. ^{к, 4, 5, 6, 8} – статистично значима різниця з показниками груп КГ, Г4, Г5, Г6, Г8 ($p < 0,05$). *Заключення*

Характерною рисою якості життя хворих на передпухлинні ураження вульви за шкалою опитувальника SF-36 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 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), інтенсивності болю ((77,01±1,33) проти (88,27±1,73) бала). Статистично вірогідних відмінностей між показниками

якості життя між різними нозологічними одиницями передпухлинних уражень вульви не зареєстровано.

Матеріали розділу викладені у друкованих працях [332, 333]:

1. 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>. [335]
2. 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>. [336]

РОЗДІЛ 6

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ЦИТОЛОГІЧНОГО ТА ОПТИЧНИХ (ВУЛЬВОСКОПІЧНОГО, ДЕРМОСКОПІЧНОГО) МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ УРАЖЕННЯХ ВУЛЬВИ

6.1. Цитологічне обстеження

Спектр уражень вульви варіює від інфекційних і доброякісних дерматологічних захворювань до передраку вульви та інвазивного раку. Не завжди можливо розрізнити ураження вульви на основі макроскопічного огляду, скарг пацієнтки. Взяття біопсії є стандартною процедурою для встановлення правильного діагнозу у пацієнтів із підозрілими на передпухлинні ураження зміни вульви.

Вважається, що цитологічний метод дослідження є менш надійним для діагностики уражень вульви, ніж для інтраепітеліальних неоплазій шийки матки та піхви. Наявність товстого кератинового шару, який покриває епітелій вульви, і неоптимальна клітинність у мазках з вульви може пояснити помилковий цитологічний діагноз.

6.1.1. Ретроспективне дослідження ефективності різних методик цитологічного дослідження передпухлинних та пухлинних уражень вульви

Це ретроспективне дослідження було проведено, щоб з'ясувати, які методи цитологічного дослідження найбільш оптимально можна використовувати для виявлення передпухлинних та пухлинних уражень вульви.

Ретроспективно співставлені результати цитологічного та гістологічного дослідження біоптатів вульви від 235 пацієнток з клінічною підозрою на передпухлинні та пухлинні ураження вульви.

Цитологічне дослідження вульви було проведено одним із чотирьох методів забору матеріалу: прямий мазок-відбиток, прямий мазок-відбиток з попередньою обробкою вульви фізіологічним розчином, рідинна цитологія, прямий мазок-відбиток з попереднім зішкрібом перед взяттям мазку-відбитку (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Співставлення результатів різних методик забору матеріалу для цитологічного дослідження в порівнянні з результатами гістологічного дослідження біоптатів вульви, n (%)

Метод забору матеріалу для цитологічного дослідження	Цитологічне або патогістологічне заключення	Кількість позитивних. цитологічних висновків	Кількість позитивних гістологічних висновків
Прямий мазок-відбиток, n=98	VSCC	5 (5,10)*	14 (14,29)
	Плоскоепітеліальні лусочки	93 (94,90)	-
	Кератоз клітин плоского епітелію	-	84 (85,71)
Прямий мазок-відбиток з попереднім нанесенням фізіологічного розчину, n=91	VSCC	4 (4,40)*	13 (14,29)
	Плоскоепітеліальні лусочки	87 (95,60)	-
	Кератоз клітин плоского епітелію	-	78 (85,71)
Рідинна цитологія, n=41	VSCC	3 (7,32)	8 (19,51)
	Плоскоепітеліальні лусочки	38 (92,68)	-
	Кератоз клітин плоского епітелію	-	33 (80,49)
Прямий мазок-відбиток з попереднім зішкрібом перед взяттям мазку-відбитку, n=5	Атрофія	5 (100)	-

Примітка. * – статистично вірогідна різниця між методами дослідження ($p < 0,05$).

Прямий мазок-відбиток був зроблений 98 жінкам. При взятті цитологічного дослідження даним методом, цитологічний висновок VSCC було отримано у 5 (5,10 %) осіб з 98. З них, у 3 жінок візуалізована ерозована поверхня в області вульви та у 2 жінок мало місце екзофітне розростання.

Як видно з рис. 4.1, при VSCC при цитологічному досліджуванні клітини були розміщені переважно ізольовано, розміри їх варіюювали від дуже великих до дрібних. Форма епітеліоцитів була округлою, багатогранною. Досить часто зустрічалися довгі, веретеноподібні, вузькі з витягнутим ядром клітини (по типу дискератоцитів), рідше можна було зустріти клітини у вигляді «булави», «ключки». Ядра, зазвичай, розміщувалися ексцентрично в найширшій частині. Візуалізувався грубоглибчатий або грубозернистий хроматин, нерівномірно розподілений. Ядерця відмічалися рідко. Основною ознакою цього типу раку є зроговіння цитоплазми. Вона була щільною, блискучою, непрозорою. Зроговіння в різних клітинах було виражене по різному (рис. 6.1).

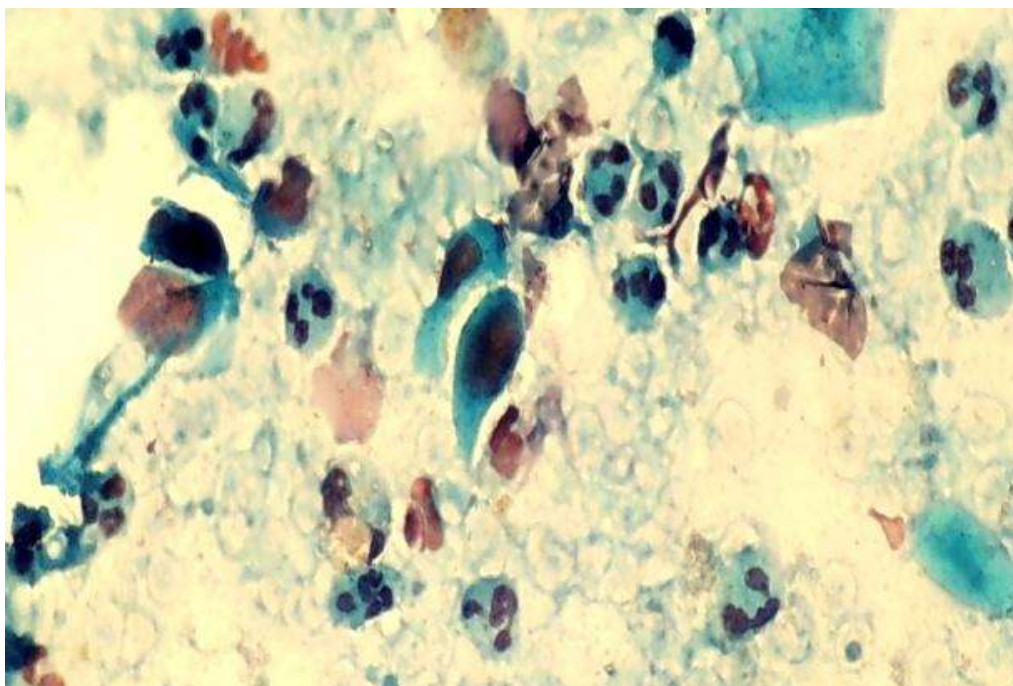


Рис. 6.1. Цитограма мазка-відбитка з ураження вульви, яке відповідає ділянці екзофітного VSCC із ознаками зроговіння. Забарвлення за Паппенгеймом, зб. $\times 40$.

Наводимо декілька варіантів мікроскопічного цитологічного опису мазків-відбитків при VSCC: клітини з атипією різного розміру і форми, цитоплазма щільна, ядра в частині клітин гіперхромні; наявні атипові булавовидні клітини з гіперхромними великими ядрами, цитоплазма витягнута в одному з полюсів, зроговіла; клітини з атипією витягнутої форми, наявні дрібні клітини з гіперхромними ядрами, щільною цитоплазмою з ознаками атипії.

У решті прямих мазків-відбитків від 93 (94,90 %) жінок з 98, отримали такий цитологічний висновок: на тлі кокобацилярної флори та ключових клітин визначаються клітини плоского епітелію та скупчення плоскоепітеліальних лусочок, що може відповідати наявності лейкоплакії. При гістологічному дослідженні біоптатів вульви від 9 (9,68 %) з 93 жінок, де вульвоскопічно ураження мало вигляд грубої лейкоплакії й цитологічний висновок – плоскоепітеліальні лусочки, було додатково встановлено діагноз «плоскоклітинний рак».

Усього цитологічний діагноз VSCC за допомогою прямого мазка-відбитку був встановлений у 5 (5,10 %) випадків проти 14 (14,29 %) випадків при гістологічному дослідженні біоптатів вульви (СШ 0,3226 [0,1114-0,9338], $p < 0,04$).

Прямий мазок-відбиток з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину проведено 91 жінці. Аналогічно першій групі, чутливість методики дослідження була високою при наявності ерозованих поверхонь та екзофітних уражень. Цитологічний висновок VSCC було отримано у 4 (4,40 %) пацієнок з 91. При гістологічному дослідженні було виявлено VSCC у 13 жінок (14,29 %) (СШ 0,2759 [0,0863-0,8814], $p < 0,03$). З них, у 5 жінок при вульвоскопії була візуалізована груба лейкоплакія вульви, скупчення плоскоепітеліальних лусочок, паракератоцити та зроговіння цитоплазми (рис. 6.2). У 4 (4,40 %) пацієнок виник лізис клітин, матеріал був втрачений.

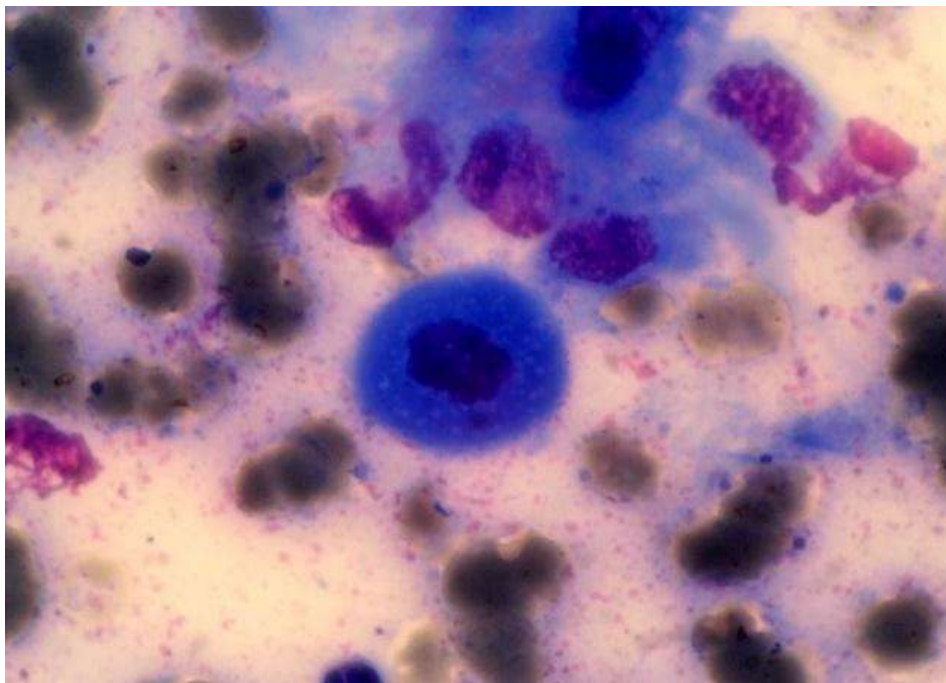


Рис. 6.2. Цитограма прямого мазка-відбитку з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину відповідає кератозу клітин плоского епітелію. Забарвлення за Паппенгеймом, зб. $\times 40$.

Рідинна цитологія за допомогою Cervical-brush type D була проведена 41 жінці. VSCC цитологічно був виявлений лише у 3 (7,32 %) пацієток з 41 у вигляді поодиноких без'ядерних плоскоклітинних лусочок (рис. 6.3А; 6.3Б), на противагу гістологічному дослідженню, при якому у 8 (19,51 %) жінок було верифіковано VSCC (СШ 0,3257 [0,0798-1,3292], $p > 0,05$).

Варто також зазначити, із отриманих даних 3 пацієток з VSCC у однієї жінки вульвоскопічно була відмічена груба лейкоплакія з тріщинами, у другій жінки – дефект слизової у вигляді виразки, у третьій – екзофітне ураження клітора з підвищеною кровоточивістю.

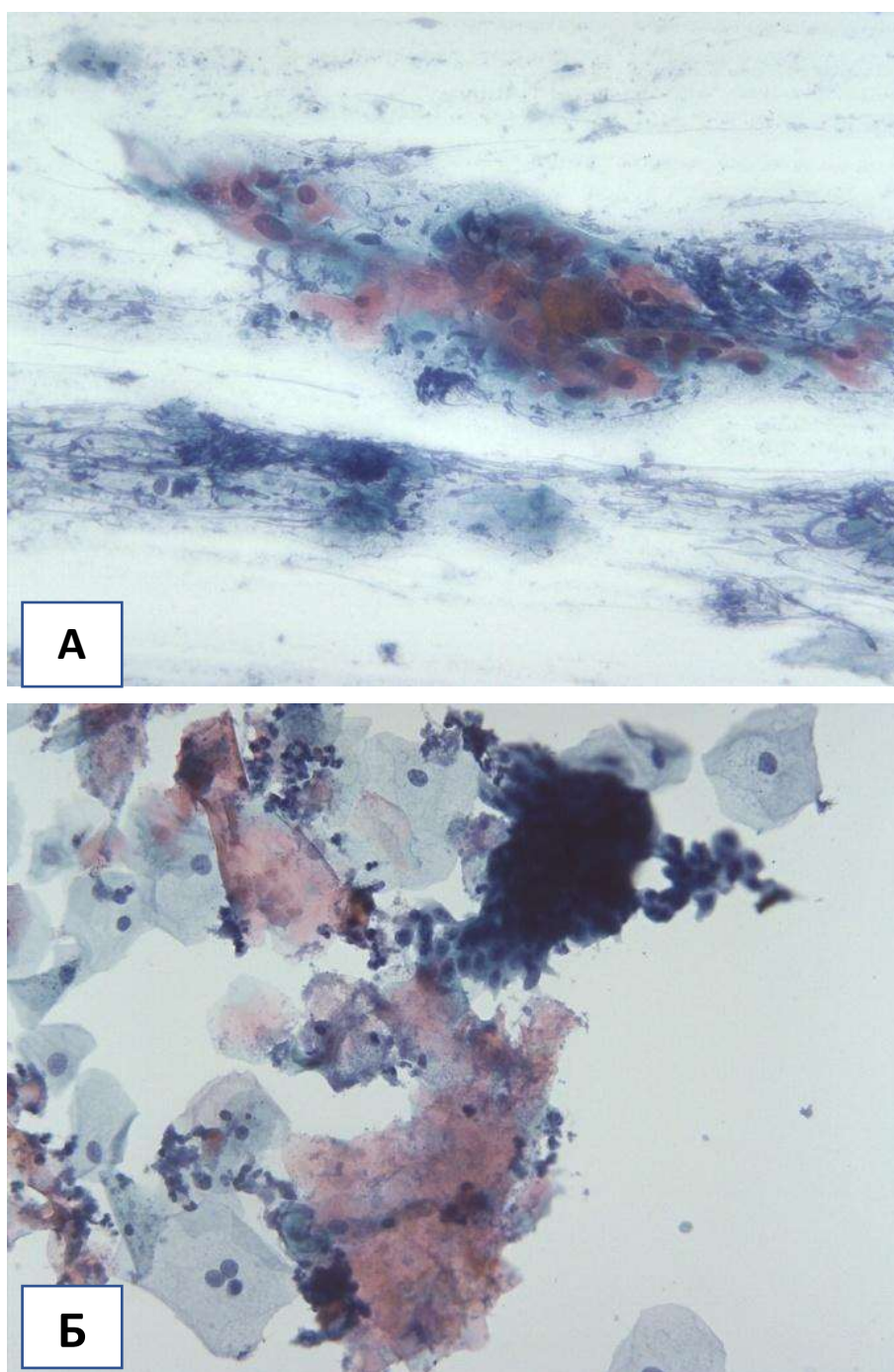


Рис. 6.3. Рідинна цитологія зіскрібків з уражень вульви: А – цитограма відповідає ділянці VSCC із ознаками зроговіння; Б – цитограма відповідає гіперкератозу при VHSIL. Забарвлення по Папаніколау, зб. $\times 40$.

Крім того, зіскріб з ураження вульви перед взяттям мазку-відбитку було проведено 5 (2,13 %) пацієнткам з 235. У всіх 5 жінок даної групи при цитологічному дослідженні мазка-відбитку після попереднього зіскрібу

ураження вульви було отримано висновок: атрофія, візуалізація невеликих пластів з без'ядерних лусочок плоского епітелію, клітини плоского епітелію поверхневого шару (рис. 6.4).

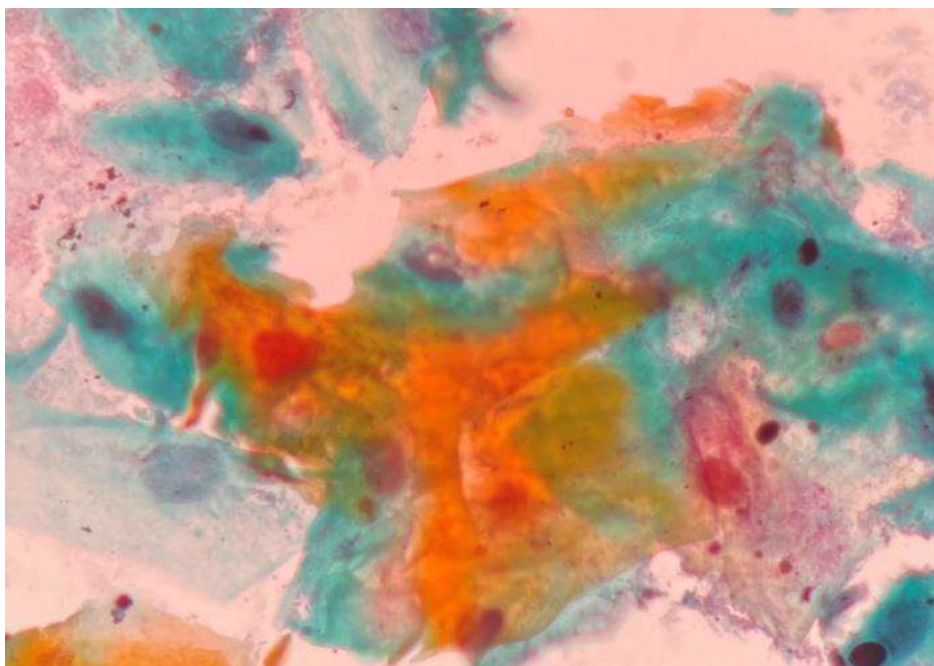


Рис. 6.4. Цитограма мазку-відбитку після попереднього зішкрібу ураження вульви відповідає пластам з без'ядерними лусочками плоского епітелію, клітинам плоского епітелію поверхневого шару у пацієнтки з dVIN і VSCC, прихованими в товщі гіперкератозу. Забарвлення по Папаніколау, зб. $\times 40$.

У 3 (60,00 %) пацієнток з 5 осіб, у яких перед взяттям мазку-відбитку був проведений зішкріб з ураження вульви, відбулося провокування дерматозів, таких як червоний плоский лишай, які проявилися у вигляді плоскої, дискретно розташованої фіолетової папули з полігональними краями, що розповсюдилась на внутрішню поверхню стегон, живіт, сідниці та спину впродовж 7-10 днів після проведення забору матеріалу для дослідження. З цієї причини, забір цитологічного матеріалу цією методикою був припинений.

Таким чином, підсумовуючи отримані результати за гістологічним заключенням, у 35 (14,89 %) пацієнток був виявлений VSCC та гіперкератоз у решти 200 (85,11 %) пацієнток. За результатами цитологічного дослідження,

VSCC був виявлений у 12 (5,11 %) пацієток, атрофія – у 5 (2,13 %) жінок та плоскоепітеліальні лусочки – у решти 218 (92,77 %) осіб (рис. 6.5).

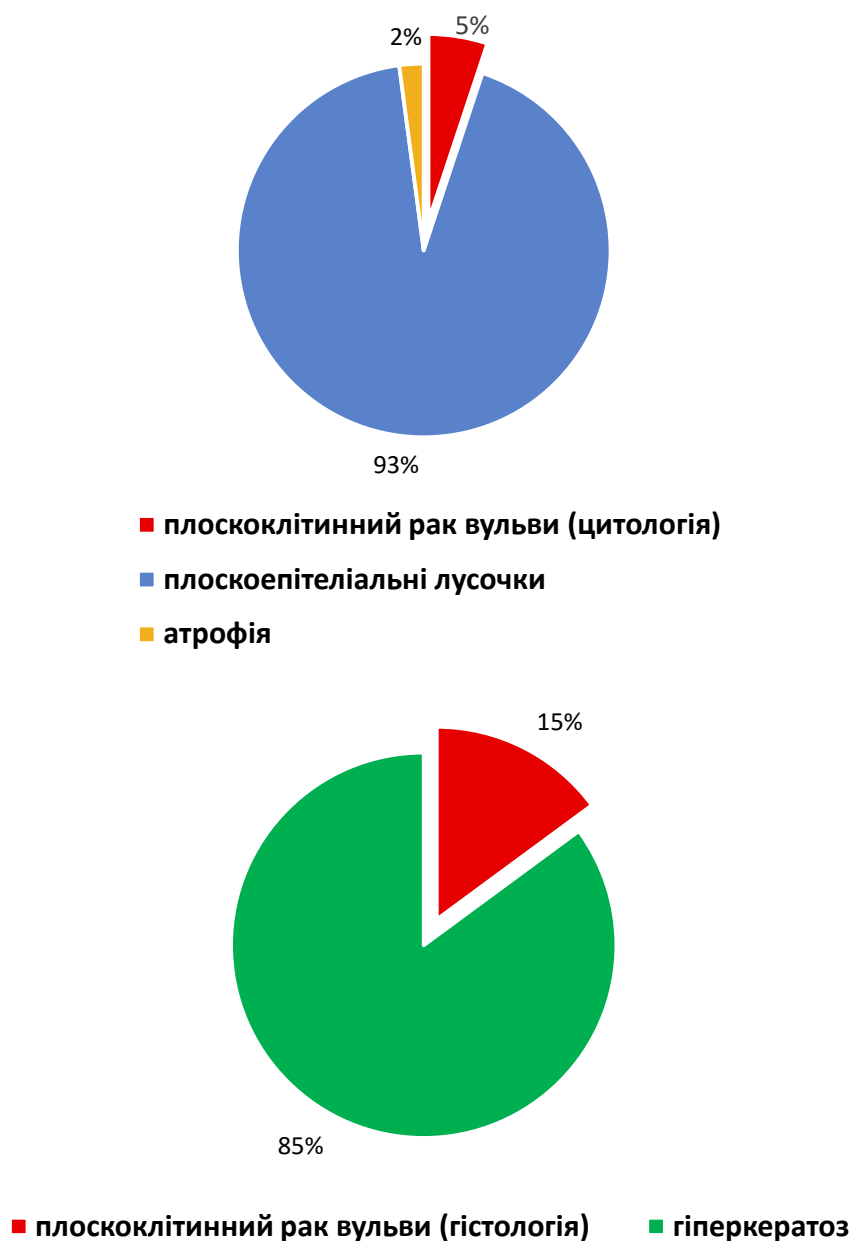


Рис. 6.5. Загальне порівняння цитологічного (А) та гістологічного (Б) висновків при використанні різних методик забору матеріалу для цитологічного дослідження.

Проведене дослідження показало, що виконання попереднього цитологічного дослідження навіть при VSCC не було завжди інформативним.

На рис. 6.6 представлені вульвоскопічні фото випадків VSCC, при яких був отриманий негативний цитологічний результат, на рис. 6.7 – випадків VSCC, при яких був отриманий позитивний цитологічний результат.



Рис. 6.6. Вульвоскопія при випадках VSCC, які не були підтверджені цитологічно.



Рис. 6.7. Вульвоскопія при випадках VSCC, які були підтверджені цитологічно.

Негативні результати виявлення VSCC цитологічним методом, як правило, були пов'язані з відсутністю патологічних клітин в одержуваному матеріалі для цитологічного дослідження.

Проведене дослідження показало, що найбільшу чутливість серед методик забору матеріалу для цитологічного дослідження VSCC мав метод рідинної цитології (рис. 6.8).

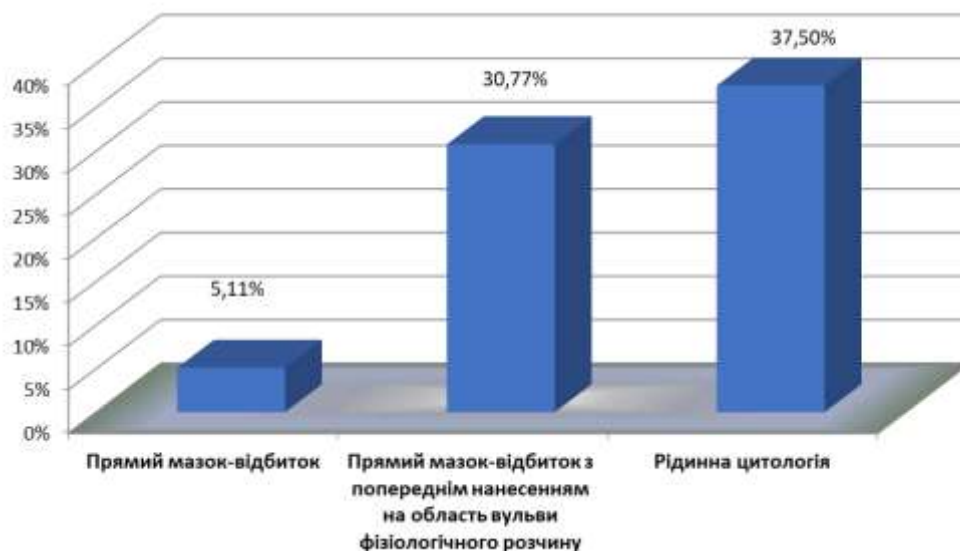


Рис. 6.8. Порівняння чутливості різних методик забору цитологічного матеріалу для діагностики VSCC.

У цьому дослідженні було проаналізовано застосування різних методик забору для цитологічного дослідження в порівнянні з гістологічним заключенням у пацієнок з підозрою на пухлинні ураження вульви. Взяття біопсії є стандартною процедурою для постановки правильного діагнозу у пацієнтів з підозрілими на пухлинні ураженнями вульви. Використання менш інвазивного діагностичного інструменту для забору матеріалу та визначення того, чи потрібна біопсія, може покращити комфорт пацієнта, особливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями вульви, які можуть вимагати послідовних біопсій.

Найбільш чутливою при постановці діагнозу VSCC при різних методиках забору матеріалу для цитологічного дослідження була рідинна цитологія. Гістологічне дослідження виявило більший відсоток хворих на VSCC, ніж цитологічне. Отримання швидкого та точного діагнозу у жінок з підозрою на VSCC зазвичай призводить до пробних чи повторних біопсій. Хоча гістологія і залишається важливою, оскільки в даний час вона є золотим стандартом, особливо для первинної діагностики LS та VIN, наші результати вказують на те, що цитологія, отримана за допомогою проведених методик

забору цитологічного матеріалу, також можлива. У цьому дослідженні обмеженнями діагностування VSCC було те, що деякі мазки не мали достатньої кількості клітин для інтерпретації, а також те, що у 36 (15,3%) пацієток матеріал був втрачений через лізис клітин.

Заключення

Найбільш чутливою при постановці діагнозу VSCC при різних методиках забору матеріалу для цитологічного дослідження була рідинна цитологія. Чутливість цитологічних методів дослідження є високою при заборі матеріалу з ерозованих поверхонь та екзофітних уражень.

Цитологічні методи досліджень є малоінформативними для виявлення VIN та раку вульви, які лежать в товщі гіперкератозу. Фізіологічний розчин сприяє лізису клітин, після чого мазок стає малоклітинним, але зішкріб вульви скальпелем провокує дерматози.

При будь-яких видимих патологічних змінах епітелію вульви, а особливо тих, які не піддаються місцевому лікуванню, необхідно проводити біопсію із подальшим гістологічним дослідженням.

За результатами гістологічного заключення біоптатів вульви у 35/235 пацієток з підозрою на VSCC був виявлений VSCC, тоді як за результатами цитологічного дослідження VSCC був встановлений у 12/235 (СІШ 0,3075 [0,1553-0,6087], $p < 0,01$) пацієток, тобто загальна чутливість різних методик цитологічного дослідження при діагностиці VSCC склала 5,11 %.

Чутливість методики цитологічного дослідження прямих мазків-відбитків вульви для виявлення VSCC склала 5,11 %, методики цитологічного дослідження прямих мазків-відбитків з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину – відповідно 30,77%, методики рідинної цитології – 37,50 %. Внаслідок провокування дерматозів при мазку-відбитку після попереднього зішкрібу ураження вульви у 60 % хворих на передпухлинні та пухлинні ураження вульви дослідження інформативності цієї методики було припинено.

6.1.2. Застосування рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви

Було набрано 156 жінок з клінічно вираженими ураженнями, підозрілими на LS, на VHSIL (підняті, добре обмежені та асиметричні екзофітні ураження, які варіюювали 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).

Підозрювали VHSIL у тих випадках, коли візуалізували очевидні дискеріотичні клітини та клітинні групи, підвищене співвідношення ядро/цитоплазма, нерегулярний грубий хроматин, неправильну ядерну мембрану, наявність койлоцитів (рис. 6.9).

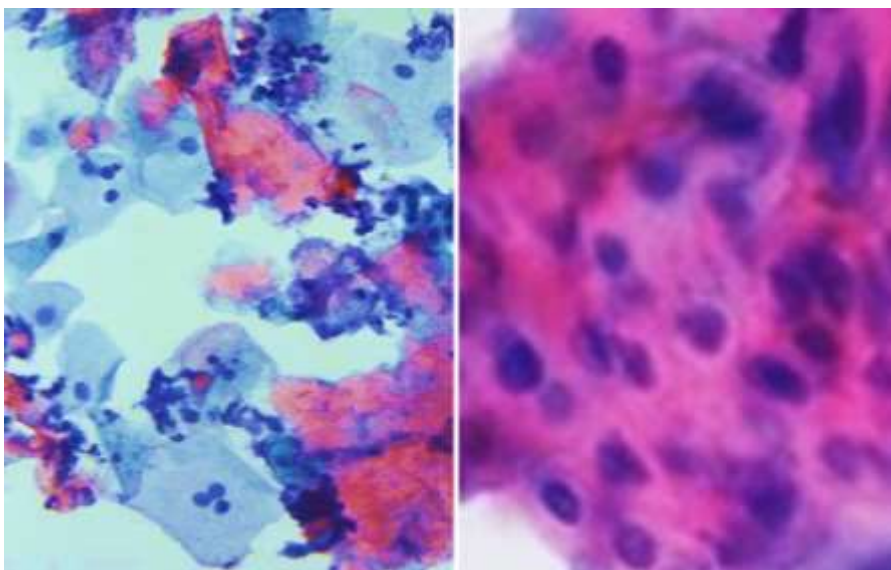


Рис. 6.9. Цитологічні дані відповідають VHSIL: дискератотичні клітини та клітинні групи з підвищеним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нерегулярним грубим хроматином і неправильними ядерними мембранами. Забарвлення за Папаніколау, зб. $\times 40$.

За dVIN думали тоді, коли спостерігали великі атипові клітини, часто ізольовані; ексцентричні ядра та великою кількістю неороговілої цитоплазми, виражені ядерця, відсутність койлоцитів (рис. 6.10).

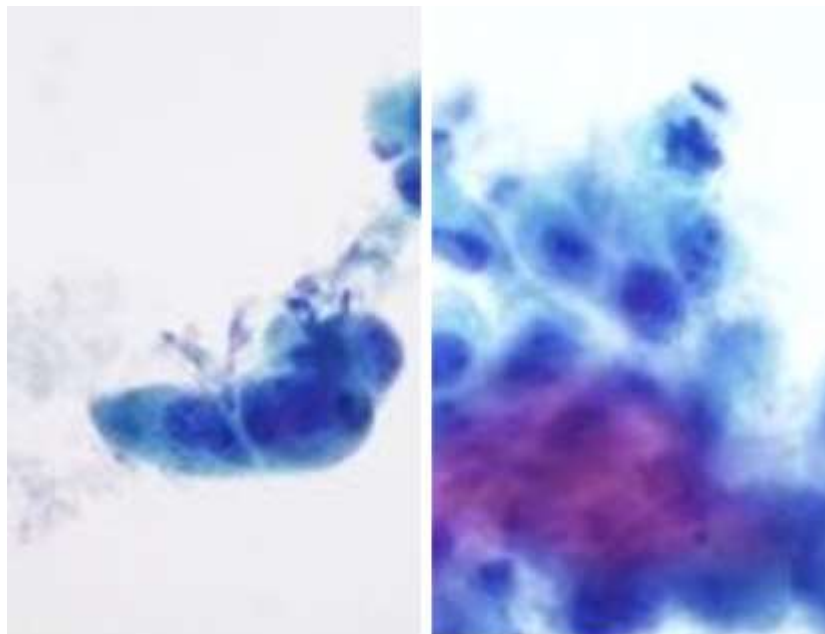


Рис. 6.10. Цитологічні дані відповідають dVIN: наявність великих атипових клітин з ексцентричними ядрами з помітними ядерцями та відносно великою кількістю цитоплазми. Забарвлення за Папаніколау, зб. $\times 40$.

Якщо були присутні лише кілька атипових клітин або якщо клітини демонстрували лише незначні аберації, мазки класифікували як «невизначені».

Не було зроблено жодних спроб спеціально діагностувати інвазивний склерозуючим лишай, оскільки його неможливо надійно відрізнити від попередників уражень dVIN та VHSIL на матеріалі рідинної цитології.

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. 6.2).

Таблиця 6.2

Співставлення результатів цитологічного та гістологічного дослідження при застосуванні рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних та пухлинних уражень вульви

Цитологічне заключення	Гістологічне закінчення					
	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 передпухлинне або пухлинне ураження	0	0	2	14	6	22
Недостатня клітинність	2	4	0	14	14	34
Усього	44	32	14	42	24	156

З цитологічно діагностованих 38 випадків VHSIL при достатній клітинності цитологічного матеріалу гістологічне закінчення VHSIL було у 18 (47,37 %), dVIN – у 0 (0,00 %), VSCC – у 16 (42,11 %), LS – у 2 (5,26 %), нормальна шкіра – у 2 (5,26 %). З гістологічно діагностованих 32 випадків VHSIL цитологічне закінчення було представлене як VHSIL у 18 (56,25 %) випадках, dVIN – у 0 (0,00 %), невизначений цитологічний мазок – у 10 (31,25

%), підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження – у 0 (0,00 %), оцінено як мазок з недостатньою клітинністю у 4 (12,50 %) осіб.

З цитологічно діагностованих 34 випадків dVIN при достатній клітинності цитологічного матеріалу гістологічне заключення dVIN було підтверджено у 10 (29,41 %) випадках, VHSIL – у 0 (0,00 %), VSCC – у 24 (70,59 %), LS – у 0 (0,00 %), нормальна шкіра – 0 (0,00 %). З гістологічно підтверджених 14 випадків dVIN цитологічне заключення було представлене як dVIN у 10 (71,43 %) випадках, VHSIL – у 0 (0,00 %), невизначений цитологічний мазок – у 2 (14,29 %), підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження – у 2 (14,29 %), як мазок з недостатньою клітинністю – у 0 (0,00 %) осіб. Клітинність 2 хибнонегативних мазків при dVIN, класифікованих як підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження, була неоптимальною, й в них були присутні переважно без'ядерні плоскі клітини.

У загальній кількості 16 із 84 (19,05 %) передпухлинних або пухлинних уражень, підтверджених біопсією, цитологічний мазок з достатньою клітинністю був класифікований як невизначений або підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження.

Результати цитологічного дослідження у 38 випадках із решти 122 мазків з достатньою клітинністю були підтверджені гістологічним дослідженням біоптату вульви як LS (n=28/38; 73,68 %) або як зразок нормальної шкіри (n=10/38; 26,32 %). У 20 з цих 38 випадків (52,63%) відповідний цитологічний мазок був класифікований як підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження, а гістологічно були діагностовані LS (n=14; 70,00 %) і нормальна шкіра (n=6; 30,00 %).

14/122 (11,48 %) мазків були класифіковані як невизначені, з яких 12 були гістологічно діагностовані як LS (85,71 %) і 2 (14,29 %) – як нормальна шкіра.

Цитологічним мазкам (n=34; 21,79 %) з недостатньою клітинністю у 2 (5,88 %) випадках відповідав гістологічний діагноз VSCC, у 4 (11,76 %) – VHSIL, у 14 (41,18 %) – LS, у 14 (41,18 %) – нормальна шкіра.

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) (СШ 0,7200 [0,1787-2,9011], $p>0,05$) (рис. 6.11).

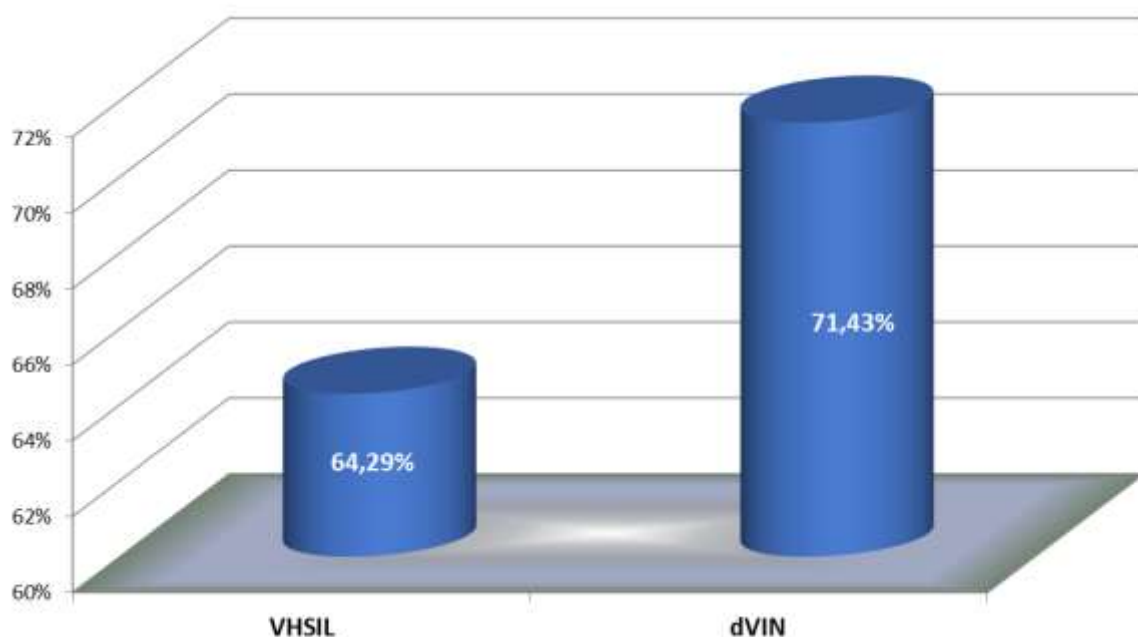


Рис. 6.11. Порівняльна чутливість цитологічного дослідження при отриманні субоптимальних або достатніх клітинних мазків при застосуванні методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених VHSIL та dVIN.

Заключення

Застосування методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви може використовуватися як інструмент сортування для визначення необхідності біопсії, може покращити комфорт пацієнта, особливо у пацієнтів, які можуть вимагати послідовних повторних біопсій. Чутливість вказаної методики статистично вірогідно не відрізняється при VHSIL і dVIN – 64,29 % (18/28 проти 71,43 % (10/14) (СШ 0,7200 [0,1787-2,9011], $p>0,05$).

6.2. Вульвоскопія та дермоскопія

Наступним етапом даної роботи був ретроспективний аналіз ефективності використання методів вульвоскопічного та дермоскопічного дослідження 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 485 осіб: 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), так як це доброякісне захворювання дуже часто супроводжує передпухлинні захворювання вульви, 20 осіб з поверхневою інвазивною меланомою (група Г9) і 26 обстежених з VSCC (група Г10)). Розподіл на групи був проведений ретроспективно, після отримання результатів гістологічного дослідження. Пацієнткам проводилась вульвоскопія та дермоскопія. Проведено співставлення фотодокументації з результатами гістологічного дослідження.

LS (n=130) у групі Г3 у 45 (34,62 %) випадках був представлений атрофічним варіантом перебігу, у 69 (53,08 %) – склерозуючим, у 16 (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. При поширенні процесу вогнища білуватого ущільнення шкіри визначалися на передній і задній спайці, малих статевих губах, в перианальній ділянці, рідше вогнища переходили на шкіру зовнішньої поверхні великих статевих губ і сідниці. Міг реєструватися нормальний судинний малюнок вульви представлений мережею тонких капілярів, що рівномірно гілкуються, іноді в поле зору потрапляли вени, що йшли упоперек великих статевих губ. При

атрофії або запаленні епідермісу судини ставали помітнішими, а при гіперкератозі та гіпертрофії епідермісу – судини могли не проглядатися. Змінений епідерміс був менш прозорий, були характерні такі зміни, як пунктація, наявність патологічно розгалужених атипових судин, збільшення відстані між капілярами, поява аваскулярних ділянок. Після обробки вульви розчином оцтової кислоти патологічний епітелій при LS забарвлювався в білий колір. Проте біле забарвлення могло мати місце за наявності інфекційного процесу або травми.

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 доброякісною патологією, 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. Інколи спостерігали розетки – чотири яскраво-білі крапки або кульки, згруповані як чотирилисник конюшини. Білі лялечкоподібні структури були присутні у пізніх ураженнях і виглядали як блискучі, яскраво-білі, паралельні, ортогональні або неупорядковані лінійні смуги. 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 пунктація (рис. 6.12А і 6.12Б).

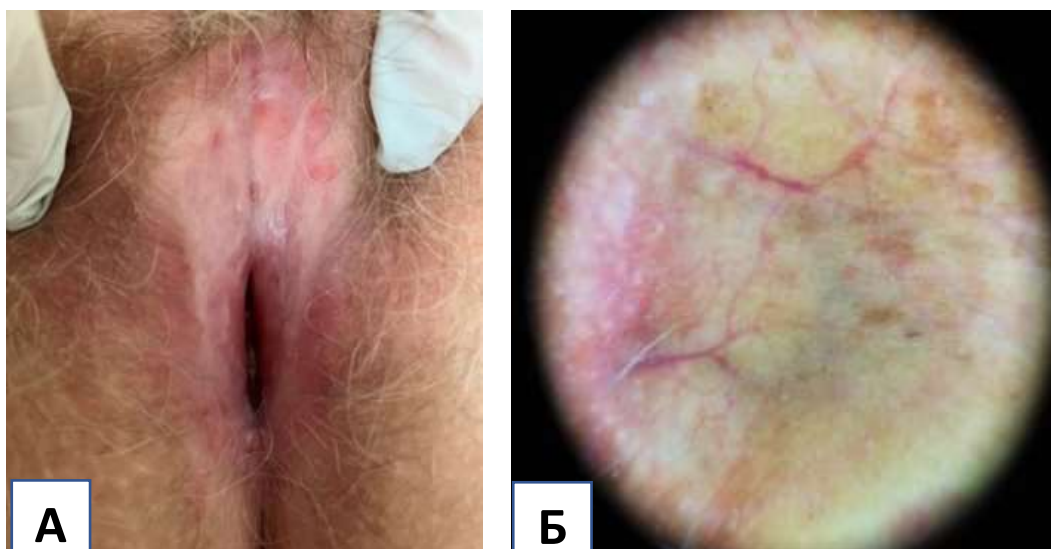


Рис. 6.12. LS: вульвоскопія (А); дермоскопія – візуалізуються горизонтальні деревовидні судини (Б).

VHSIL у 87 пацієток був представлений варіабельною вульвоскопічною та дермоскопічною картиною (рис. 6.13).



Рис. 6.13. Вульвоскопія при VHSIL: різні зони вульви, залучені у патологічний процес.

В процес могли залучатися різні третини вульви, різні анатомічні структури, ураження були мультифокальними, мультицентричними,

варіабельними за елементами, формою та кольором, непігментованими та пігментованими.

У жінок з VHSIL спостерігали такі супутні ураження, як CIN та або VAIN у 23 (26,44 %) осіб, LS – у 7 (8,05 %), плоскоклітинну гіперплазію – у 8 (9,20 %), інші дерматози – у 5 (5,75 %).

Для поліпшення візуалізації змін слизової оболонки, викликаних ВПЛ, використовували тест з розведеною оцтовою кислотою. На вогнища ураження наносили 5%-вий, а у пацієнтів з вираженим больовим синдромом – 3%-вий розчин оцтової кислоти з часом експозиції 5 хв. При цьому уражена тканина набувала білого кольору (оцтовобілі ділянки) (рис. 6.14).

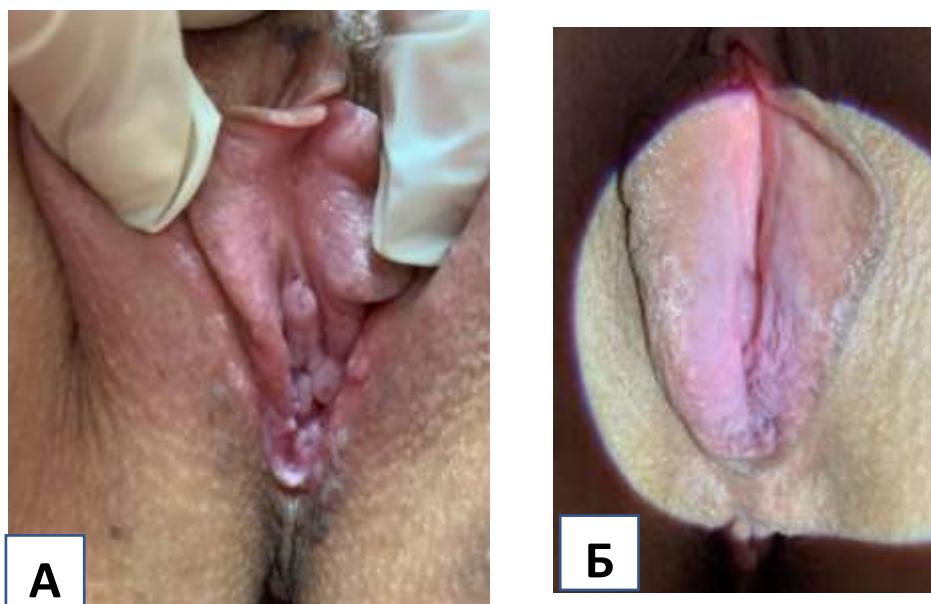


Рис. 6.14. VHSIL: проста вульвоскопія (А), розширена вульвоскопія з оцтовою кислотою (Б).

Враховували, що поява оцтовобілого забарвлення можлива в області присінка піхви, в тому числі при папіломатозі присінка піхви, а також при запальних змінах вульви будь-якої природи або при травмі.

Характерними ознаками VHSIL при вульвоскопії були папули та бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпігментація, множинні ділянки оцтовобілого епітелію, що виступають над поверхнею. У ряді випадків

візуалізувалася атипія судин, для якої було характерним горизонтальне зростання судин та груба нерівномірна пунктація та/або мозаїка. Вульвоскопія дозволяла встановити межі ураження, виявити вогнища, що не визначалися неозброєним оком.

Також пацієнткам з VHSIL проводився тест Колінза. На вогнища уражень наносили 1%-вий розчин толуїдинового синього (час експозиції 3-5 хв), а потім освітлювали розведеною 2-3%-вою оцтовою кислотою (рис. 6.15).

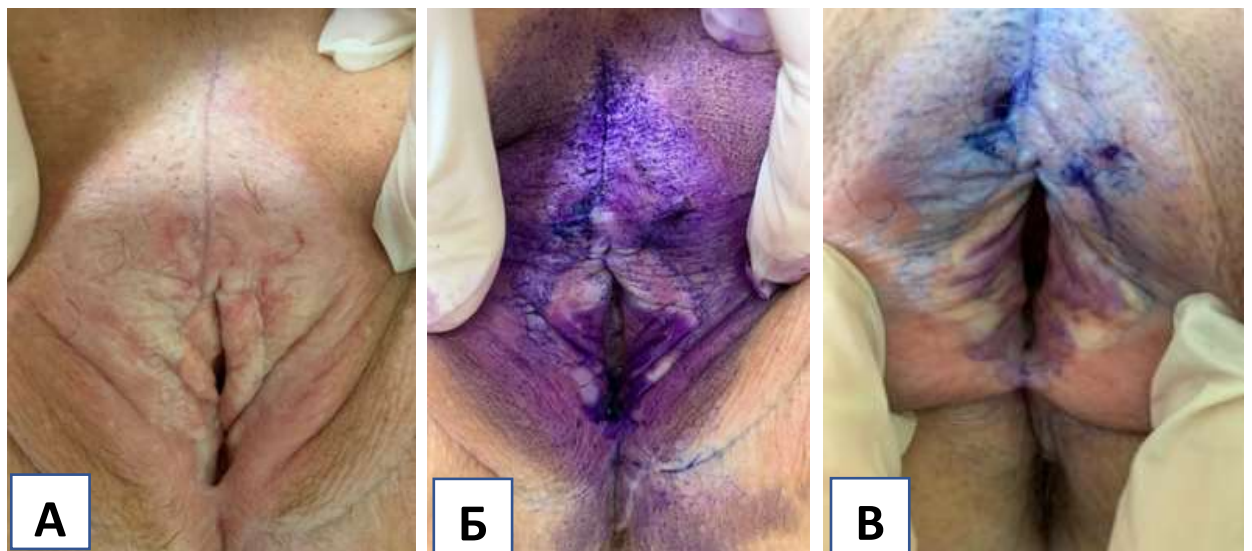


Рис. 6.15. Розширена вульвоскопія при VHSIL. Проба Колінза: А – вульва до нанесення 1%-вого розчину тулоїдинового синього; Б – вульва після нанесення 1%-вого розчину тулоїдинового синього; В – вульва після проведення освітлення 3%-вою оцтовою кислотою.

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 атипового епітелію, але й для часткового пошкодження цілісності епітелію, а також паракератозу.

Виявити ряд патологічних змін дозволяв тест Шіллера. Під час проведення розширеної кольпоскопії шийку матки та вагіну обробляли водним розчином Люголя. У нормі область дослідження набувала темнокоричневого кольору.

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 (рис. 6.16).

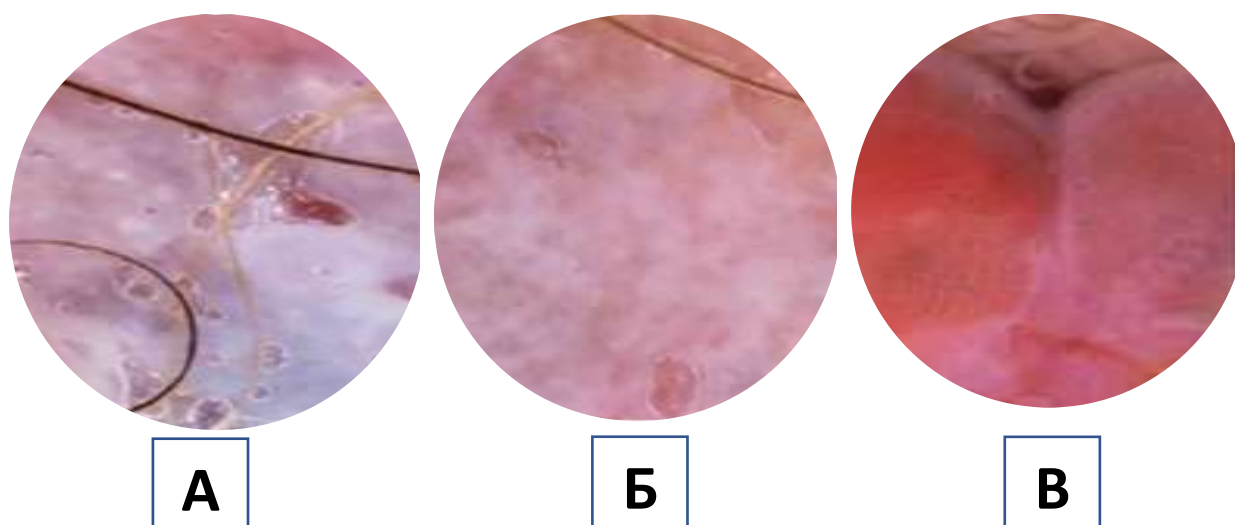


Рис. 6.16. Дермоскопія вульви. Непігментований VHSIL: А – компактні дисхроматичні молочно-білі ділянки; Б – некомпактні дисхроматичні білі ділянки, які дозволяли прозора побачити гомогенні еритематозні зони, включаючи зону, уражену VHSIL; В – судинний малюнок, що складається з регулярних клубочкових судин, розташованих по всьому ураженню.

Як видно з рис. 6.15, непігментований VHSIL проявлявся червоними або білими безпігментними 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 (повне ураження), 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 елементу в перивагінальному ороговілому місці (не на слизовій оболонці), 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 (рис. 6.17).

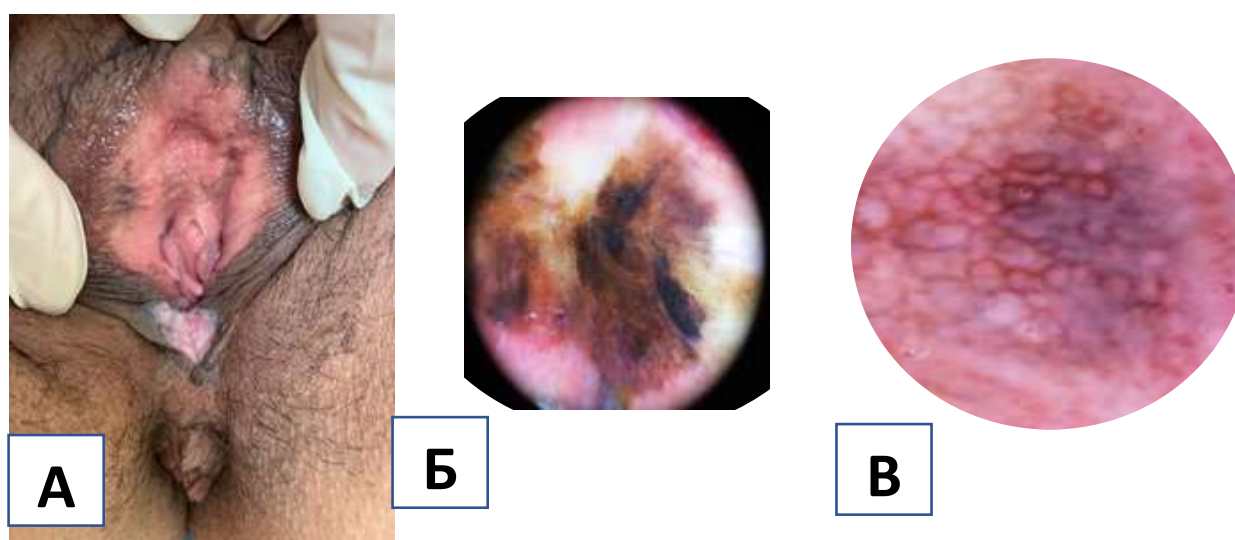


Рис. 6.17 – Пігментований варіант VHSIL: вульвоскопія (А), дермоскопія (Б і В).

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. На їх поверхні, а також в центральній еритематозній частині осередку ураження визначалися хаотично розташовані лусочки білого кольору. Основними паттернами клінічних проявів dVIN були білі бляшки, тонкі рожево-червоні бляшки і червона глазурована пляма. Висипання було складно відрізнити від фонових змін, викликаних LS і атрофічним лишаєм вульви.

Оскільки dVIN виникав частіше на фоні LS, то при проведенні вульвоскопії у жінок з LS визначали лише ознаки дерматозу: біла зморщена шкіра, яка нагадувала цигарковий папір. При проведенні дермоскопії з встановленим dVIN визначалися множинні судини, найбільш часто представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, які рівномірно розподілені на рожевому або біло-рожевому тлі (рис. 6.18).

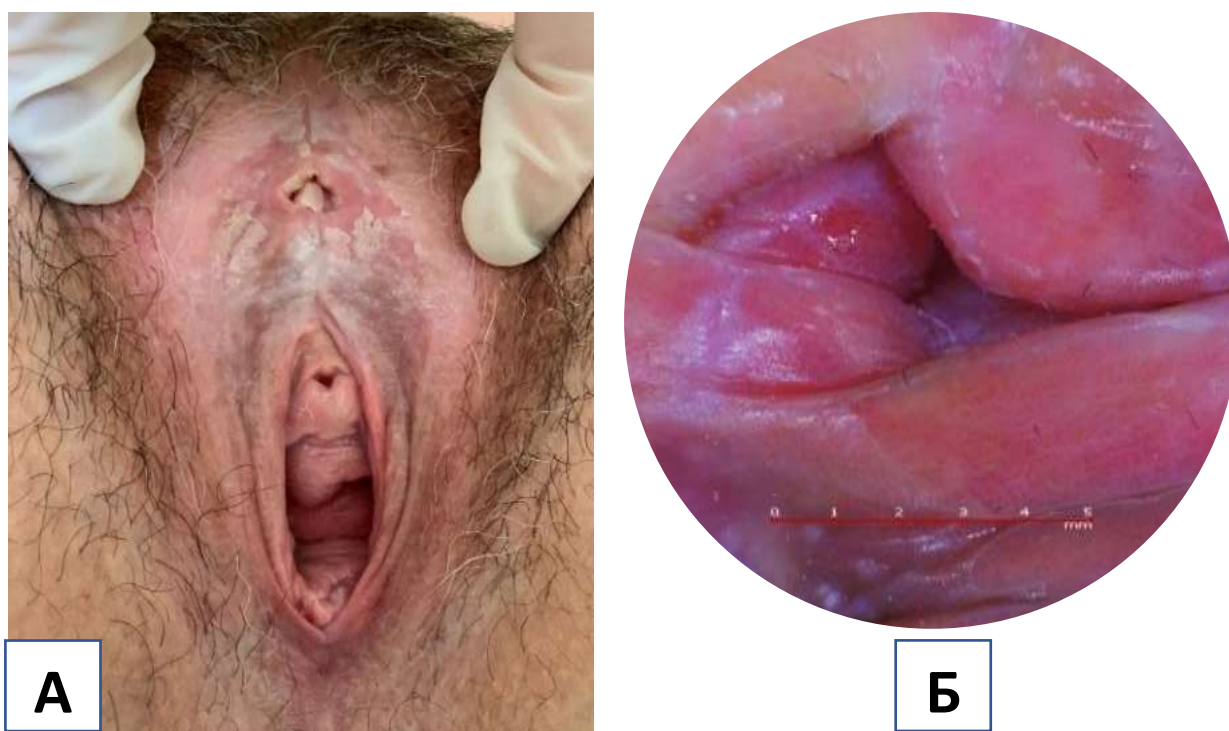


Рис. 6.18. dVIN: вульвоскопія (А), дермоскопія (Б).

Важливою характеристикою було те, що візуалізація dVIN не покращувалася при використанні тесту з оцтовою кислотою. Крім цієї ознаки, не було особливих дермоскопічних параметрів, які б дозволили нам провести диференційний діагноз між uVIN 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. Відзначається, що малігнізація і прогресія пухлини

характеризуються появою широкої різноманітності судин, в тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок.

Ураження при VPD у 36 пацієнток, 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» (рис. 6.19 А).

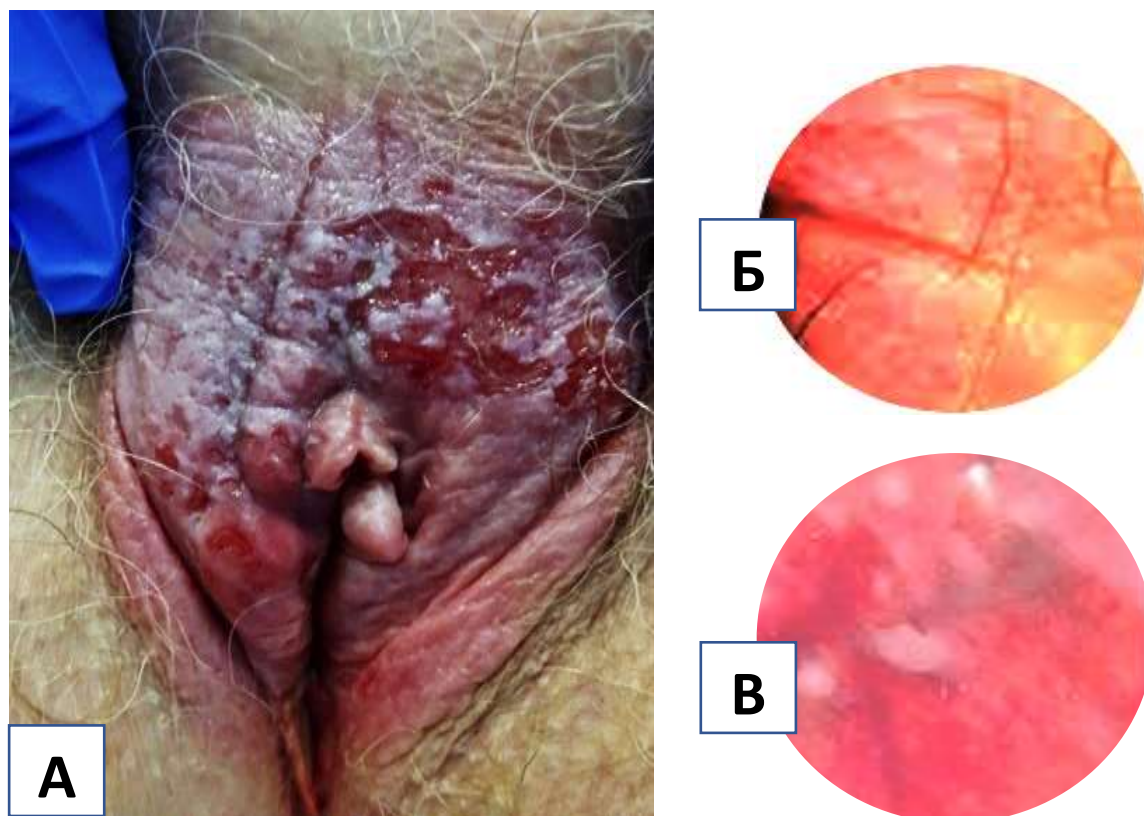


Рис. 6.19. VPD: вульвоскопія (А) – відмежовані плямисті еритематозні бляшки, що мають класичний малюнок «полуниці та вершків»; дермоскопія (Б і В) – інтенсивна еритема, молочно-білі ділянки та гломерулоїдні судини.

При дермоскопії при VPD спостерігали молочно-червоні ділянки, судинні малюнки, поверхневі лусочки, виразки, пігментні структури, блискучі білі лінії та білі безструктурні ділянки. Звичайними судинними структурами, які спостерігаються, є пунктирні судини та гломерулоїдні судини (див. рис. 6.19Б і рис. 6.19В). Пігментний варіант VPD можна прийняти за меланому

через такі ознаки, як неправильні пігментовані кульки; біла, негативна пігментна сітка; безструктурні блакитно-сірі області.

Меланома вульви *in situ* у 32 пацієток була представлена у вигляді плям, папул або вузликів нерівномірного забарвлення з асиметричними межами. Меланома вульви *in situ* характеризувалася одиночними чи множинними нерівномірно пігментованими плямами від коричневого до чорного або плямами з нерівними межами (рис. 6.20А). У 4 (12,50 %) випадків меланома *in situ* вульви була ахроматичною (амеланотичною) (рис. 6.20Б).

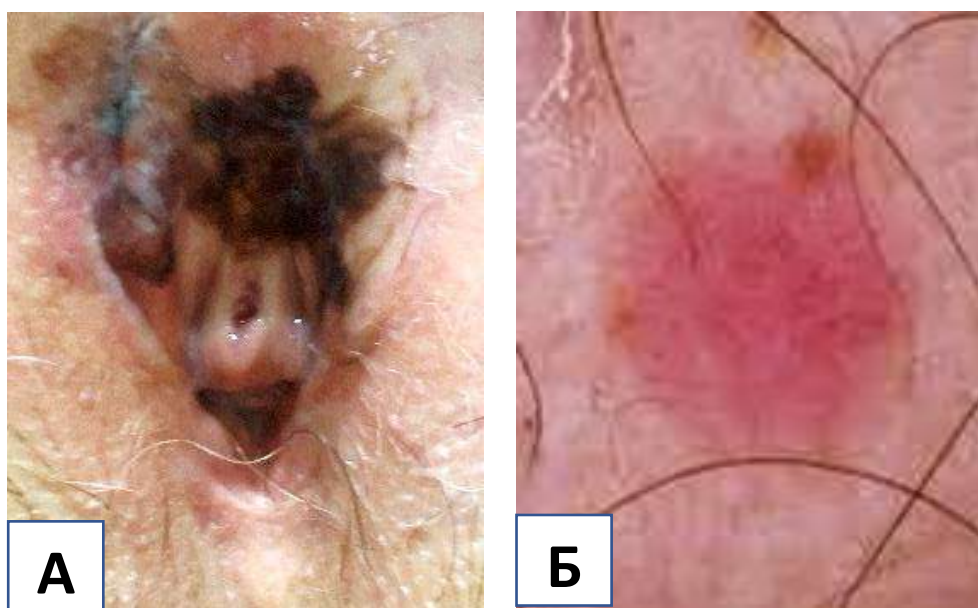


Рис. 6.20. Вульвоскопія при меланомі *in situ*: А – нерівномірно пігментована пляма; Б – ахроматична меланома *in situ*.

При дермоскопії реєстрували асиметричні, нерівномірно пігментовані вогнища з нерівними межами. Ураження мали змінний вигляд та змінний 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 (рис. 6.21А, рис. 6.21Б, рис. 6.21В).



Рис. 6.21 – Дермоскопія при меланомі *in situ*: А – чорна та сіра безструктурна асиметричні області з нерівними межами; Б – безструктурні зони та вогнищеві зміни кольору меланоми *in situ* з нерівними межами; В – кулясте нерівномірно пігментоване вогнище.

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 (рис. 6.22).

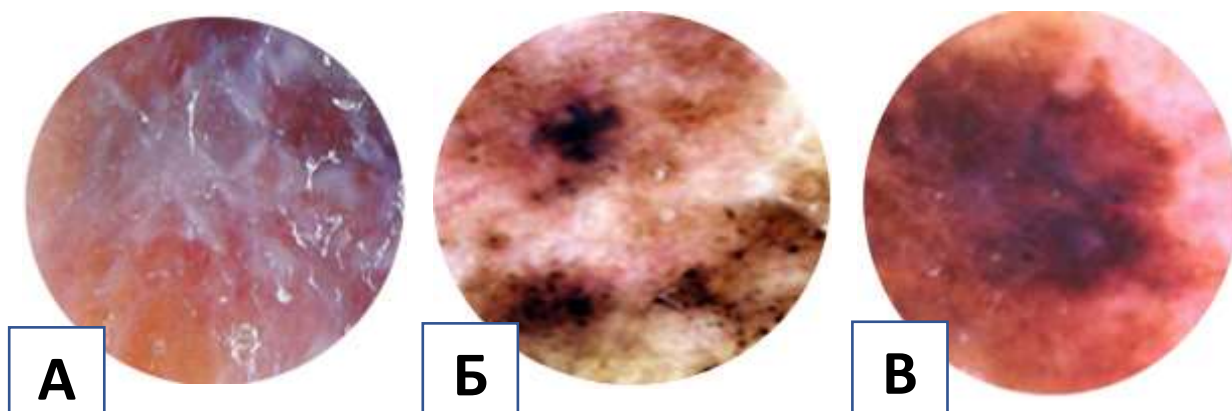


Рис. 6.22. Дермоскопія при злоякісній інвазивній меланомі: А – молочно-червоні кульки/ділянки; Б – неправильна форма/структура, асиметрія, блакитно-біла вуаль, множинні коричневі кульки та точки, рубцеподібна депігментація, периферичні чорні точки/глобули, кілька (5-6) кольорів, нерегулярна васкуляризація; В – як на рис. Б, але без рубцеподібної депігментації.

Проведено співставлення дермоскопічних ознак при цих ураженнях вульви між групами Г8 і Г9 (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Дермоскопічні ознаки меланоми *in situ* та інвазивної меланоми

Критерій	Група Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	Група Г9 (інвазивна меланома), n=20	СШ [95 % ДІ]	p
Нетипова мережа або смуги	11(34,38)	13(65,00)	0,2821 [0,0873-0,9117]	<0,04
Блакитно-біла вуаль	0(0,00)	8(40,00)	-	<0,01
Молочно-червона зона	9(28,13)	14(70,00)	0,1677 [0,0491-0,5727]	<0,01
3 і більше кольорів	18(56,25)	19(95,00)	0,0677 [0,0081-0,5687]	<0,02
Асиметрія по двох осях	0(0,00)	19(95,00)	-	<0,01
Поперчення	0(0,00)	3(15,00)	-	<0,02
Нетипові крапки або атипові глобули	19(59,38)	11(55,00)	1,1958 [0,3868-3,6967]	>0,05
Псевдоніжки	0(0,00)	2(10,00)	-	>0,05
Плями	0(0,00)	1(5,00)	-	>0,05
Безструктурні області	21(65,63)	9(45,00)	2,3333 [0,7434-7,3235]	>0,05
Атипові судини	9(28,13)	7(35,00)	0,7267 [0,2190-2,4109]	>0,05
Острів	4(12,50)	1(5,00)	2,7143 [0,2811-26,2061]	>0,05
Біла область, схожа на рубець	4(12,50)	2(10,00)	1,2857 [0,2130-7,7605]	>0,05

Нетипову мережу розцінювали як чорну, коричневу або сіру мережу з неправильними отворами та товстими лініями. Смугами вважали лінійні структури від коричневого до чорного кольору, різної товщини, нечітко поєднані з лініями мережі. Нетипова мережа та смуги у 1,89 раза рідше зустрічалася в меланомах пацієнток групи Г8 (11 (34,38 %)), ніж у інвазивних

меланомах осіб групи Г9 (13 (65,00 %)) (СШ 0,2821 [0,0873-0,9117], $p<0,04$). Найчастіше нетипова мережа та смуги проявлялися на периферії уражень.

Блакитно-біла вуаль реєструвалася тільки у жінок з інвазивною меланомою (8 (40,00 %, $p<0,01$)) і виглядала як нерегулярна безструктурна ділянка синього пігменту, що зливається, із поверхневою білою плівкою «матового скла», наче зображення не у фокусі. Пігментація не може охоплювати все ураження і зазвичай відповідала клінічно піднятій частині ураження. Вважається, що блакитно-біла вуаль виникає внаслідок гіперкератинізації щільного епідермального пігменту. У досліджуваних інвазивних меланомах блакитно-біла вуаль носила вогнищевий, асиметричний та неправильний характер (див. табл. 6.3).

Молочно-червона зона зустрічалася у меланомах *in situ* у 2,49 рази рідше, ніж в інвазивних меланомах (9 (28,13 %) проти 14 (70,00 %), СШ 0,1677 [0,0491-0,5727], $p<0,01$) і була представлена глобулами та/або більшими ділянками нечіткого або несфокусованого молочно-червоного кольору, які, як правило, відповідали піднятій частині ураження.

Асиметрія по двох перпендикулярних осях з урахуванням контуру, кольору і структури зустрічалася тільки в меланомах 19 (95,00 %) жінок групи Г9 ($p<0,01$).

Поперчення – вогнища численних блакитних або сірих крапок (не глобул), які часто описують як «перцеподібні» гранули, зустрічалися тільки в меланомах 3 (15,00 %) жінок групи Г9 ($p<0,02$).

Усі інші проаналізовані дермоскопічні характеристики меланом не мали вірогідної різниці за наявністю у обстежених груп Г8 і Г9.

Нетипові точки/глобули мали вигляд чорних, коричневих, від круглих до овальних, різного розміру вогнищ, нерівномірно розподілених всередині ураження і зустрічалися у 19 (59,38 %) осіб з меланомою *in situ* проти 11 (55,00 %) випадків серед пацієнток з інвазивною меланомою, $p>0,05$. Псевдоніжки зустрічалися тільки в інвазивних меланомах у 2 (10,00 %) випадків ($p>0,05$). Це були цибулинні та часто зігнуті виступи, які знаходилися на краю

ураження, були безпосередньо з'єднані з тілом пухлини або пігментованою мережею. Їх ніколи не можна було побачити рівномірно або симетрично навколо ураження. При безпосередньому з'єднанні з тілом ураження вони мали гострий кут до краю ураження або виникали з лінійних або криволінійних розширень. При підключенні до мережі ширина вигнутого кінця була більшою, ніж ширина будь-якої частини навколишньої мережі, і принаймні вдвічі більше, ніж її прямо підключена мережева проекція. Плями при дермоскопії меланом вважають чорні, коричневі та/або сірі безструктурні ділянки з симетричним або асиметричним розподілом всередині ураження. Таку ознаку у вигляді коричневої безструктурної маси з асиметричним розподілом в середині ураження реєстрували тільки у однієї пацієнтки (5,00 %) групи Г9 ($p>0,05$). Безструктурні області, тобто ділянки з відсутністю структур розміром понад 10% від загального ураження, спостерігали у 21 (65,63 %) особи групи Г8 і 9 (45,00 %) жінок групи Г9 ($p>0,05$). Атипові судини, лінійно-нерегулярні або пунктирні судини, які було нечітко видно в регресійних структурах ураження, реєстрували у 9 (28,13 %) жінок групи Г8 і 7 (35,00 %) жінок групи Г9 ($p>0,05$). Острів, добре обмежена ділянка, яка демонструє рівномірний дермоскопічний малюнок, що відрізняється від решти пігментованого ураження, візуалізувався у 4 (12,50 %) осіб групи Г8 і 1 (5,00 %) пацієнтки групи Г9 ($p>0,05$). Біла область, схожа на рубець, у вигляді чітко виражених ділянок білого кольору неправильної форми (справжні рубці), які не слід плутати з гіпо- або депігментацією внаслідок простої втрати меланіну, зустрічалася у 4 (12,50 %) осіб групи Г8 і 2 (10,00 %) пацієнток групи Г9 ($p>0,05$).

У 26 пацієнток, яким гістологічно підтверджено 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 (рис. 6.23).

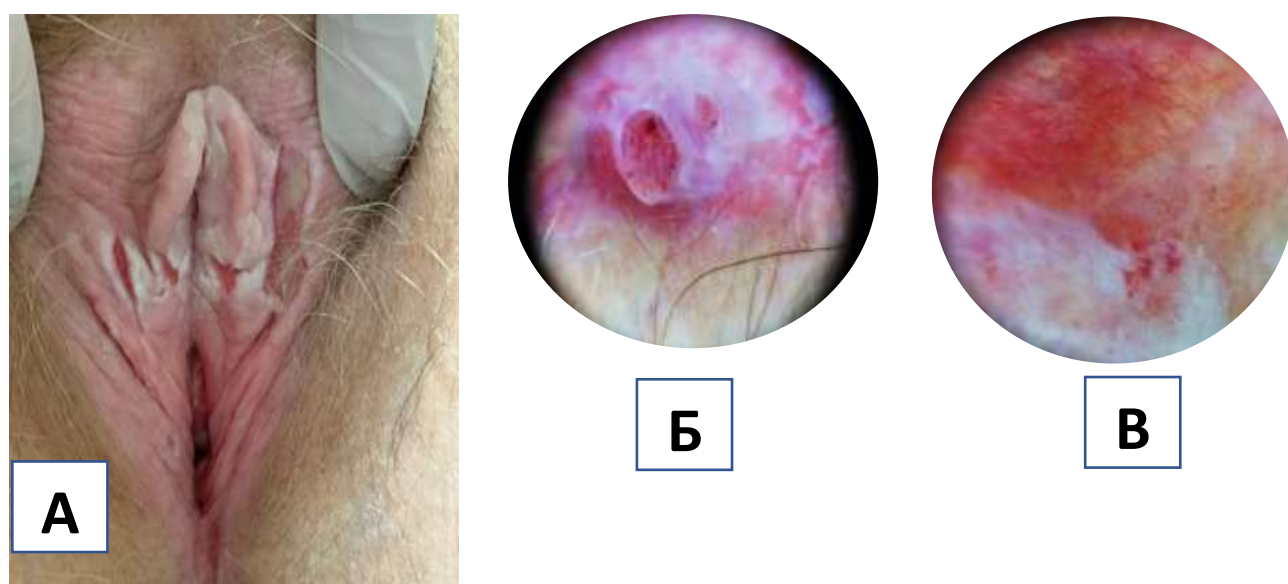


Рис. 6.23. VSCC: вульвоскопія (А), дермоскопія (Б, В).

Таким чином, мультицентричні ураження були характерні для пацієнток з VHSIL (15 (17,24 %)) та VSCC (15 (57,69 %)) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Тип уражень захворювань вульви під час вульвоскопії, n (%)

Група	Мульти- центричні (сумісно з шийкою матки)	Мульти- фокаль- ні	Плоскі	Екзофітні	Пігмен- товані
1	2	3	4	5	6
Г3 (LS), n=130	0(0,00) 4,8,10	130(100) 4,5,8,9,10	130(100) 4,10	0(0,00) 4,8,10	12(9,23) 4,5,6,8,9,10
Г4 (VHSIL), n=87	15(17,24) 3,5,6,8,9	35(40,23) 3,6,9	78(89,66) 3,5,6	9(10,34) 3,5,10	32(36,78) 3,5,6,8,9
Г5 (dVIN), n=154	0(0,00) 4,10	76(49,53) 3,6,8,9,10	154(100) 4,8,10	0(0,00) 3,4,8	0(0,00) 3,4,6,8,9
Г6 (VPD), n=36	0(0,00) 10	36(100) 3,4,5,8,9,10	36(100) 4,8,10	0(0,00) 8,10	36(100) 3,4,5,8,10
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	0(0,00) 10	8(25,00) 3,5,6	28(87,50) 5,6	4(12,50) 3,5	28(87,50) 3,4,5,6,10
Г9 (інвазивна меланома), n=20	0(0,00) 4,10	0(0,00) 3,4,5,6,10	20 (100) 10	0(00) 10	20 (100) 3,4,5,10

Продовження табл. 6.4

1	2	3	4	5	6
Г10 (VSCC), n=26	15(57,69) 3,5,6,8,9	11(42,31) 3,4,5,6,9	20(76,92) 3,4,5,6,9	6(23,08) 3,4,6,9	15(57,69) 3,6,8,9

Примітка. ^{3, 4, 5, 6, 8, 10} - статистично вірогідна різниця з показниками груп Г3, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 ($p < 0,05$).

Мультифокальні найбільш часто зустрічалися при LS (130 (100 %)) та VPD (36 (100 %)), також у 35 (40,23 %) жінок з VHSIL, у 76 (49,53 %) з dVIN і у 11 (42,31 %) з VSCC. Плоскі ураження найчастіше реєстрували при LS (130 (100 %)), dVIN (154 (100 %)), VPD (36 (100 %)) та інвазивній меланомі (20 (100%)). Екзофітні ураження найчастіше спостерігалися при VSCC (6 (23,08 %)). Пігментовані ураження були найбільш характерні для VPD (9 (100 %)) і меланоми *in situ* (28 (87,50 %)) та інвазивній меланомі (20 (100%)) (див. табл. 6.4).

Ураження вульви найчастіше локалізувалися при LS, VHSIL, dVIN на малих статевих губах (130 (100 %), 40 (45,98 %) і 154 (100 %)), при VPD – на великих і малих статевих губах (36 (100 %)), при меланомі *in situ* – на кліторі (50,00 %), при VSCC – на внутрішній поверхні великих статевих губ та кліторі (19 (73,08 %)) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Локалізація уражень вульви у досліджуваних групах, n (%)

Група	Великі статеві губи	Малі статеві губи	Клітор	Задня спайка	Пери-неум
1	2	3	4	5	6
Г3 (LS), n=130	78(60,00) 4,6,8,10	130 (100) 4,8,10	91(70,00) 4,6	78(60,00) 4,5,6,8,10	65(50,00) 4,8,10
Г4 (VHSIL), n=87	38(43,68) 3,5,6,8	40(45,98) 3,5,6	10(11,49) 3,5,6,8,10	21(24,14) 3,5,6,8	29(33,33) 3,5,8
Г5 (dVIN), n=154	92(59,74) 4,6,8	154(100) 4,8,10	92(59,74) 4,6	0(0,00) 3,4	92(59,74) 4,8,10
Г6 (VPD), n=36	36(100) 3,4,5,8,10	36(100) 4,8,10	0(0,00) 3,4,5,8,10	0(0,00) 3,4	12(33,33) 8,10

Продовження табл. 6.5

1	2	3	4	5	6
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	4(12,50) 3,4,5,6,10	12(37,50) 3,5,6	16(50,00) 4,6	0(0,00) 3,4	0(0,00) 3,4,5,6
Г9 (інвазивна меланома), n=20	4(20,00)	12(60,00)	4 (20,00)	0(0,00)	0(0,00)
Г10 (VSCC), n=26	19(73,08) 6,8	15(57,69) 3,5,6	19(73,08) 4,6	0(0,00) 3	2(7,69) 3,5,6

Примітка. ^{3, 4, 5, 6, 8, 10} - статистично вірогідна різниця з показниками груп Г3, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 ($p < 0,05$).

Позитивну оцтову пробу мали 73 (83,91 %) жінок з VHSIL і 10 (34,86 %) з VSCC. Позитивний тест Колінза найчастіше зустрічали при VHSIL (79 (90,80 %)) і при dVIN (123 (79,87 %)) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Показники розширеної вульвоскопії, n (%)

Група	Позитивна оцтова проба	Позитивний тест Колінза
Г3 (LS), n=130	0(0,00) ^{4,10}	32(24,62) ^{4,5,10}
Г4 (VHSIL), n=87	73(83,91) ^{3,5,10}	79 (90,80) ^{3,5,10}
Г5 (dVIN), n=154	0(00) ⁴	123(79,87) ^{3,4,10}
Г6 (VPD), n=36	не проводилася	не проводився
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	не проводилася	не проводився
Г9 (злоякісна меланома), n=32	не проводилася	не проводився
Г10 (VSCC), n=26	12(46,15) ^{3,4}	не проводився

Примітка. ^{3, 4, 5, 10} - статистично вірогідна різниця з показниками груп Г3, Г4, Г5, Г10 ($p < 0,05$).

При LS при дермоскопії найчастіше зустрічалися деревовидні судини (74 (56,92 %)), при VHSIL – вигнуті та короткі судини (82 (94,25 %)). Судини у вигляді крапочок і клубочків зустрічали у 77 (50,00 %) жінок з dVIN і у 13 (50,00 %) з VSCC (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Основні типи судин під час дермоскопії, n (%)

Група	Вигнуті та короткі судини	Деревовидні судини	Атипові судини, лінійно-нерегулярні або пунктирні судини	У вигляді крапок, клубочків
Г3 (LS), n=130	0(0,00) 4,5,10	74(56,92) 4,5,10	0(0,00) 8	0(0,00) 5,10
Г4 (VHSIL), n=87	82 (94,25) 3,5,10	0(0,00) 3,5	0(0,00) 8	48(55,17) 6
Г5 (dVIN), n=154	16(10,39) 3,4	16(10,39) 4	0(0,00) 8	77 (50,00) 4,10
Г6 (VPD), n=36	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00) 8	36 (100) 3,4,5,8,10
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	0(0,00) ⁴	0(0,00) ³	9(28,13)	0(0,00) ^{5,6,10}
Г10 (VSCC), n=26	13(50,00) 3,4	7(26,92) 3	0(0,00) 8	13(50,00) 3,4,5

Примітка. ^{3, 4, 5, 10} – статистично вірогідна різниця з показниками груп Г3, Г4, Г5, Г10 ($p < 0,05$).

Отже, при розширеній вульвоскопії у групі з гістологічно підтвердженим VHSIL, як пігментованого типу, так і непігментованого типу, з урахуванням клінічних даних у 51 (58,62 %) пацієнтів був діагностований VHSIL, що було чітко візуалізовано при пробі з оцтовою кислотою (різка поява щільного оцтовобілого епітелію). Вульвоскопічний діагноз повністю підтвердився гістологічно. Проведення додаткової дермоскопії дало можливість виставити попередній діагноз VHSIL у 85 (97,70 %) пацієток. При розширеній вульвоскопії у групі жінок з гістологічно підтвердженим dVIN у 31 (20,13 %) з урахуванням клінічних даних пацієнтів був запідозрений dVIN. Проведення дермоскопії дало можливість виставити попередній діагноз dVIN у 144 (93,51%) пацієток. При розширеній вульвоскопії у групі жінок з гістологічно підтвердженим VSCC у 12 (42,86 %) пацієнтів був діагностований

VSCC. Проведення дермоскопії надало можливість виставити попередній діагноз VSCC у 22 (84,62 %) пацієток (рис. 6.24).

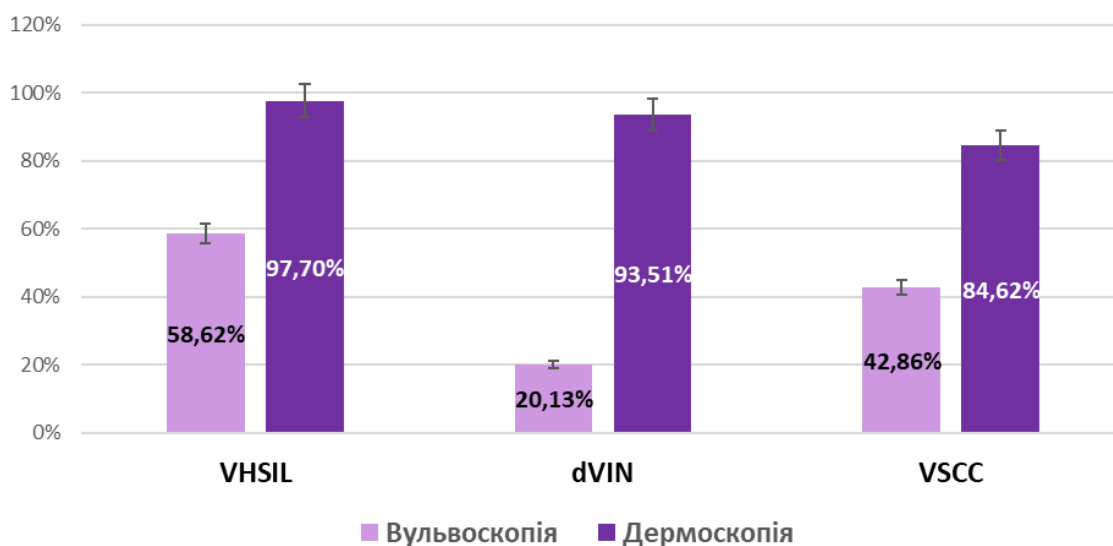


Рис. 6.24. Порівняння чутливості вульвоскопії та дермоскопії для діагностики VHSIL, dVIN і VSCC.

При дослідженні LS вульви різниці в діагнозі після вульвоскопії і дермоскопії не було.

Заключення

Отримані результати дослідження засвідчили, що при порівнянні результатів вульвоскопії та дермоскопії виявлення передраку вульви було значно вище після дермоскопії, ніж після вульвоскопії. Під час вульвоскопії не так видно судинні мережі, як при проведенні дермоскопії, а саме ці судини є характерною ознакою для VHSIL та VSCC. Також слід відмітити, що у пацієнтів, яким проводилась дермоскопія виявлення VHSIL складала 97,70 %, а під час вульвоскопії лише 58,62% у порівнянні із гістологічним заключенням. Судин у вигляді крапок не видно при вульвоскопії, саме тому є така похибка в результатах. Крім того, при VHSIL, яка чітко реагує на оцтову кислоту, ймовірність запідозрити патологію і правильно взяти біопсію прирівнюється до 100%, а при VSCC на фоні атрофії вульви пропустити передрак і рак сягає

42,86 %. Тому, використання дермоскопії для діагностики передпухлинних уражень вульви і VSCC є дуже перспективним та ефективним методом.

У одного й того ж пацієнта можна виявити кілька локалізацій і різні ступені VIN. Кілька біопсій або так зване картування вульви зазвичай проводять у пацієнтів з мультифокальним VIN, щоб підтвердити клінічний діагноз і виключити наявність основної інвазивної неоплазії. Ми вважаємо, що ідентифікація специфічних дермоскопічних особливостей, які дозволяють диференціювати ступені інтраепітеліальної неоплазії, може допомогти мінімізувати кількість непотрібних біопсій статевих органів і скерувати місцеве органозберігальне лікування.

Інвазивна поверхнева злоякісна меланома при дермоскопії відрізнялася від меланоми *in situ* наявністю таких ознак, як три або більше кольорів (особливо червоний і блакитний), молочно-червоні зони, блакитно-біла вуаль, асиметрія по двох осях, поперчення.

Хоча остаточний діагноз і класифікація VIN залишаються підтвердженими лише гістопатологічно, наше дослідження показує, як дермоскопія може допомогти в диференціальній діагностиці між різними формами і ступенями VIN.

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.

Таким чином, у дермоскопічній діагностиці VIN вульви важлива правильна оцінка кольорів і компактності, наявних в ураженні, а не наявність окремих дермоскопічних параметрів. Отже, чим більш компактний і насичений колір, тим більша ймовірність того, що VIN має клас VIN3.

Матеріали розділу відображені в друкованих працях [337, 338]:

1. 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. [337]

2. 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. [338]

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ВАГІНАЛЬНОЇ, ВУЛЬВАРНОЇ ТА КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ, ВПЛ-ІНФІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТОК З ПЕРЕДПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ ВУЛЬВИ

7.1. Особливості вагінальної та вульварної мікробіоти у жінок з передпухлинними ураженнями вульви

Роль мікробіоти вульви в розвитку передпухлинних захворювань вульви мало досліджена, поодинокі роботи присвячені стану вагінального мікробіому у цій когорті жінок. Метою цього етапу роботи було проаналізувати склад мікробіоти піхви у пацієнток з передпухлинними ураженнями вульви та у жінок з VSCC у порівнянні зі здоровими особами контролю, склад мікробіоти вульви у пацієнток з VHSIL, dVIN у порівнянні зі здоровими особами контролю.

Аналіз вмісту в піхві факультативних анаеробів показав, що мікробіота піхви пацієнток з VHSIL відрізнялася від такої в контролі більшою питомою вагою *Enterobacteriaceae spp.* у 4,65 раза (27 (31,03 %) проти 2 (6,67 %) особи; СШ 6,3000 [1,3990-28,3594]), *Streptococcus spp.* – у 11,39 раза (33 (37,93 %) проти 1 (3,33 %), СШ 17,7222 [2,3044-136,2954]), *Staphylococcus spp.* – 37 (42,53 %) проти 0 (0,00 %) випадків ($p < 0,01$). Не спостерігали вірогідної різниці між складом мікробіоти піхви обстежених з dVIN, з VPD, з меланомою *in situ* і контролем. У хворих на VSCC вірогідно частіше у 8,65 раза порівняно з контролем у вагінальній мікробіоті зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* – 15 (57,69 %) проти 2 (6,67 %) випадків (СШ 19,0909 [3,7331-97,6303]). Як видно з табл. 7.1, серед жінок з передпухлинними захворюваннями вульви найбільший вміст і різноманіття факультативних анаеробів спостерігалось у осіб з VHSIL.

Таблиця 7.1

Вміст факультативних анаеробів у вагінальній мікробіоті у пацієнток з передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви, n (%)

Група	Факультативні анаероби		
	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
Г4 (VHSIL), n=87	27(31,03) ^{к1,5,6,10}	33(37,93) ^{к1,8}	37(42,53) ^{к1,5,8}
Г5 (dVIN), n=154	13(8,44) ^{4,8}	13(8,44) ^{4,6}	14(9,09) ^{4,6}
Г6 (VPD), n=36	4(11,11) ^{4,10}	8(22,22) ⁵	12(33,33) ^{5,8}
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	8(25,00) ^{5,10}	4(12,50) ⁴	4(12,50) ^{4,6}
Г10 (VSCC), n=26	15(57,69) ^{к2,4,6,8}	3(11,54) ⁶	4(15,38)
КГ1, n=30	2(6,67)	1(3,33)	0(0,00)
КГ2, n=30	2(6,67)	3(10,00)	4(13,33)

Примітка. ^{к1, к2, 4, 5, 6, 8,10} – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 (p<0,05).

У пацієнток з VHSIL порівняно з особами з dVIN у піхві частіше зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 3,68 раза (27 (31,03 %) проти 13 (8,44 %) випадків, СШ 4,8808 [2,3583-10,1013]); *Streptococcus spp.* – у 4,49 раза (33 (37,93 %) проти 13 (8,44 %) осіб, СШ 6,6282 [3,2446-13,5406]); *Staphylococcus spp.* – у 4,68 раза (37 (42,53 %) проти 14 (9,09 %) жінок, СШ 7,4000 [3,6935-14,8218]); порівняно з особами з VPD частіше реєструвалися у 2,79 раза тільки таксони *Enterobacteriaceae spp.* (27 (31,03 %) проти 4 (11,11 %) випадків, СШ 3,6000 [1,1579-11,1930]); порівняно з жінками з меланомою *in situ* частіше у піхві відмічали *Streptococcus spp.* – у 3,03 раза (33 (37,93 %) проти 4 (12,50 %) осіб, СШ 4,2778 [1,3768-13,2909]), *Staphylococcus spp.* – у 3,40 раза (37 (42,53 %) проти 4 (12,50 %) жінок, СШ 5,1800 [1,6723-16,0451]). У хворих на VHSIL у порівнянні з пацієнтками з VSCC рідше відмічали таксони *Enterobacterium spp.* у 3,68 раза (27 (31,03 %) проти 15 (57,69 %) випадків, 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 раза (13 (8,44 %) проти 8 (22,22 %) осіб, СІШ 0,3227 [0,1224-0,8509]); *Staphylococcus spp.* – у 3,67 раза (14 (9,09 %) проти 12 (33,33 %) жінок, СІШ 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 раза (12 (33,33 %) проти 4 (12,50 %) осіб, СІШ 3,5000 [0,09967-12,2910]).

Хворі на меланому *in situ* мали у вагінальній мікробіоті рідше таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 2,31 раза (8 (25,00 %) проти 15 (57,69 %), СІШ 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.* (67 (77,01 %)), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (51 (58,62 %)), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (51 (58,62 %)) і *Atopobium vaginae* (46 (52,87 %)). У жінок з dVIN у вагінальній мікробіоті також переважали *Prevotella spp.* (133 (86,36 %)), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (73 (47,40 %)), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (73 (47,40 %)) і *Atopobium vaginae* (66 (42,86 %)).

У осіб з VPD найчастіше реєструвалися таксони *Prevotella spp.* (24 (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 18 (69,23 %) осіб були виявлені *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, у 15 (57,69 %) – *Prevotella spp.* і *Peptostreptococcus spp.*

Таксони *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* найчастіше зустрічалися серед досліджуваних груп пацієнток з передпухлинними захворюваннями вульви у жінок з VHSIL (51 (58,62 %)); *Prevotella spp.* – у осіб з dVIN (133 (86,36 %)); *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* (17 (19,54 %)), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* (36 (41,38 %)), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (30 (34,48 %)),

Mobiluncus spp. / *Corynebacterium spp.* (51 (58,62 %)), *Peptostreptococcus spp.* (31 (35,63 %)), *Atopobium vaginae* (46 (52,87 %)) – у пацієнток з VHSIL (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Відсотковий вміст облигатних бактеріальний вагіноз асоційованих анаеробів у вагінальній мікробіоті жінок з передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви, n (%)

Група	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Sneathia spp./Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Г4 (VHSIL), n=87	51 (58,62) к1,6,8	67 (77,01) к1,8,10	17 (19,54) 5,6,8	36 (41,38) к1,5,6,8	30 (34,48) к1,5,6,8	51 (58,62) к1,6,8	31 (35,63) к1,5,6,8	46 (52,87) к1,6,8
Г5 (dVIN), n=154	73 (47,40) к2,6	133 (86,36) к2,8,10	9 (5,84)	7 (4,55) 4	8 (5,19) 4	73 (47,40) к2,6,8,10	0 (0,00) 4	66 (42,86) к2,6,8,10
Г6 (VPD), n=36	0 (0,00) 4,5,8,10	24 (66,67) к2,8,10	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4,5	0 (0,00) 4,10	0 (0,00) 4,5
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	8 (25,00) 4,6	8 (25,00) 4,5,6,10	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4	0 (0,00) 4,5	0 (0,00) 4,10	0 (0,00) 4,5
Г10 (VSCC), n=28	18 (69,23) к2,6	15 (57,69) к2,4,5,6,8	4 (15,38)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00) 5	15 (57,69) к2,6,8	0 (0,00) 5

Продовження табл. 7.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КГ1, n=30	4 (13,33)	3 (10,00)	3 (10,00)	2 (6,67)	2 (6,67)	3 (10,00)	0 (0,00)	1 (3,33)
КГ2, n=30	5 (16,67)	2 (6,67)	3 (10,00)	1 (3,38)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. ^{к1, к2, 4, 5, 6, 8,10} - статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 ($p<0,05$).

Як видно з табл. 7.2, 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 (17 (19,54 %) проти 9 (5,84 %), СШ 3,9127 [1,6609-9,1273]), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – у 9,09 рази (36 (41,38 %) проти 7 (4,55 %), СШ 14,8235 [6,2101-35,3839]), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – у 6,64 рази (30 (34,48 %) проти 8 (5,19 %), СШ 9,6053 [4,1557-22,2011]) і *Peptostreptococcus spp.* – на 35,63 % (31 (35,63 %) проти 0 (0,00 %), $p<0,01$). Пацієнтки з VHSIL на відміну від пацієнток з VPD і меланомою *in sit* мали у вагінальній мікробіоті *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (5 (58,62 %) проти 0 (0,00 %) і 8 (25,00 %), $p<0,01$), *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* (17 (19,54 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* (36 (41,38 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (20 (34,48 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (51 (58,62 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$), *Peptostreptococcus spp.* (31 (35,63 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$), *Atopobium vaginae* (46 (52,87 %) проти 0 (0,00 %) і 0 (0,00 %), $p<0,01$).

У хворих на VSCC у вагінальній мікробіоті рідше, ніж у пацієнток з dVIN зустрічалися таксони *Prevotella spp.* (15 (57,69 %) проти 133 (86,36 %), СШ 0,1822 [0,0760-0,4365]), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – (0 (0,00 %) проти 73 (47,40 %) ($p<0,01$), *Atopobium vaginae* – 0 (0,00 %) проти 66 (42,86

%0 ($p < 0,01$) (див. табл. 7.2).

Кількість грибів роду *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Micoplasma hominis* у вагінальній мікробіоті жінок з VHSIL перевищувала аналогічну у осіб з dVIN відповідно у 37,83 раза (31 (35,63 %) проти 7 (4,55 %), СІШ 11,6250 [4,8410-27,9161]), у 2,94 раза (30 (34,48 %) проти 18 (11,69 %), СІШ 3,9766 [2,0530-7,7028]) та у 1,71 раза (27 (31,03 %) проти 28 (18,18 %), СІШ 2,4300 [1,3047-4,5259]) (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Наявність грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Micoplasma hominis* у вагінальній мікробіоті жінок з передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви, n (%)

Група	<i>Candida spp.</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Micoplasma hominis</i>
Г4 (VHSIL), n=87	31(35,63) 1,5,6	30(34,48) 1,5,6	27(31,03) 1,5,6
Г5 (dVIN), n=154	7(4,55) 4	18(11,69) 2,4,6,8	28(18,18) 2,4,6,8
Г6 (VPD), n=36	4(11,11) ⁴	0(0,00) ^{4,5}	0(0,00) ^{4,5}
Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	4(12,50)	0(0,00) ⁵	0(0,00) ⁵
Г10 (VSCC), n=28	3(11,54)	1(3,85)	0(0,00)
КГ1, n=30	2(6,67)	3(10,00)	1(3,33)
КГ2, n=30	4(13,33)	0(0,00)	0(0,00)

Примітка. к1, к2, 4, 5, 6, 8,10 - статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 ($p < 0,05$).

Наявність грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Micoplasma hominis* у вагінальній мікробіоті жінок з VSCC вірогідно не відрізнялася від такої в контролі і у жінок з передпухлинними захворюваннями вульви. Мікробіом бактерій на шкірі здорової вульви включав роди *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* і *Prevotella*, що свідчить про передачу між екологічними нишами мікроорганізмів вагінального, шкірного та кишкового походження (рис. 7.1).

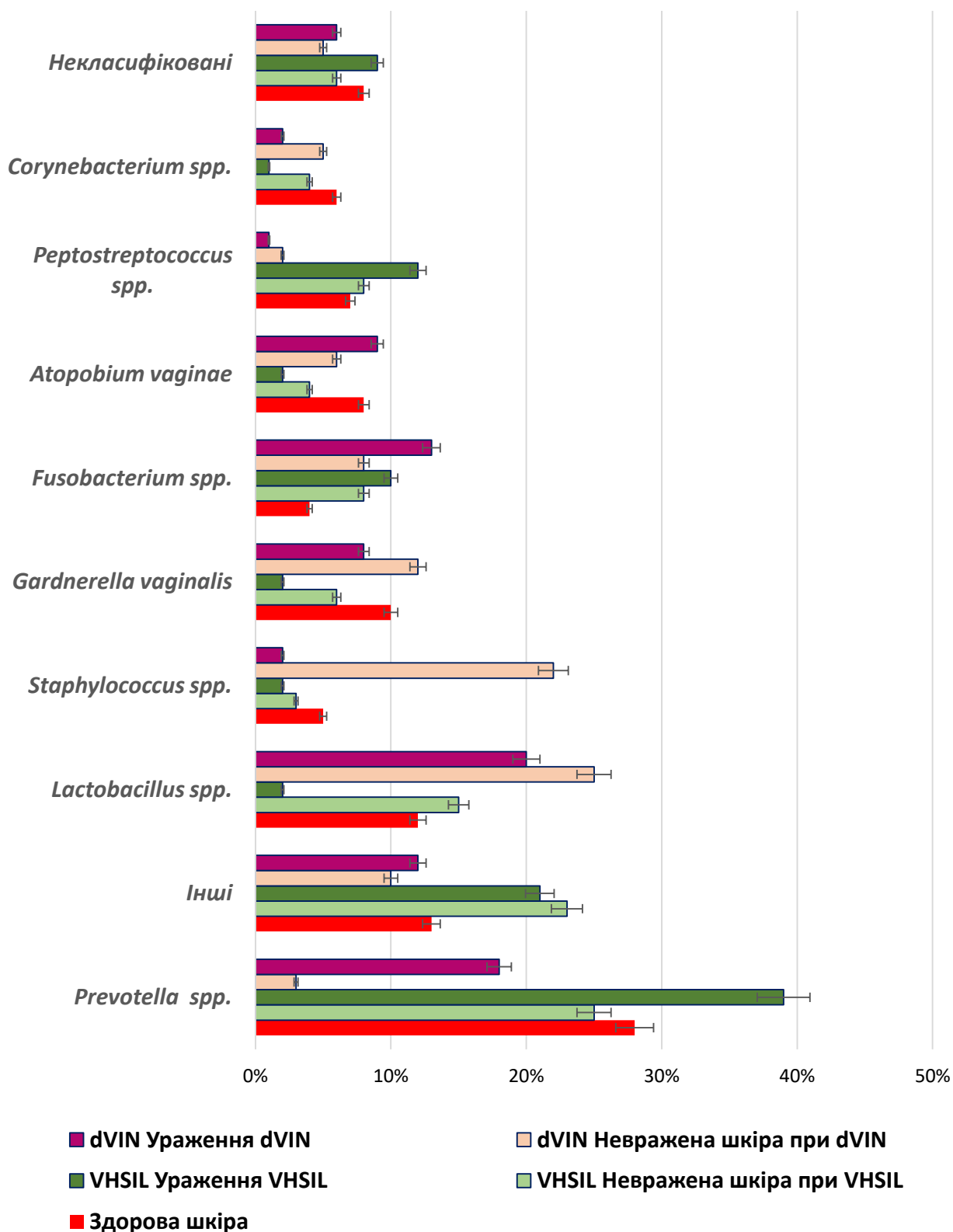


Рис. 7.1. Спектр (відносна кількість, %) родів бактерій, які населяли здорову шкіру в області вульви жінок контролю, невражену шкіру і вражену шкіру при VHSIL і dVIN.

Основні види бактерій, виявлені на шкірі без ураження та невражених шкірі пацієнтів із VHSIL та dVIN вульви, були подібними до тих, що спостерігалися на здоровій шкірі вульви і не мали вірогідних відмінностей. Найчастіше це були бактеріальні роди, які включали *Prevotella spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Gardnerella spp.* (див. рис. 7.1).

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 неураженою шкірою (див. рис. 7.1).

Заключення

Серед пацієток з передпухлинними ураженнями вульви вагінальна мікробіота осіб з VHSIL характеризується збільшенням порівняно з пацієтками з dVIN переважної більшості факультативних та облигатних анаеробів, грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*. Характерною особливістю вагінальної мікробіоти хворих на dVIN та VPD була висока концентрація таксонів *Prevotella spp.*

Здорова шкіра вульви пацієток з передпухлинними ураженнями нагадувала вагінальний і шкірний мікробіомний склад контрольних груп, включаючи роди *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Staphylococcus*. Уражена шкіра вульви 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 неураженою шкірою.

7.2. Інфікування вірусом папіломи людини жінок з передпухлинними ураженнями

Проведене вірусологічне обстеження жінок з передпухлинними ураженнями вульви виявило ВПЛ інфікування у 64 (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 7 (4,55 %) пацієнток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 4 (11,11 %) осіб з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 4 (12,50%) жінок з меланомою *in situ* ($p_{8-10}>0,05$), а також у 7 (26,92 %) пацієнток з VSCC. У всіх жінок була наявність ВПЛ ВКР (рис. 7.2).

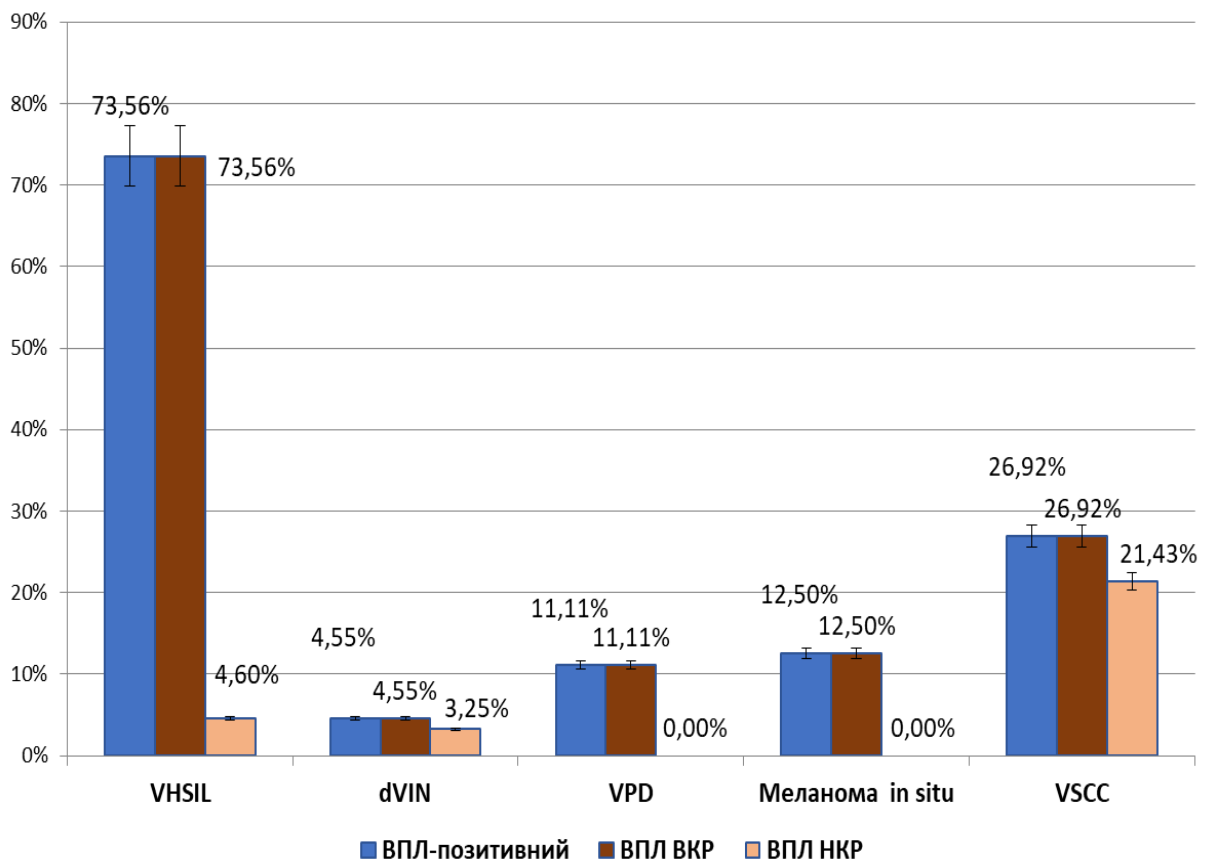


Рис. 7.2. Інфікування ВПЛ у жінок з передпухлинними ураженнями вульви.

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 (табл. 7.4)

Таблиця 7.4

**Розподіл генотипів ВПЛ ВКР і ВПЛ НКР у жінок з
передпухлинними ураженнями та раком вульви, n (%)**

Генотип ВПЛ	Група				
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	Г10 (VSCC), n=26
Генотип 16	64(73,56)	7 (4,55)	4(11,11)	4(12,50)	7(26,92)
Генотип 18	4(4,60)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	3(11,54)
Генотип 31	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	1(3,85)
Генотип 33	5(5,75)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	2(7,69)
Генотип 35	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 39	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 45	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 51	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 52	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 56	2(2,30)	2(1,30)	0(0,00)	0(0,00)	2(7,69)
Генотип 59	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	1(3,85)
Генотип 66	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 82	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	1(3,85)
Генотип 6	2(2,30)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	6(23,08)
Генотип 11	0(0,00)	1(3,57)	0(0,00)	0(0,00)	5(19,23)
Генотип 40	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 42	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 43	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 44	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 54	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 61	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)
Генотип 70	1(1,15)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Інфікування ВПЛ НКР спостерігали у 4 (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 1 (3,57 %) пацієнток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 0 (0,00 %) осіб з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$) і у 0 (0,00 %) осіб з меланомою *in situ* ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 6 (21,43 %) пацієнток з VSCC.

Інфікування декількома типами ВПЛ ВКР спостерігали при VHSIL у 13 (15,48 %) випадків і у 6 (21,43 %) осіб з VSCC ($p_{4-10}>0,05$).

Моноінфекція ВПЛ ВКР була у 51 (60,71 %) особи з VHSIL ($p_{4-5}<0,01$, $p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,01$, $p_{4-10}<0,01$), у 5 (3,25 %) з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 4 (11,11 %) осіб – з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 4 (12,50%) жінок з меланомою *in situ* ($p_{8-10}>0,05$) і у 1 (3,85 %) – з VSCC (див. табл. 7.4).

Інфікування ВПЛ НКР у всіх досліджуваних групах в основному відбувалося одним генотипом вірусу – 4 (4,60 %) випадки у жінок з VHSIL ($p_{4-5}<0,04$, $p_{4-6}>0,05$, $p_{4-8}>0,05$, $p_{4-10}>0,05$), 1 (3,57 %) – з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}>0,05$) і 1 (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.

Заключення

Інфікування ВПЛ зареєстровано у 64 (73,56 %) жінок з VHSIL ($p_{4-5}<0,01$, $p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,01$, $p_{4-10}<0,01$), у 7 (4,55 %) пацієнток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}<0,01$), у 1 (11,11 %) особи з VPD ($p_{6-8}>0,05$, $p_{6-10}>0,05$), у 1 (12,50%) жінки з меланомою *in situ* ($p_{8-10}>0,05$) і у 7 (25,00 %) VSCC. У всіх жінок була виявлена наявність ВПЛ ВКР. Серед пацієнток з VHSIL реєстрували генотипи ВПЛ ВКР 16, 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. Серед обстежених інфікованих пацієнток ВПЛ НКР з VHSIL реєстрували генотипи ВПЛ НКР 6, 40, 43, 70, серед жінок з dVIN – генотип 11, серед осіб з VSCC – генотипи 6, 11.

7.3. Особливості кишкової мікробіоти пацієнток з передпухлинними ураженнями вульви та плоскоклітинним раком вульви

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 рази $((27,72 \pm 0,48) \times 10^8$ проти $(58,42 \pm 0,95) \times 10^8$) ($p < 0,01$), *Lactobacillus* – у 2,25 рази $((10,23 \pm 0,18) \times 10^6$ проти $(23,05 \pm 0,38) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і *Bacteroides* – у 1,23 рази $((19,17 \pm 0,33) \times 10^8$ проти $(23,60 \pm 0,29) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з dVIN – відповідно у 3,48 рази $((15,05 \pm 0,13) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,40 рази $((4,12 \pm 0,04) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,47 рази $((14,43 \pm 0,13) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з VPD – у 3,27 рази $((16,03 \pm 0,40) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,49 рази $((4,04 \pm 0,10) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,45 рази $((14,56 \pm 0,36) \times 10^6$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^6$) ($p < 0,01$); з меланомою *in situ* – у 3,24 рази $((16,14 \pm 0,06) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,52 рази $((4,01 \pm 0,01) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,41 рази $((15,02 \pm 0,27) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з VSCC – у 3,50 рази $((14,98 \pm 0,26) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,47 рази $((4,05 \pm 0,07) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,36 рази $((15,52 \pm 0,27) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$). У жінок з VHSIL, dVIN, VPD, меланомою *in situ* зареєстровано зниження концентрації *Enterococcus faecium* проти контрольних показників – відповідно у 1,23 рази $((32,27 \pm 0,56) \times 10^6$ проти $(39,85 \pm 0,65) \times 10^6$) ($p < 0,01$), у 1,13 рази $((39,03 \pm 0,34) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) ($p < 0,01$), у 1,09 рази $((40,53 \pm 1,01) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) і у 1,07 рази $((41,20 \pm 0,32) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) ($p < 0,01$).

Крім того, у жінок з передпухлинними ураженнями вульви і VSCC статистично значимо порівняно з контрольними групами збільшилася кількість штамів таких умовно-патогенних мікроорганізмів, як *Escherichia coli* зі зниженою ферментативною активністю, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Enterobacter*, *Clostridioides difficile* і *Proteus* (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Вміст кишкових мікроорганізмів в 1 г фекалій у обстежених пацієнток, $M \pm SEM$

Мікро-організм	Група						
	Г4 (VHSIL), n=87	Г5 (dVIN), n=154	Г6 (VPD), n=36	Г8 (меланома <i>in situ</i>), n=32	Г10 (VSCC), n=28	КГ1, n=30	КГ2, n=30
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Bifidobacterium</i> ($\times 10^8$)	27,72 $\pm$ 0,48 5,6,8,10,к1	15,05 $\pm$ 0,13 4,8,к2	16,03 $\pm$ 0,40 4,к2	16,14 $\pm$ 0,06 4,5,10,к2	14,98 $\pm$ 0,26 4,8,к2	58,42 $\pm$ 0,95	52,36 $\pm$ 1,06
<i>Lactobacillus</i> ($\times 10^6$)	10,23 $\pm$ 0,18 5,6,8,10,к1	4,12 $\pm$ 0,04 4,8,к2	4,04 $\pm$ 0,10 4,к2	4,01 $\pm$ 0,01 4,5,к2	4,05 $\pm$ 0,07 4,к2	23,05 $\pm$ 0,38	18,12 $\pm$ 0,37
<i>Escherichia coli</i> зі зниженою ферментативною активністю ($\times 10^6$)	35,02 $\pm$ 0,60 5,6,8,10,к1	27,32 $\pm$ 0,24 4,8,10,к2	26,18 $\pm$ 0,65 4,10,к2	22,81 $\pm$ 0,08 4,5,10,к2	29,53 $\pm$ 0,51 4,5,8,к2	14,33 $\pm$ 0,25	12,24 $\pm$ 0,25
<i>Bacteroides</i> ($\times 10^8$)	19,17 $\pm$ 0,33 5,6,8,10,к1	14,43 $\pm$ 0,13 4,10,к2	14,56 $\pm$ 0,36 4,к2	15,02 $\pm$ 0,27 4,к2	15,52 $\pm$ 0,27 4,к2	23,60 $\pm$ 0,29	21,17 $\pm$ 0,43
<i>Streptococcus viridans</i> ($\times 10^6$)	0,59 $\pm$ 0,01 5,6,8,10,к1	0,85 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,78 $\pm$ 0,02 4,к2	0,82 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,72 $\pm$ 0,01 4,5,8,к2	0,41 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,01

Продовження табл. 7.5

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Enterococcus faecium</i> ($\times 10^6$)	32,27 $\pm$ 0,56 5,6,8,10,к1	39,03 $\pm$ 0,34 4,8,10,к2	40,53 $\pm$ 1,01 4	41,20 $\pm$ 0,32 4,5,к2	43,53 $\pm$ 0,82 4,5	39,85 $\pm$ 0,65	44,11 $\pm$ 0,90
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ($\times 10^4$)	0,93 $\pm$ 0,02 5,6,8,10,к1	0,64 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,66 $\pm$ 0,02 4,к2	0,63 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,60 $\pm$ 0,01 4,5,8,к2	0,72 $\pm$ 0,01	0,75 $\pm$ 0,02
<i>Klebsiella</i> ($\times 10^5$)	1,44 $\pm$ 0,02 5,6,8,10,к1	2,05 $\pm$ 0,02 4,10,к2	2,13 $\pm$ 0,05 4,к2	2,08 $\pm$ 0,04 4,к2	2,21 $\pm$ 0,05 4,5,к2	0,23 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,01
<i>Candida albicans</i> ($\times 10^4$)	0,76 $\pm$ 0,01 5,6,8,10,к1	1,12 $\pm$ 0,01 4,6,8,к2	0,98 $\pm$ 0,02 4,5,к2	0,98 $\pm$ 0,01 4,5,к2	1,08 $\pm$ 0,02 4,к2	0,42 $\pm$ 0,01	0,85 $\pm$ 0,02
<i>Enterobacter</i> ($\times 10^3$)	2,35 $\pm$ 0,04 5,6,8,10,к1	1,82 $\pm$ 0,02 4,к2	1,88 $\pm$ 0,05 4	1,97 $\pm$ 0,03 4	2,06 $\pm$ 0,04 4,к2	2,01 $\pm$ 0,03	1,93 $\pm$ 0,04
<i>Citrobacter</i> ($\times 10^3$)	1,58 $\pm$ 0,03 5,10	1,46 $\pm$ 0,01 4,10,4	1,48 $\pm$ 0,04 10	1,51 $\pm$ 0,02 4	1,83 $\pm$ 0,03 4,5,6,к2	1,43 $\pm$ 0,02	1,35 $\pm$ 0,03
<i>Clostridioides difficile</i> ($\times 10^5$)	0,21 $\pm$ 0,01 5,6,8,10,к1	0,33 $\pm$ 0,01 4,8,10,к2	0,31 $\pm$ 0,01 4,8,10,к2	0,17 $\pm$ 0,01 4,6,к2	0,36 $\pm$ 0,01 4,6,к2	0,10 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,01
<i>Proteus</i> ($\times 10^3$)	1,05 $\pm$ 0,02 5,6,8,10,к1	0,84 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,82 $\pm$ 0,02 4,10	0,87 $\pm$ 0,01 4,10,к2	0,95 $\pm$ 0,02 4,5,6,8,к2	0,82 $\pm$ 0,01	0,76 $\pm$ 0,02

Примітка. к1, к2, 4, 5, 6, 8, 10 – статистично значима різниця з показниками груп КГ1, КГ2, Г4, Г5, Г6, Г8, Г10 ($p < 0,05$).

Заключення

Знижена колонізація *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* можуть впливати на високоселективний напівпроникний кишковий бар'єр з утворенням синдрому негерметичної кишки. Розвиток цього синдрому уповільнює метаболізм, викликає нестачу вітамінів, мінералів, амінокислот, викликає імунну

дискразію, ініціює процеси хронічного системного запалення, яке, втручаючись у взаємодію кишківник-вульва-вагіна може бути одним із чинників запальних та автоімунних змін, патогенетичних механізмів при передпухлинних та пухлинних ураженнях вульви. Вплив на мікробіоту кишківника може стати новою терапевтичною стратегією в профілактиці та лікуванні передпухлинних уражень вульви.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [333, 339, 340]:

1. 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. [333]
2. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоякісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. Медична та клінічна хімія. 2022;24(2):92-99. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212. [339]
3. 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>. [340]

РОЗДІЛ 8

ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНОЇ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ

8.1 Гістопатологічні особливості передпухлинних захворювань вувльви

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

У контрольній групі реєстрували як ороговілий, так і незроговілий (слизовий) епітелій. У біоптатах великих статевих губ, лобка і в області промежини епітелій був ороговілим і схожим на шкіру на інших ділянках тіла. В епідермісі можна побачити чотири чіткі шари – базальний клітинний шар зі стовпчастих клітин із високим співвідношенням ядро/цитоплазма, остистий, зернистий шар і роговий сплюснений шар із клітинами, що демонструють пікнотичні ядра (рис. 8.1).

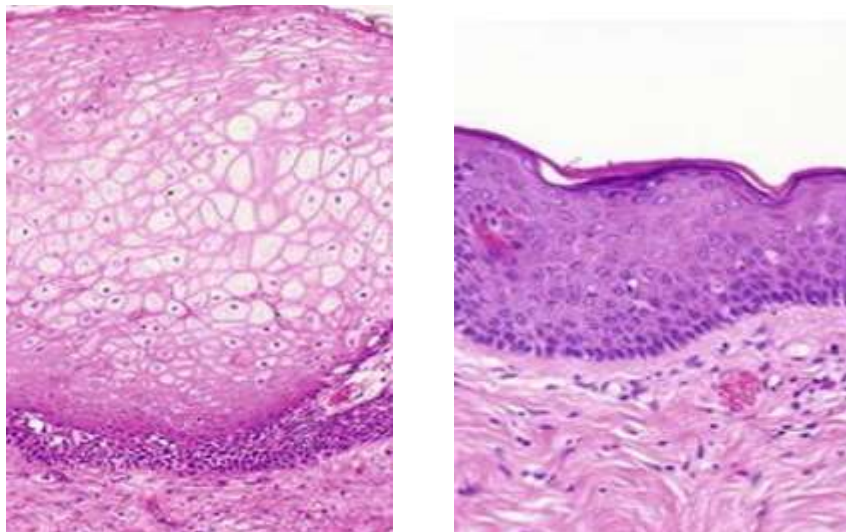


Рис. 8.1. Біоптат незміненої вувльви у жінки 35 років (А) і 62 роки (Б). Н&Е, зб. $\times 100$.

Придатки шкіри на цих ділянках включали волосяні фолікули, еккринні залози, апокринові залози та сальні залози. Біоптати шкіри, що покривала зовнішню поверхню великих статевих губ, була багата волосяними фолікулами, сальними залозами, еккриновими та апокриновими залозами. У біоптатах внутрішній поверхні не було волосяних фолікулів або апокринних залоз, але спостерігали кілька сальних залоз і деякі еккринні залози. В епітелії були присутніми такі типи клітин, як клітини Лангерганса, Меркеля та меланоцити. Строма вульви складалася з веретеноподібних, зірчастих, веретеноподібних багатоядерних клітин.

Як звісно, перший тип плоскоклітинного раку вульви складається переважно з незроговілих карцином і викликається інфекцією ВПЛ ВКР. Цей тип карциноми вульви асоціюється з бородавчастою та/або базалоїдною ВПЛ-залежною VIN, разом згрупованих як VHSIL. Другим й найпоширенішим типом раку є диференційований ороговілий плоскоклітинний рак, який часто виникає на фоні LS. Вважається, що dVIN, який не має відношення до ВПЛ, є попередником цього типу VSCC. Серед ВПЛ-неасоційованих передпухлинних уражень вульви виділяють асоційовані з мутацією *TP53* (p53-mut) і неасоційовані з *TP* мутацією (p53-wt) (WHO, 2020) [7].

Основними морфологічними особливостями біоптатів вульви від осіб 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; могла бути койлоцитотипія у верхніх шарах епітелію. У біоптатах уражень при VHSIL відмічалось порушення дозрівання клітин, визначалася клітинна атипія епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нерівність контуру ядер, багатоядерні клітини, втрата полярності, плейоморфізм, виражена ядерна атипія і гіперхромазія, мітози та апоптотичні тільця. У 1/3 випадків VHSIL

поширювався на фолікулярний епітелій або сальні залози. Відзначалося також відкладення амілоїду у шкірі ураженої ділянки.

Бородавчастий (кондиломатозний) тип VHSIL мав шипоподібну або сосочкоподібну поверхню з глибокими та широкими сітчастими гребенями, які часто наближалися до поверхні, що надавало характерного кондиломатозного вигляду. Він характеризувався наявністю койлоцитів, дискератотичних та багатоядерних клітин. Існував вражаючий клітинний поліморфізм і докази аномального дозрівання клітин. Часто зустрічалися округлі форми клітин, багатоядерність, аномальні мітотичні фігури та акантоз (рис. 8.2).

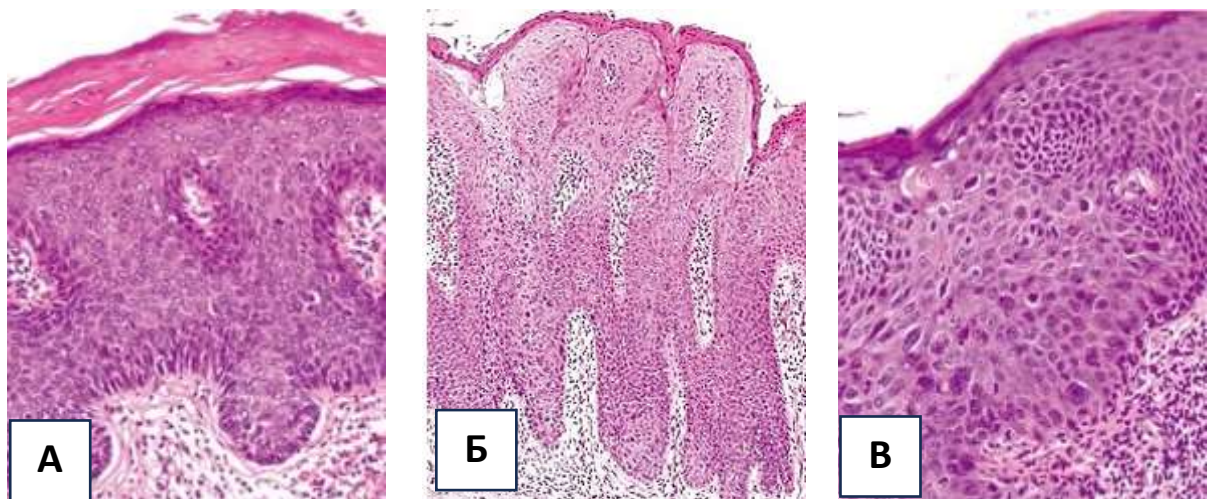


Рис. 8.2. Мікрофотографія первинного біопсійного зразка шкіри вульви з VHSIL. А. Базалоїдний підтип VHSIL з недиференційованими клітинами базалоїдного вигляду, що заміщають всю товщину плоского непапіломатозного епідермісу; Б. Бородавчастий підтип VHSIL, що демонструє широкі та глибокі сітчасті гребені, що надає ураженню характерного кондиломатозного вигляду. В. VHSIL змішаної морфології з проміжними базалоїдними/бородавчастими ознаками. Забарвлення Н&Е. 36. × 150 (А, В); × 50 (Б).

Ряд дослідників припускають, що базалоїдний тип VHSIL прогностично більш несприятливий, ніж бородавчастий тип [341]. Базалоїдний (або недиференційований, або плоский тип) VHSIL характеризувався потовщенням

епітелієм з відносно плоскою та непапіломатозною поверхнею, з наявністю однорідних недиференційованих клітин базалоїдного вигляду, які зазвичай заповнювали всю товщину епітелію. Мітотичні фігури були численними, але койлоцитарні клітини та округлі клітини зустрічалися рідше, ніж при бородавчастому VHSIL.

У понад половині випадків спостерігалася змішана морфологія – бородавчаста та базалоїдна.

Гістопатологічно звичайні ураження VHSIL легко розпізнавалися, тоді як розпізнати dVIN було важко, оскільки його рідко діагностували як одиночне ураження. dVIN часто виявлявся безпосередньо поруч із LS, VSCC і характеризувався потовщеним епітелієм, що було пов'язано з подовженням і анастомозами сітчастих гребенів. 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 (нижні 2-3 шари епітелію) (рис. 8.3).

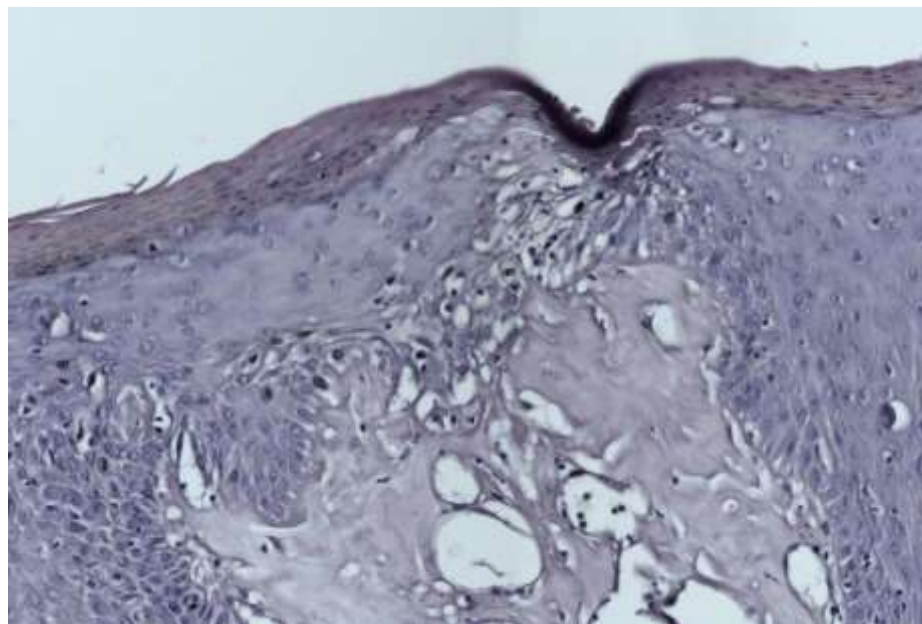


Рис. 8.3. Мікрофотографія первинного біопсійного зразка вульви з dVIN. Наявність базально-клітинної атипії. Забарвлення Н&Е. 36. × 150.

Діагностично більш цінними для встановлення dVIN була наявність базально-клітинної атипії (включаючи розлад базальних клітинних шарів, великі плеїоморфні 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. 8.4).

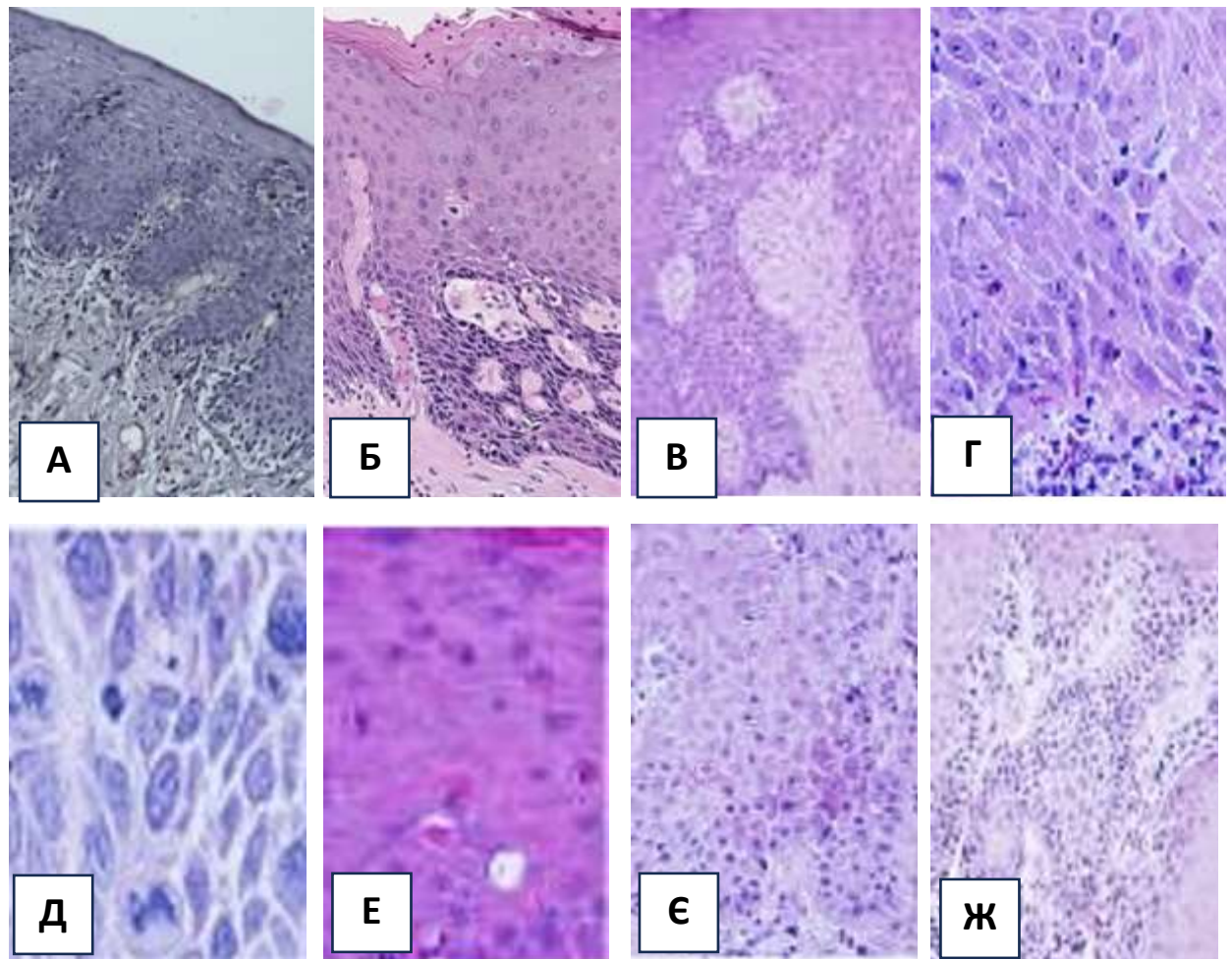


Рис. 8.4. Мікрофотографії гістологічного дослідження біоптатів вульви з dVIN. А – подовження сітчастих гребенів, Б – подовження та анастомоз січастих гребенів; В. – невпорядкований базально-клітинний шар, акантоз, Г – помітні ядерця і невпорядкований базально-клітинний шар, Д – атипові мітози, Е і Є – дискератоз, Ж – утворення кератинових перлин у сітчастому гребені, дискератоз та базально-клітинна атипія. Забарвлення Н&Е. Зб. × 50 (а), × 100 (б, в, ж), × 200 (є), × 400 (г, д, е).

Зазвичай присутні дис- і паракератоз при dVIN були пов'язані з помітними міжклітинними містками. Дискератоз характеризувався порушенням дозрівання і передчасним зроговінням плоских клітин, розташованих глибше в епітелії.

У парабазальних шарах епітелію окремі клітини та скупчення клітин демонстрували передчасне дозрівання з великими клітинами, які мали еозинофілію цитоплазми та навіть утворення кератинових перлин. Ядра вміщували помітні ядерця, зазвичай переважно в (пара)базальних кератиноцитах. Атипові мітотичні фігури можна було побачити переважно в нижніх шарах.

Найбільш поверхневі шари при dVIN демонстрували нормальне дозрівання без атипових клітин, хоча дискератоз міг бути присутнім над (пара)базальними шарами з клітинами, які мали везикулярні ядра, помітні ядерця та велику кількість еозинофільної цитоплазми.

Оскільки цитологічна атипія при dVIN обмежувалася базальними шарами епідермальних клітин, її можна було сплутати із плоскоклітинною гіперплазією або LS.

Розпізнанню dVIN перешкоджав високий ступінь клітинної диференціації в поєднанні з відсутністю широко поширеного архітектурного безладу, ядерного плейоморфізму та дифузної ядерної атипії. Ймовірно, саме це призводило до значної недодіагностики dVIN. Однак дуже важливо правильно розпізнати це ураження через його високий злоякісний потенціал і швидке прогресування до VSCC. Встановлення правильного патогістологічного діагнозу є надзвичайно важливим для забезпечення належного лікування та подальшого спостереження.

dVIN був представлений незроговілим (37 (24,03 %)) та зроговілим (кератинізуючим) (95 (75,97 %)) типами, поєднанням незроговілого та зроговілого (22 (14,29 %)) варіантами (рис. 8.5).

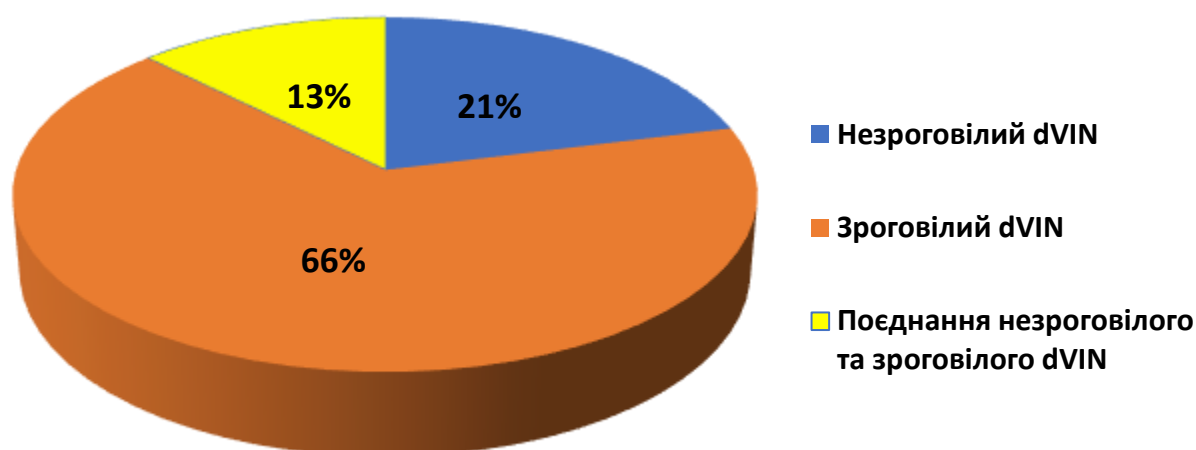


Рис. 8.5. Розподіл гістологічних типів dVIN серед обстежених пацієнток.

Незроговілий dVIN був базалоїдного або проміжного типу.

На малому збільшенні мікроскопа при базалоїдному типі незроговілого dVIN реєстрували нормальну товщину епітелію, або потовщення до 0,5 мм, епідермальні гребені були редуковані, мали сплющений акантоз у вигляді цибулин або були притупленими. Реєструвалася нормальна строма, фіброзована і/або склерозована, інфільтрація строми лімфоцитами була в основному помірною, але могла бути й вираженою.

При проміжному типі незроговілого dVIN відмічали нормальну товщину епітелію, або потовщення до 0,6 мм, епідермальні гребені були як редуковані, так і збільшені. Строма була нормальною, фіброзованою і/або склерозованою, інфільтрація строми лімфоцитами була варіабельною.

Зроговілий dVIN був представлений атрофічним (15 (12,82 %)), ледь помітним («ніжним») (6 (5,13 %)), традиційним (73 (62,39 %)), акантолітичним (9 (7,69 %)) та гіпертрофічним ((14 (11,97 %)) типами (рис. 8.6).

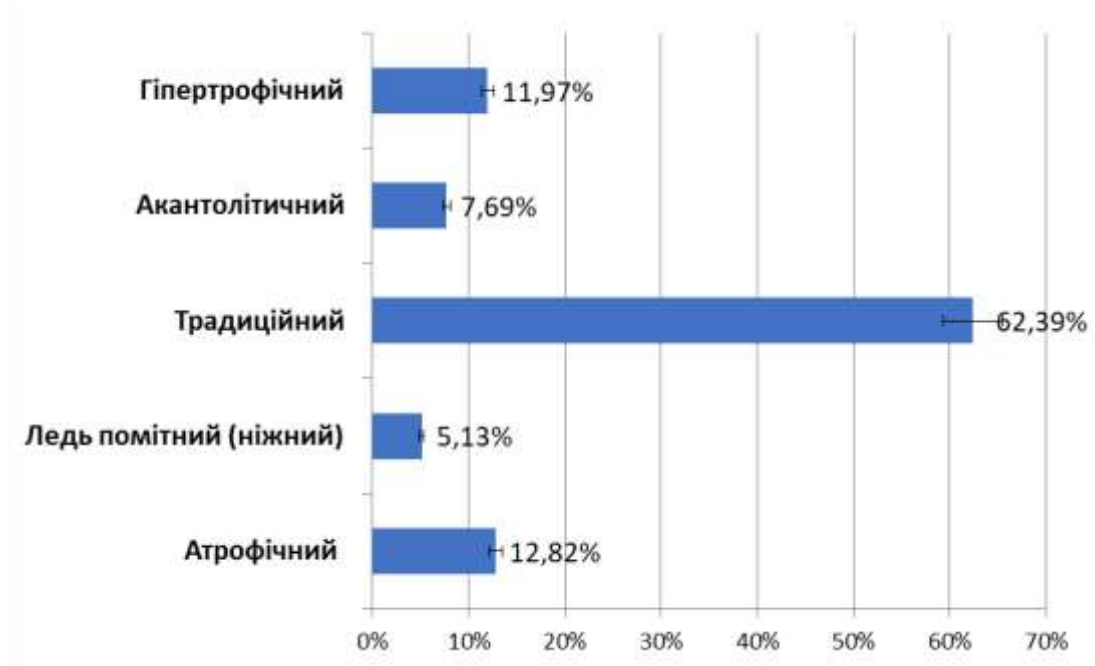


Рис. 8.6. Розподіл гістологічних підтипів зроговіння при зроговілому dVIN серед обстежених пацієнток.

На малому збільшенні мікроскопу при атрофічному типі ороговілого dVIN відмічали тонкий, $< 0,2$ мм епітелій, редуковані епідермальні гребені, нормальну строма, фіброзовану і/або склерозовану строма з різною інфільтрацією лімфоцитами.

«Ніжний» тип неорговілого dVIN характеризувався нормальним за товщиною епітелієм, редукованими або незміненими епідермальними гребенями, нормальною, фіброзованою і/або склерозованою стромаю зі слабкою або помірною інфільтрацією лімфоцитами.

При традиційному типі ороговілого dVIN відмічали нормальну, або збільшену до 0,9 мм товщину епітелію, збільшені розгалужені або зливні епідермальні гребені, нормальну, фіброзовану і/або склерозовану строма з різною інфільтрацією лімфоцитами.

При акантолітичному ороговілому dVIN реєстрували нормальну або збільшену до 1,5 мм товщину епітелію, розгалужені або зливні епідермальні гребені, фіброзовану і/або склерозовану строма, інколи нормальну, з різною інфільтрацією лімфоцитами.

Гіпертрофічний тип ороговілого dVIN був представлений вираженим потовщенням епітелію до 2,2 мм, розгалуженими зі складною архітектурою епідермальними гребенями, фіброзованою і/або склерозованою строною, слабкою, інколи нормальною інфільтрацією лімфоцитами.

При великому збільшенні мікроскопа оцінювали ядра клітин. Гіперхроматичні базальні ядра при dVIN мали дві форми: овоїдне збільшення, що створювало базалоїдноподібний вигляд, або подовжену веретеноподібну форму, ніби стиснуту позаклітинною рідиною. Гіперхроматичні базальні ядра спостерігалися у 30,53 % (29/95) ороговілих dVIN і 10,81 % (4/37) незроговілих dVIN. Ядра з везикулярним хроматином були округлими, блідими і містили великі або численні видимі ядерця.

Виявлені гістопатологічні характеристики та відмінності зроговілої та незроговілої форми dVIN представлені у табл. 8.1.

Таблиця 8.1

Гістопатологічні особливості dVIN

Показник	Зроговілий dVIN (n=95)	Незроговілий dVIN (n=37)	Усього (n=132)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Гіперхроматичний хроматин, n (%)	79(83,16)	37(100)	116(87,88)
Везикулярний хроматин, n (%)	16(16,84)*	0(0,00)	16(12,12)
Ядерний плейоморфізм, n (%)	93(97,89)	36(97,30)	129(97,73)
Ядерне розширення, n (%)	93(97,89)	37(100)	130(98,48)
Базальні мітози, n (%)			
• <1	29(30,53)	7(18,92)	36(27,27)
• 1–2	47(49,47)	18(48,65)	65(49,24)
• ≥3	19(20,00)	12(32,43)	31(23,48)
Товщина епітелію, (M±SEM), мм	0,47±0,06	0,29±0,04	0,35±0,05

Продовження табл. 8.1

1	2	3	4
Дозрівання епітелію, n (%)			
• $\geq 71\%$	46(48,32)*	0(0,00)	46(34,85)
• 41%-70%	44(46,32)*	0(0,00)	44(33,33)
• 11%-40%	0(0,00)*	19(51,35)	19(14,39)
$\leq 10\%$ = відсутність дозрівання	0(0,00)*	18(48,65)	18(13,64)
Передчасне дозрівання, n (%)	70(73,68)*	0(0,00)	70(53,03)
Внутрішньоклітинні вакуолі, n (%)	14(14,74)	4(10,81)	18(13,64)
Аномальна когезія, n (%)	57(60,00)*	9(24,32)	66(50,00)
Спонгіоз	56(58,95)*	9(24,32)	65(49,24)
Міжклітинні вакуолі	15(15,79)*	1(2,70)	16(12,12)
Аномальний роговий шар, n (%)	87(91,58)	32(86,49)	119(90,15)
Тонкий паракератоз	36(37,89)	13(35,14)	49(37,12)
Товстий паракератоз + блідий шар	31 (32,63)	11(29,73)	42(31,82)
Гіперкератоз $\pm$ паракератоз	26(27,37)	10(27,03)	36(27,27)
Ерозія	3(3,16)	0(0,00)	3(2,27)
Аномальний розмір сітчастих гребенів, n (%)	88(92,63)	33(89,19)	121(91,67)
• відсутні/зменшені	34(35,79)	12(32,43)	46(34,85)
• збільшені	54(56,84)	22(59,46)	76(57,58)
Аномальний стромальний колаген, n (%)	74(77,89)*	21(56,76)	95(71,97)
• склероз	36(37,89)	8(21,62)	44(33,33)
• фіброз	18(18,95)	11(29,73)	29(21,97)
• і фіброз, і склероз	20(21,05)*	2(5,41)	22(16,67)
Лімфоцитарний інфільтрат, n (%)			
• відсутній або мізерний	39(41,05)*	8(21,62)	47(35,61)
• помірний	36(37,89)	14(37,84)	50(37,88)
• щільний	19(20,00)*	16(43,24)	35(26,52)

Примітка. * – статистична вірогідність з показником групи з незроговілим dVIN ($p < 0,05$).

При великому збільшенні мікроскопа при dVIN частіше візуалізували гіперхромний, щільний хроматин з ядерцями, які погано проглядалися. Більш рідкими проявами атипії був везикулярний, відкритий хроматин, збільшені еозинофільні ядерця, інколи зустрічалися двоядерні клітини. Переважало дифузне вираження збільшення ядер більше, ніж у 3 рази порівняно з ядрами лімфоцитів. Рідше відмічали варіабельне збільшення більшості ядер до розмірів, які були збільшені порівняно з ядрами лімфоцитів у 2 рази. Частіше ядра однозначно відрізнялися від ядер нормального епітелію. Рідше диференціація між нормальними та патологічними ядрами можлива була лише за допомогою p53. Плейоморфізм частіше проявлявся вираженою варіабельністю ядер, їх нерівними краями. Рідше варіабельність ядер була присутньою, але більшість ядер демонструвала однакову форму зі збільшеним везикулярним ядром. Переважно спостерігали збільшення кількості мітозів: більше одного на 1 мм довжини базальної мембрани. Інколи зустрічали фігури мітозу у вигляді букв X і Y, фрагменти додаткових хромосом, відокремлені від основного веретена мітозу.

Згідно з даними існуючих досліджень, тільки атипія базального шару може вважатися діагностично значущою при dVIN. Інші ознаки лише підтверджують наявність dVIN [342].

При VPD у 36 пацієнток 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 амфотільної цитоплазми, так звані клітини Педжета – інтраепідермальні клітини з великим ядром, яке часто мали помітні виражені ядерця та рясну, як правило, прозору білу цитоплазму, позитивну на муцин. Клітини зустрічалися поодинокі, в невеликих скупченнях або великими гніздами. Плоский епітелій переважно був гіперпластичний з гіпер- або паракератозом. Клітини Педжета могли поширюватися в придаткову протоку та волосисто-сальні одиниці, і вони, скоріше за все, були результатом

проліферації аднексальних стовбурових клітин, що знаходилися в воронково-сальній одиниці волосяних фолікулів і придаткових структурах (рис. 8.7).

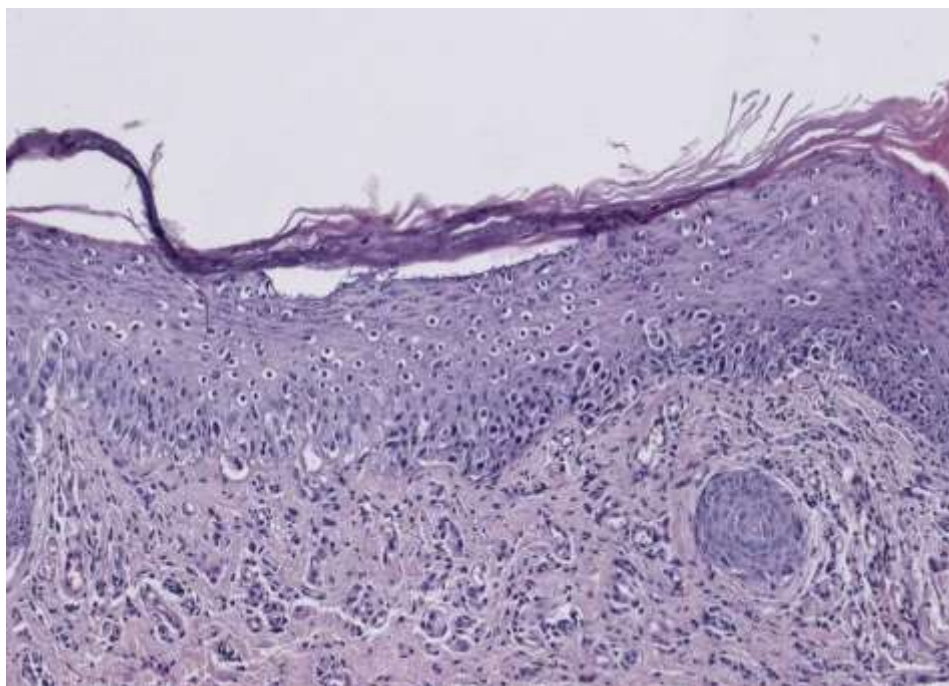


Рис. 8.7. Мікрофотографія біопсійного зразка вульви з VPD. В епідермісі характерні великі клітини із надмірною кількістю світлої, прозорої, базофільної або амфотільної цитоплазми, так звані клітини Педжета – інтраепідермальні клітини з великим ядром, яке часто мали помітні виражені ядерця та рясну, як правило, прозору бліду цитоплазму. Забарвлення Н&Е. 36. × 150.

Клітини Педжета містили слизовий секрет у цитоплазмі. Інколи в епідермісі спостерігали мітотичні фігури та апоптотичну тільця.

Зазвичай клітини Педжета були поширені у вигляді окремих клітин по всьому епідермісу або обмежені нижнім і середнім шарами епідермісу. Хоча б один шар плоских клітин відокремлював клітини Педжета від епідермісу на відміну ситуації, коли злоякісні клітини можуть безпосередньо контактувати з дермою. Також можна було в епітелії залоз спостерігати утворення із справжніми порожнинами. Змішаний запальний інфільтрат різної інтенсивності при VPD розташовувався у верхній частині дерми й переважно складався з лімфоцитів та плазматичних клітин.

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. 8.8)

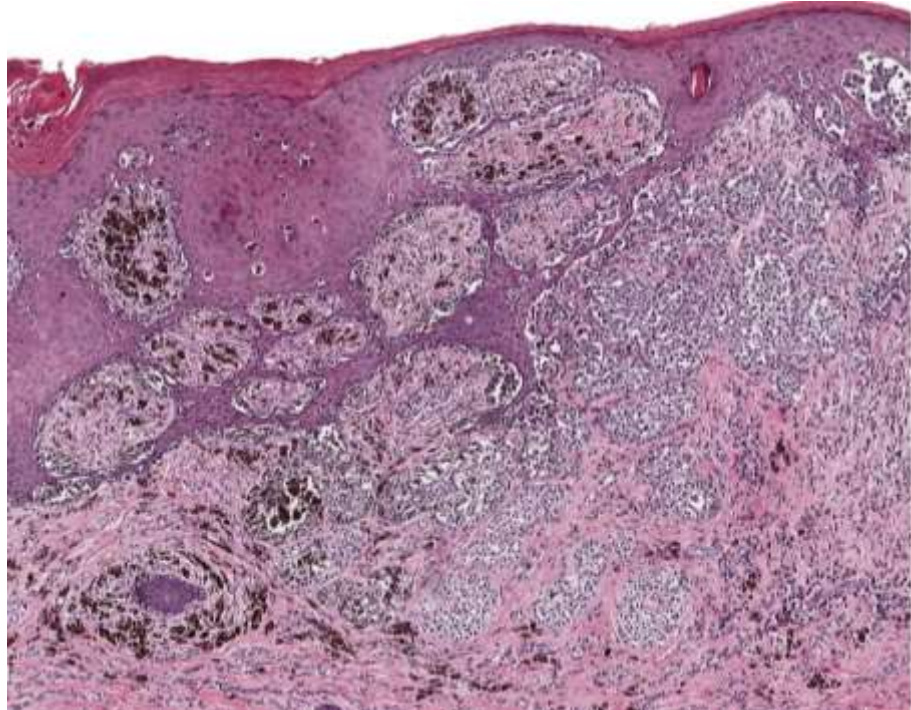


Рис. 8.8. Мікрофотографія зразка вульви з меланою *in situ*. Асиметрична проліферація меланоцитів на з'єднанні зі змінним епідермальним акантозом і епідермальними скупченнями сильно пігментованих меланофагів. Забарвлення Н&Е. 36. × 100.

Заключення

Морфологічні зміни при VHSIL подібні з усіма ВПЛ-асоційованими інтраепітеліальними поразками, наприклад, як при цервікальній HSIL. Диспластичні зміни зачіпають, як правило, всю товщину епітелію, характеризуються вираженим клітинним поліморфізмом, а також порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення з гіперхромією ядер. Характерна наявність койлоцитарних змін у верхніх шарах епітелію при ВПЛ-залежних формах VIN.

Морфологічна діагностика dVIN складає певні труднощі через невиражену атипію, високого ступеня диференціювання диспластичних клітин, а також через відсутність точних і відтворюваних діагностичних критеріїв оцінки. Характерні пара- і дискератоз, базальна ядерна атипія клітин зі збільшенням їх у розмірах та наявністю ядерців. Койлоцитарні зміни не виявляються. Макронуклеолі та кутові ядра повинні спонукати патологоанатома розглянути діагноз dVIN. Порушення дозрівання та поява бруківки є іншими специфічними та відтворюваними ознаками dVIN, які можуть бути особливо корисними там, де ядерна атипія менш виражена.

При VPD характерний 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.

8.2 Імуногістохімічні особливості передпухлинних уражень вульви

При проведенні ІГХ дослідження біоптатів вульви вивчали результати імунозабарвлення МАТ до Ki-67, p16^{INK4a}, p53, GATA3, CK 7, S100, HMB-45, Melan A.

VHSIL зазвичай легко діагностувати лише за допомогою оцінки забарвлення Н&Е.

При ІГХ дослідженні VHSIL блок-позитивний p16^{INK4a} спостерігався у 86 (98,85 %) осіб. У однієї (1,15 %) жінки VHSIL був негативним на p16^{INK4a}. 6 (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) (рис. 8.9, рис. 8.10, табл. 8.2).

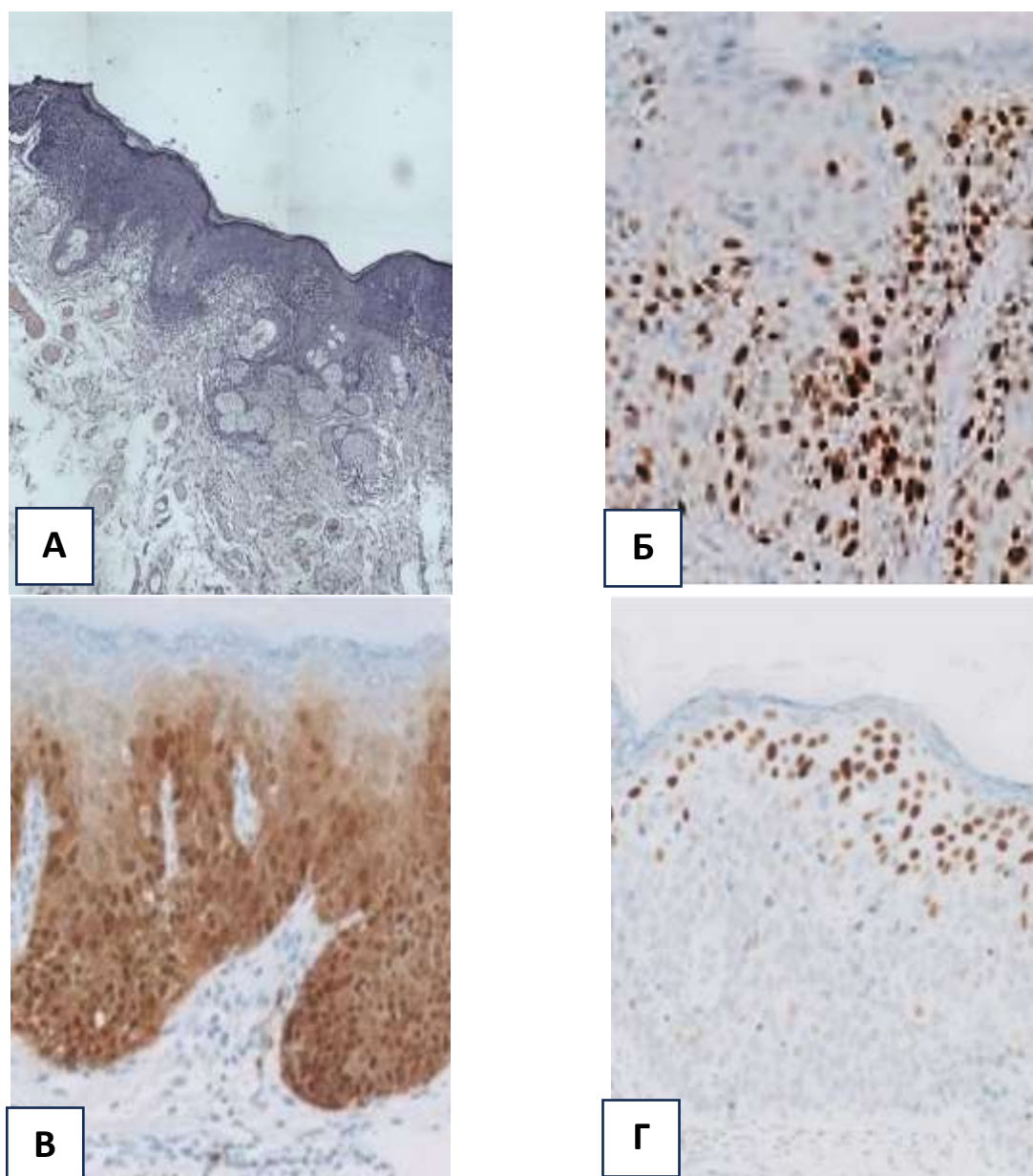


Рис. 8.9. Гістологічне зображення шкіри вульви з бородавчастим підтипом VHSIL: А – VHSIL демонструє широкі та глибокі сітчасті гребені, що надає ураженню характерного кондиломатозного вигляду; Б – збільшена експресія $Ki-67 \leq 2/3$; В – блок позитивна експресія $p16^{INK4a} \leq 2/3$ епітеліального пласту; Г – середньоепітеліальний позитивний патерн $p53$ із збереженням базального шару. Забарвлення Н&Е (А), МАТ до $Ki-67$ (Б), МАТ до $p16^{INK4a}$ (В), МАТ до $p53$ (Г). Зб. $\times 50$ (А), $\times 200$ (Б, В, Г).

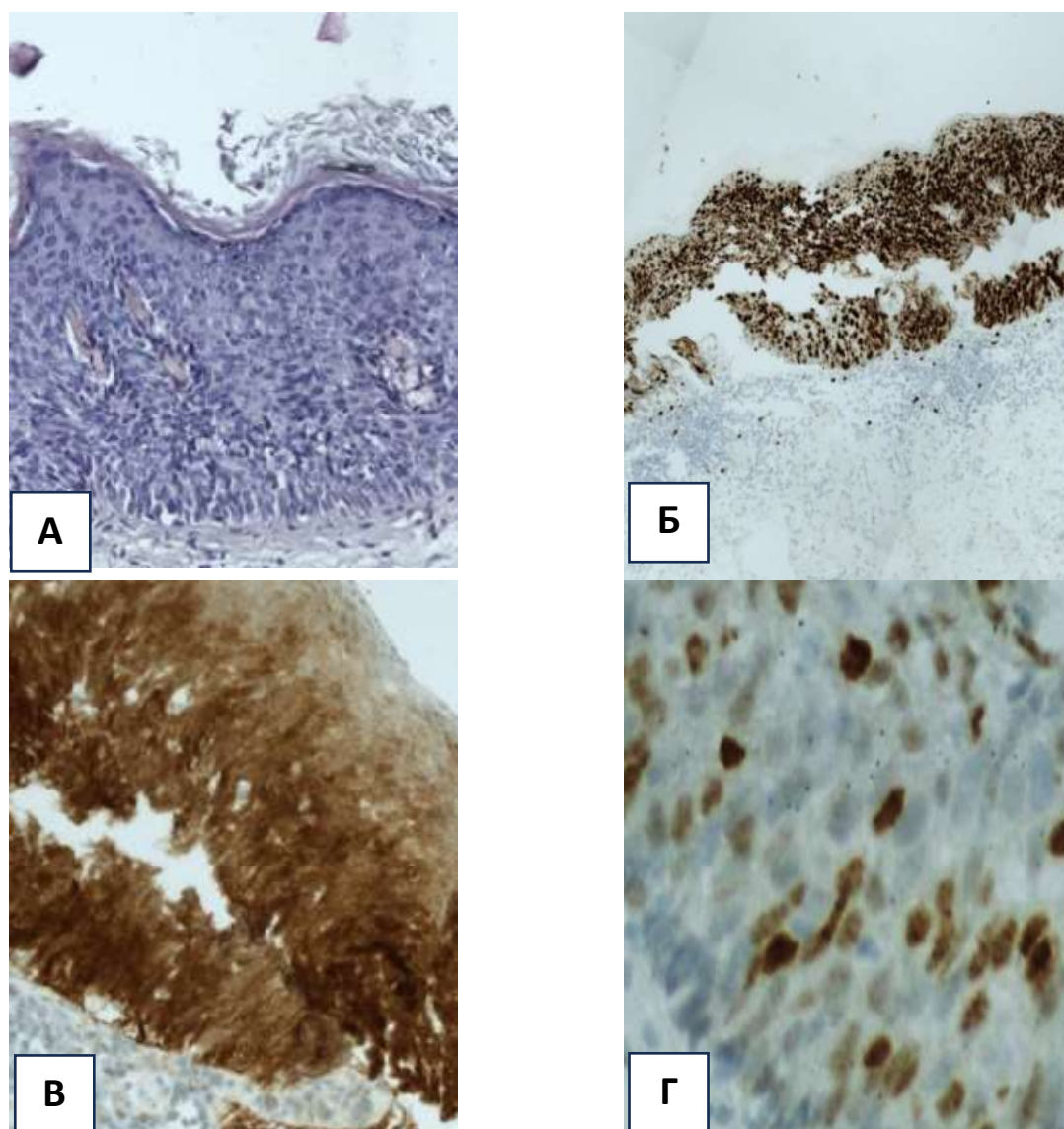


Рис. 8.10. Гістологічне зображення шкіри вульви з базалоїдним VHSIL: А – потовщений епітелій з відносно плоскою та непапіломатозною поверхнею, з наявністю однорідних недиференційованих клітин базалоїдного вигляду, які заповнюють всю товщину епітелію; численні мітотичні фігури, поодинокі койлоцитарні клітини та округлі клітини; Б – імунопозитивні клітини до Ki-67; В – блок-позитивність для p16^{INK4a} >2/3, що включає базальний шар; Г – розсіяний тип забарвлення МАТ до p53. Забарвлення Н&Е (А), ІГХ МАТ до Ki-67 (Б), ІГХ МАТ до p16^{INK4a} (В), ІГХ МАТ до p53 (Г). 36. × 200 (А, Б, В); ×400 (Г).

Таблиця 8.2

**Імуногістохімічні моделі забарвлення p16^{INK4a}, p53 і
Ki-67 при передпухлинних ураженнях вульви, n (%)**

Показник	VHSIL, n=87	dVIN, n=154
p16^{INK4a}		
Негативний	1(1,15)*	32 (68,1)
Нерівномірний	1 (1,15)*	14(29,8)
Блок позитивний		
≤1/3	8(9,20)*	0(0,00)
≤2/3	43(49,43)*	0(0,00)
>2/3	35(40,23)*	3(1,95)
p53		
Дикий тип		
Розсіяний	42(48,28)*	53(34,42)
Середньо-епітеліальний	45(51,72)*	0(0,00)
Мутантний тип		
Позитивний	1(1,15)*	64(41,56)
Нульовий	0(0,00)*	37(24,03)
Цитоплазматичний	0(0,00)	0(0,00)
Ki-67		
Незбільшений		
Нормальний	1(1,15)*	20(12,99)
«Вірусний» Ki-67	6(6,90)*	0(0,00)
Збільшений		
≤1/3	4(4,60)*	118(76,62)
≤2/3	48(55,17)*	13(8,44)
>2/3	34(39,08)*	3(1,95)

Примітка. * - статистична вірогідність з показником групи з dVIN (p<0,05).

При VHSIL маркер Ki-67 виявляли в 100% випадках. Забарвлення у 1 (1,15 %) випадку було нормальним, підвищеним у 86 (98,85 %). Підвищення Ki-67 у ≥2/3 епідермісу було виявлено у 34 (39,08 %) VHSIL. Забарвлення Ki-67 ≤2/3 було переважним і реєструвалося у 48 (55,17 %) зразках.

Усі позитивні на ВПЛ 16 особи мали при VHSIL забарвлення на p53 дикого типу, що підтверджувалося підвищенням Ki-67 у епітелії. 42 (48,28 %) осіб з VHSIL показали знижену інтенсивність забарвлення p53. Забарвлення середнього епітелію p53 із збереженням базального клітинного шару спостерігалось у 45 (51,72 %) VHSIL. Один (1,15 %) випадок з VHSIL показав мутантне позитивне фарбування p53. Це ураження показало очевидну морфологію VHSIL L, блок-позитивний p16^{INK4a} та у жінки був ВПЛ ВКР.

Зі 154 ВПЛ-незалежних VIN 131 (85,06 %) спочатку були зареєстровані як VHSIL. Мутантне забарвлення p53 було присутнє у 101 (65,58 %) випадку: 64 (41,56 %) у осіб з позитивним забарвленням і 37 (24,03 %) з нульовим забарвленням. Решта 53 (34,42 %) обстежених мали розсіяне фарбування p53 дикого типу.

Нами 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 53 (34,42 %) обстежених, другий – у 37 (24,03) пацієнток та третій – у 64 (41,56 %) осіб (рис. 8.11).

Недавні дослідження показали, що GATA-зв’язуючий білок 3 (GATA3), який експресується в інших злоякісних пухлинах солідних органів, є потенційним новим ІГХ-маркером для dVIN. GATA3 сильно експресується в молочній залозі та уротеліальній карциномі; однак література припускає, що втрата експресії GATA3 може корелювати з пухлиногенезом уражень dVIN. У проведеному дослідженні експресія GATA3 при VIN варіювала від інтенсивної при VHSIL і dVIN до послабленої і повної втрати при dVIN (рис. 8.12).

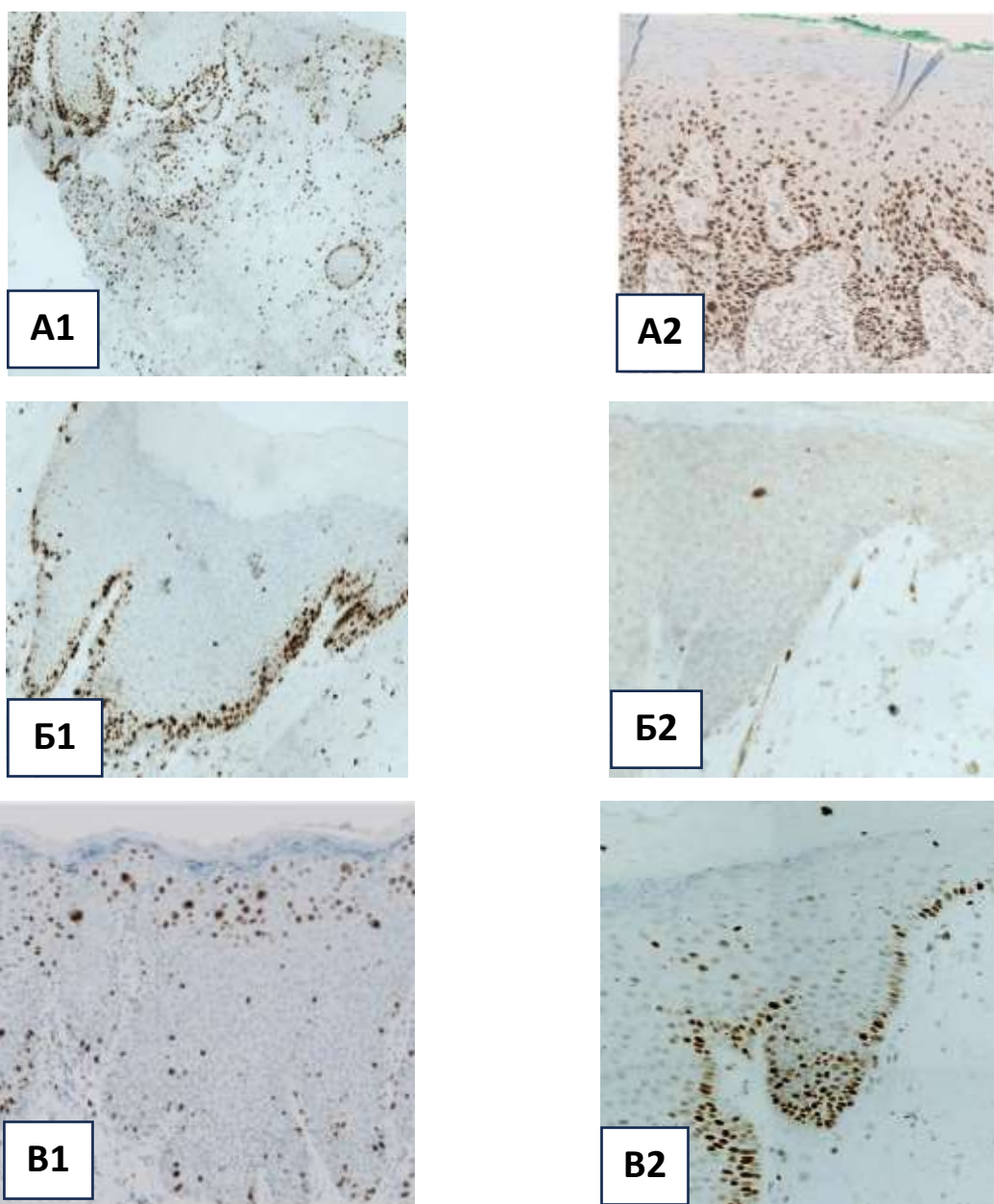


Рис. 8.11. Типові варіанти ІГХ-зabarвлення при поєднанні ІГХ маркерів Ki-67 та p53 при dVIN: А – Ki-67 в базальних та супрабазальних кератиноцитах (А1) та p53 “дикий” (розсіяний) тип (А2); Б – імунопозитивні клітини до Ki-67 у в базальних та супрабазальних кератиноцитах (Б1) та p53 “мутантний” (нульовий) тип (Б2); В – Ki-67-позитивні кератиноцити в середніх та верхніх відділах епітелію (В1) та розсіяна дифузна/парабазальна гіперекспресія p53 (В2). Імунозabarвлення МАТ до Ki-67 (А1, Б1, В1); МАТ до p53 (А2, Б2, В2). Зб. × 50.

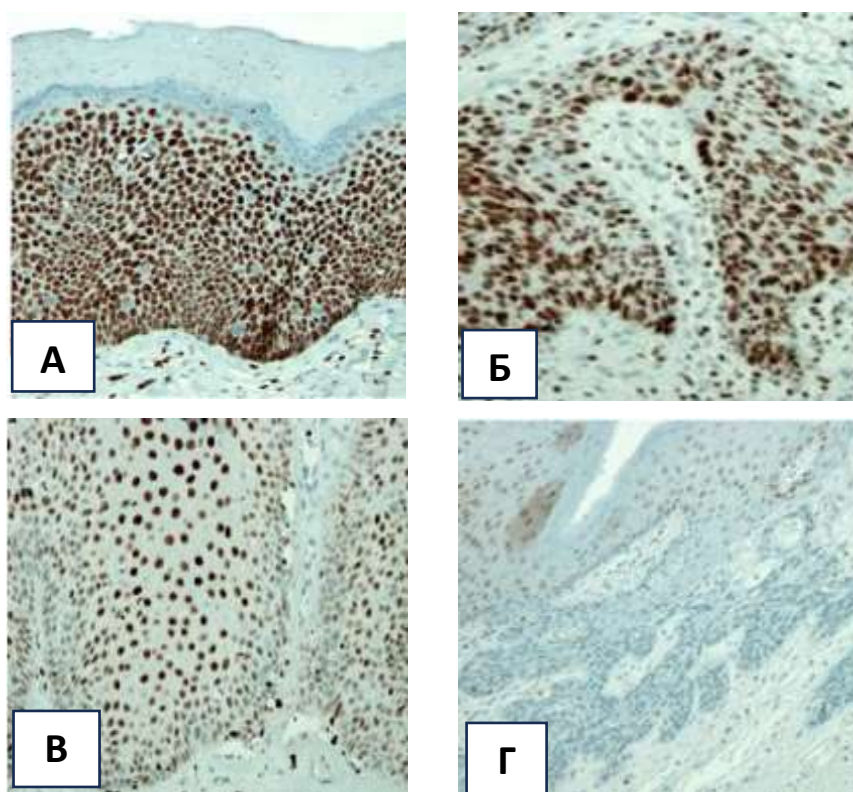


Рис. 8.12. ІГХ забарвлення GATA3 при різних випадках VIN. А – інтенсивна експресія GATA3 при VHSIL; Б – відсутність помірного зниження експресії GATA3 при dVIN; В – незначна втрата експресії GATA3 при dVIN у базальних шарах епідермісу; Г – значне зниження експресії GATA3 у шарі базальних клітин при dVIN. ІГХ. Забарвлення МАТ до GATA3. 36. × 200.

Патогномонічною ІГХ-ознакою dVIN імунозабарвлення цитокератином 17 (СК 17) (рис. 8.13).

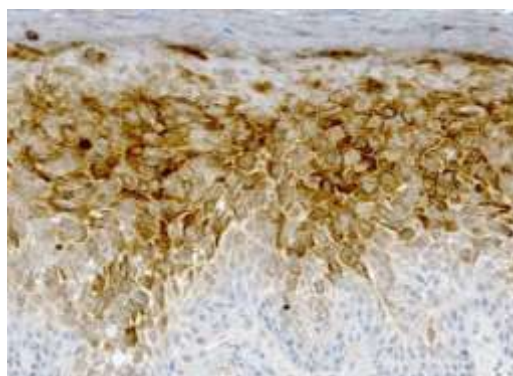


Рис. 8.13. ІГХ забарвлення СК17 біоптату вульви при VIN. Забарвлення МАТ до СК17. 36. × 200.

Відмінною рисою ІГХ дослідження при VPD було забарвлення у всіх випадках кератином СК-7, Ki-67 і GATA3, відсутність забарвлення p16^{INK4a} і Melan-A (рис. 8.14).

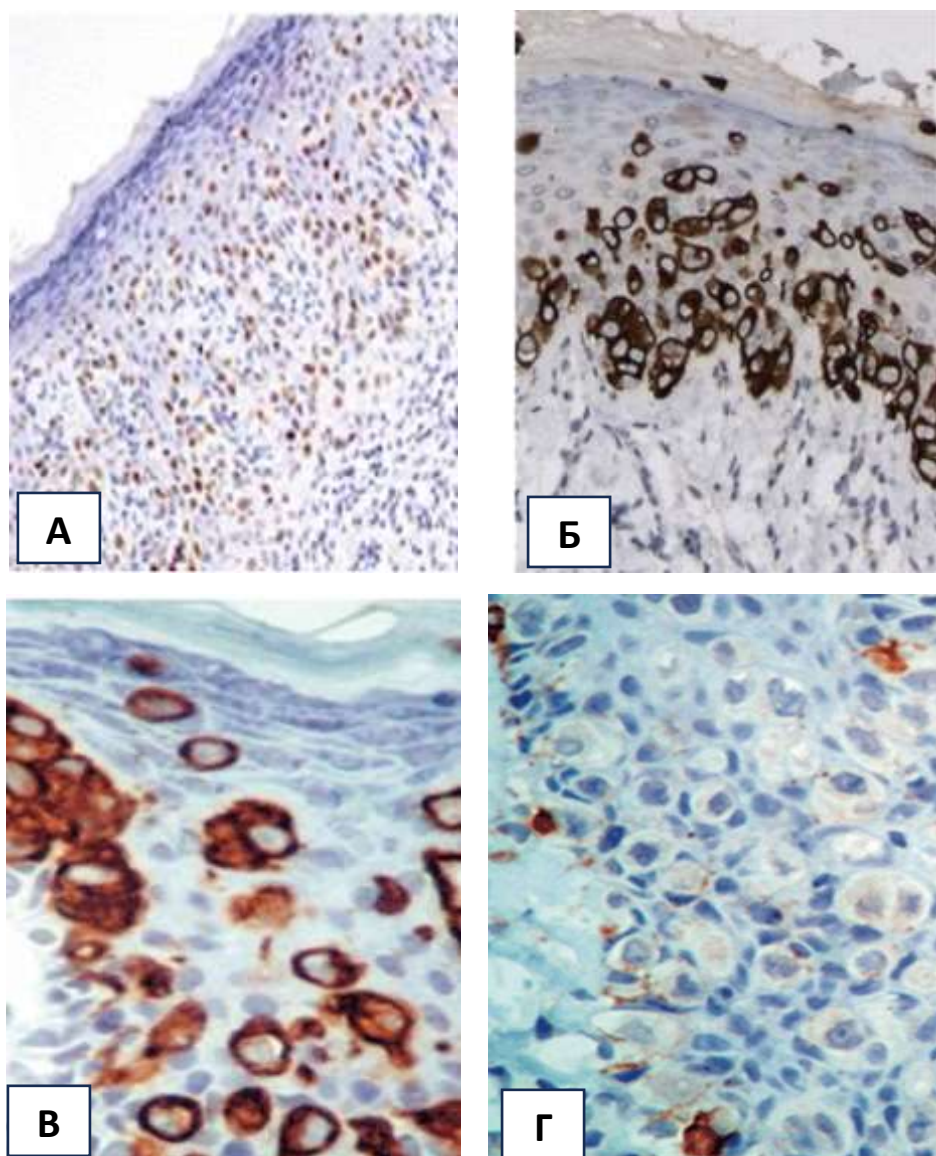


Рис. 8.14. Мікрофотографії ІГХ-дослідження біоптатів вульви з VPD:
А – експресія GATA3; Б – експресія Ki-67 у клітинах Педжета; В – клітини Педжета, позитивно забарвлені МАТ до СК-7; Г – відсутність експресії Melan-A. Забарвлення Н&Е (А), МАТ до Ki-67 (Б); МАТ до СК-7 (В), МАТ anti-MART-1/melan A (Г). Зб. × 50 (А); ×150 (Б); ×400 (В, Г).

При меланомі *in situ* високочутливим ІГХ маркерами показали себе HMB-45, S-100, SOX10 та Melan-A. Специфічність S-100 виявилась низькою,

оскільки він експресується на адипоцитах, хондроцитах, клітинах Лангерганса та пухлинних клітинах, асоційованих з цими клітинами. НМВ-45 – це антитіло, специфічне для маркування меланоми чорного кольору, яке розпізнає меланоцитарний антиген GP100 (також званий Pmel 17). НМВ-45 експресувався в цитоплазмі, його специфічність була вища, ніж у S-100. Проведене дослідження показало, що НМВ-45 є чутливим маркером меланоми *in situ* з чутливістю 87,50 % (рис. 8.15).

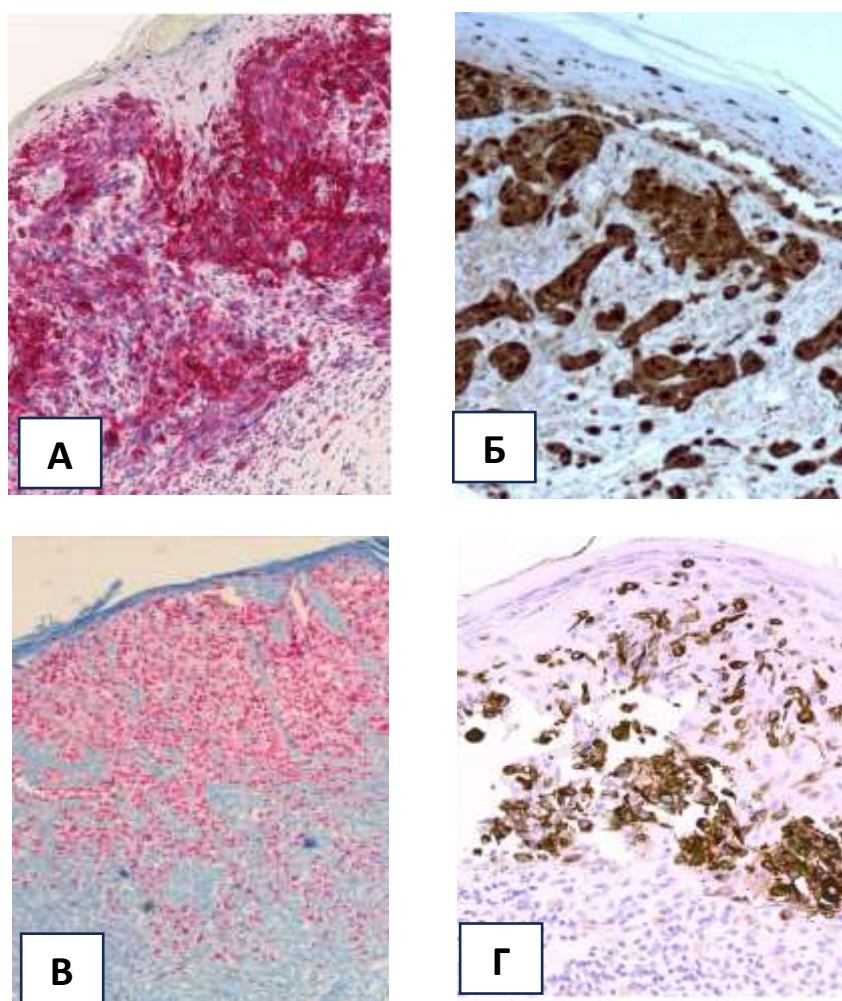


Рис. 8.15. Мікрофотографія зразка меланоми *in situ*: А – позитивне забарвлення МАТ до НМВ-45; Б – позитивне забарвлення МАТ до S-100; В – позитивне забарвлення МАТ до SOX10; Г – позитивне забарвлення МАТ до Melan-A. Забарвлення НМВ45 (А), МАТ до S-100 (Б); МАТ до SOX10 (В), МАТ anti-MART-1/melan А (Г). 36. × 200 (Б); ×50 (А, В, Г).

Заключення

ІГХ-дослідження є поширеним і доступним методом, що дозволяє визначити молекулярний підтип VIN, а також покращити діагностику передпухлинних станів. Проведене дослідження показало, що визначення ІГХ маркерів p16^{INK4a}, p53 та Ki67 дає змогу у більшості випадків віддиференціювати dVIN від VHSIL, особливо у складних діагностичних випадках. Крім цього наявність p53mut вказує на можливість швидкої прогресії до раку й потребує швидкого та більш агресивного лікування й подальшого спостереження. За допомогою ІГХ-дослідження можна виділити три молекулярні підтипи VIN: 1) p16^{INK4a} +/p53wt підтип, пов'язаний з ВПЛ-інфекцією; 2) p16^{INK4a} -/p53mut, рідше p16^{INK4a} +/p53mut, відповідає ВПЛ-незалежній VIN з мутацією TP53; 3) p16^{INK4a} -/p53wt є ВПЛ-незалежним і не пов'язаний з мутацією TP53. Варто вказати, що ІГХ-дослідження корисне також для дифференціальної діагностики VIN, оскільки VHSIL, 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 dVIN не показує експресію для p16^{INK4a} і демонструє патерн p53 mut, Ki-67 приурочений до базальних шарів. в той час як dVIN не показує експресію для p16^{INK4a} і демонструє патерн мутантного p53. Відмінною рисою ІГХ дослідження при VPD було забарвлення у всіх випадках кератином СК-7, Ki-67 і GATA3, відсутність забарвлення p16^{INK4a} і Melan-A. При меланомі *in situ* високочутливим маркерами показали себе HMB-45, S-100, SOX10 та Melan-A.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [339, 343]:

1. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоякісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. Медична та клінічна хімія. 2022;24(2):92-99. Doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212. [339]
2. Dunaevskaya VV, Med VV, Krotevych M S. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach.

Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269. eISSN 2391-8306.
<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.53.021>, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/53044>, <https://zenodo.org/records/12635716>. [343]

РОЗДІЛ 9

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВУЛЬВИ

Метою проведеного дослідження було оцінити ефективність сучасних підходів до лікування пацієток з різними видами VIN.

В основну групу ОГ увійшло 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 (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Розподіл пацієнтів за видом терапії в залежності від діагнозу

Методика лікування	Проліковано осіб			
	Усього, n _x /n(%)	dVIN (n=154)	VHSIL (n=87)	VPD (n=36)
ОГ (n=207)				
ФДТ з хлорин Е6	190/207 (91,79%)	119/190 (62,63%)	55/190 (28,95%)	16/190 (8,42%)
Комбінована (висічення + 5%-вий іміквімод)	10/207 (4,83%)	0/10 (0,00%)	2/10 (20,00%)	8/10 (80,00%)
Комбінована (висічення + ФДТ з 5-АЛК)	7/207 (3,38%)	5/7 (71,43%)	2/7 (28,57%)	0/7 (0,00%)
Усього у ОГ	207	124/207 (59,90%)	59/207 (28,50%)	24/207 (11,59%)
ГП (n=70)				
5%-вий іміквімод	28/70 (40,00%)	0/28 (0,00%)	20/28 (71,43%)	8/28 (28,57%)
ФДТ з 5-АЛК	22/70 (31,43%)	15/22 (68,18%)	7/22 (31,82%)	0/22 (0,00%)
Висічення	10/70 (14,29%)	5/10 (50,00%)	1/10 (10,00%)	4/10 (40,00%)
Вульвектомія (часткова/повна)	10/70 (14,29%)	10/10 (100%)	0/10 (0,00%)	0/10 (0,00%)
Усього у ГП	70	30/70 (42,86%)	28/70 (40,00%)	12/70 (17,14%)

Як видно з табл. 9.1, у ОГ проводилися такі методики лікування, як ФДТ з хлорином Е6 (190 (91,79 %), комбіновані методи лікування – висічення у комбінації з 5%-вим кремом іміквімод (10(4,83 %)) і висічення у комбінації з ФДТ з 5-АЛК (7 (3,38 %)). У ГП проводилися такі методики лікування, як 5%-вий крем іміквімод (28 (40,00 %), ФДТ з 5-АЛК (22 (31,43 %)), висічення (10 (14,29 %)), вульвектомія (часткова/повна) (10 (14,29 %)).

9.1. Застосовані методики лікування у досліджуваних групах

При ФДТ в ОГ у якості ФС використовували лікарський засіб, який представляє собою комплекс тринатрієвої солі хлорину Е6 з низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС розчиняли в 100 мл фізіологічного розчину і вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв. в дозах від 1 до 2,5 мг/кг маси тіла пацієнта в умовах затемненого приміщення. Сеанс ФДТ проводили через 3-4 години після закінчення інфузії ФС з використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, $\lambda = 660$ нм). Розмір полів фотоопромінення варіював від 1 до 4 см, число полів – від 1 до 5, потужність випромінювання – 0,4-1 Вт, експозиційна доза світла – від 100 до 150 Дж /см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширеності патологічних вогнищ і становила 5-90 хв. в залежності від кількості полів опромінення. В зону фотоопромінення включали нормальні тканини вульви з відступом від межі зони ураження не менше 5 мм. Внаслідок високої чутливості зони фотоопромінення, з метою купування больового синдрому за 30 хв. до сеансу ФДТ здійснювалася премедикація ненаркотичними анальгезуючими лікарськими засобами (кеторолаку трометаміну 30 мг).

У ГП і в ОГ при комбінованому лікуванні після висічення використовували ФДТ з місцевим нанесенням ФС у вигляді 6%-вого гелю фосфату 5-АЛК. Після обробки поверхні вульви фізіологічним розчином перед застосуванням ФС проводили обережне зішкрібання поверхневих кірок або

лусочок в області лікування для кращого проникнення ФС в тканини. Згодом на ураження і приблизно 5 мм навколишньої області накладали 6%-вий гель фосфат 5-АЛК товщиною приблизно 1 мм. Потім область лікування закривали оклюзійною пов'язкою на 2 години. Після закінчення цього часу пов'язку знімали, а надлишок фотосенсибілізатора видаляли перш ніж проводити опромінення. Опромінення проводили системою опромінення TrevioLux (від MEDlight) зі спектральним діапазоном світлодіодів близько 630 нм. Енергія прикладання до ураження, становила в середньому 30-40 Дж/см². Щільність потужності світла становила 0,1-1,0 Вт/см², а час експозиції змінювався залежно від площі ураження. Протягом усього сеансу опромінення підтримували відстань експозиції 15 см. Фототерапію проводили раз у 2 тижні, тривалість сеансів 10-15 хв., кількість сеансів 4-6, залежно від площі ураження, закриття дефектів тканин (тріщини, ерозії).

У ГП і в ОГ при комбінованому лікуванні після висічення крем з 5%-вим іміквімодом пацієнти наносили самостійно тричі на тиждень (наприклад у понеділок, середу і п'ятницю або у вівторок, четвер і суботу) тонким шаром і втирали в чисту поверхню уражених ділянок до повного всмоктування перед сном і залишали на шкірі протягом 6 – 10 годин, уникаючи прийому душу або ванни. Крем наносили тільки на уражені ділянки. Після закінчення вказаного терміну крем змивали теплою водою з м'яким милом. Крему з одного саше вистачає для нанесення на ділянку шкіри з ураженням площею 20 см². Пацієнтам не можна було повторно використовувати крем із відкритого раніше пакетика. До і після нанесення крему жінки ретельно вимивали руки теплою водою з милом. Лікування кремом з іміквімодом продовжували до зникнення видимих уражень, але не більше 16 тижнів.

Деяким жінкам у ГП проводили хірургічне висічення ураженої частини вульви, при цьому враховували, що поширення захворювання зазвичай ширше, ніж те, що помітно на шкірі чи слизовій вульви і проводили запас у 2 см. Після висічення ураженої ділянки у ОГ додатково проводили 6 сеансів ФДТ з 5-АЛК

один раз у 2 тижні або обробку вульви маззю з 5%-вим іміквімодом (за схемою, що була описана вище).

Вульвектомію у ГП проводили наступним чином: пацієнтів укладали в положенні для акушерських операцій; розрізом на 3 см вище лобка, охоплюючи статеві губи до задньої злуки, відсепаровували тканини вульви з підлеглою клітковиною та ураженням; препарат видаляли; на шкіру накладали ряд швів та асептичну пов'язку.

Оцінку ефективності лікування робили ґрунтуючись на наявності / відсутності скарг, даних візуальної оцінки зміни площі пролікованих патологічних вогнищ і даних морфологічного дослідження через 3, 6 місяців і 1 рік після проведеного лікування. Через 3 міс. оцінювали такі показники, як:

- повна регресія – відсутність всіх ознак захворювання після 100% регресії патологічних вогнищ через 3 міс після проведення, підтверджене гістологічно через 6 міс після проведеного лікування та 1 рік;
- часткова регресія – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ на 50% і більше з подальшою стабілізацією, встановлене через 3 міс і підтверджене гістологічно через 6 міс та 1 рік;
- відсутність ефекту – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ менш ніж на 50%, стан без зменшення або збільшення площі патологічних вогнищ.

Через 6 і 12 місяців оцінювали повну регресію і рецидив передпухлинного ураження вульви.

9.2 Клінічна ефективність проведеного лікування у досліджуваних групах

У ОГ 190 (91,79 %) хворих отримували ФДТ з хлорин Е6, причому з них 119 (62,63 %) жінок мали dVIN, 55 (28,95 %) осіб – VHSIL та 16 (8,42 %) – VPD (рис. 9.1).

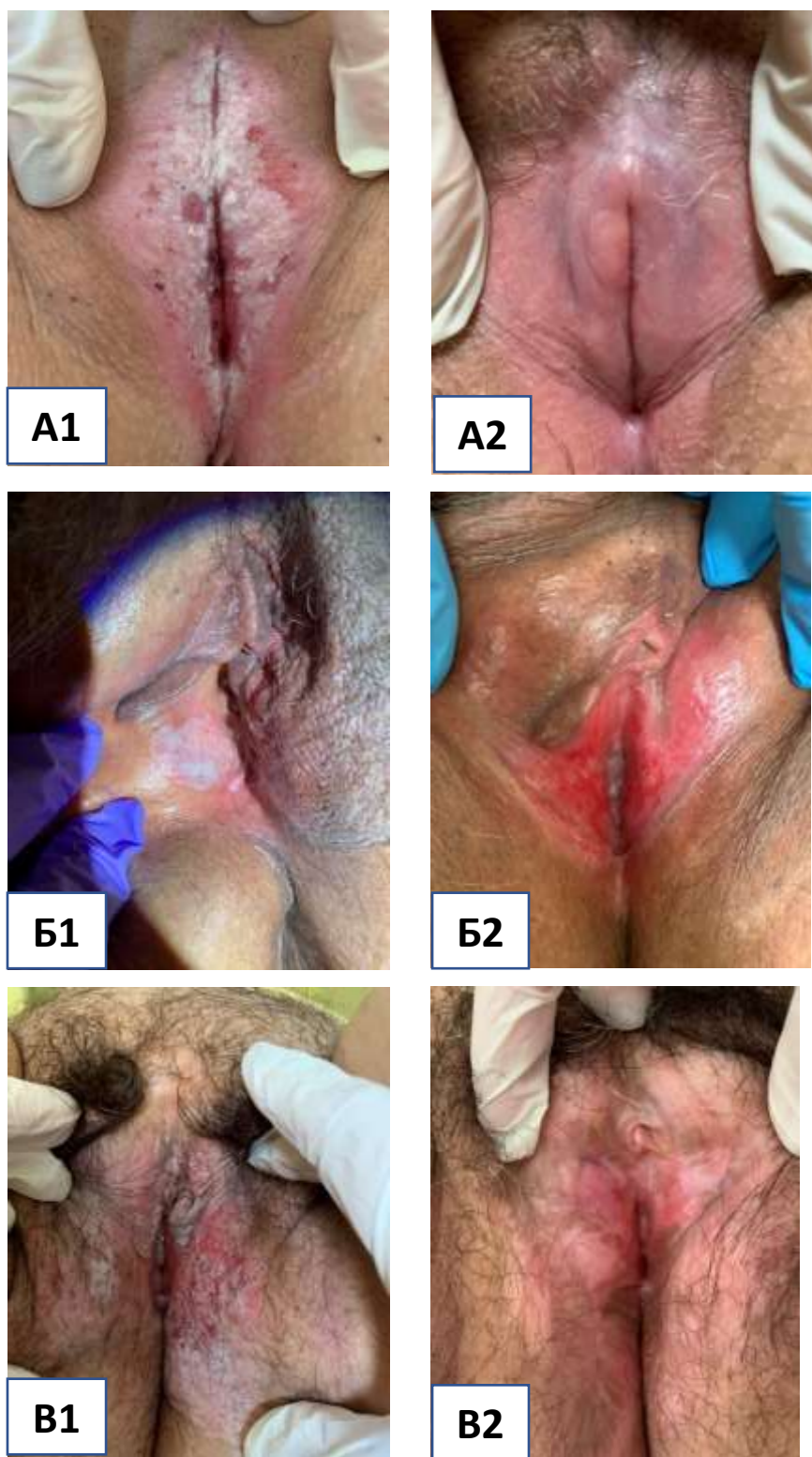


Рис. 9.1. Результат лікування VIN за допомогою ФДТ з хлорин Е6: вульва пацієнтки з dVIN до (А1) і через 6 міс. після лікування (А2); вульва пацієнтки з VHSIL до (Б1) і через 3 міс. після лікування (Б2); вульва особи з VPD до (В1) і через 1 рік після лікування (В2).

У 17 (8,21 %) пацієнок ОГ застосовано комбінований підхід до лікування, з яких: у 10 (2,12 %) випадках висічення з 5%-вим кремом іміквімод та у 7 (3,38 %) – висічення з ФДТ з 5-АЛК. Причому висічення з обробкою 5%-вим кремом іміквімод використовували при VHSIL (2 (20,00 %)) та при VPD (8 (80,00 %)), тоді як висічення з ФДТ з 5-АЛК – у 5 (71,43 %) випадках при dVIN та у 2 (28,57 %) – при VHSIL.

У підсумку, різні види хірургічного втручання були використані у 37/277 (13,36 %) жінок з VIN, у тому числі, 17/207 (8,21 %) при комбінованих методиках у ОГ і 20/70 (28,57 %) осіб при чистих хірургічних втручаннях у ГП. 20 (54,05 %) пацієнок з наявністю хірургічного втручання при лікуванні мали діагноз dVIN, 5 (13,51 %) – VHSIL, 12 (32,43 %) – VPD.

5%-вий крем з іміквімодом був використаний у ГП в якості лікування у 22/70 (31,43 %) пацієнок, переважна більшість з яких (20/28 жінок або 71,43 %) у разі наявності VHSIL, а також 8/28 (28,57 %) – з VPD.

У 22/70 (31,43 %) пацієнок ГП була застосована ФДТ з 5-АЛК, у тому числі, у 15/22 (68,18 %) випадках – при dVIN, у 7/22 (31,82 %) – при VHSIL.

Хірургічне висічення патологічного осередку у ГП було виконано 10/70 (14,29 %) жінкам, з яких 5/10 (50,00 %) особам при наявності dVIN, 1/10 (10,00 %) – VHSIL та 4/10 (40,00 %) – VPD.

Радикальний підхід (вульвектомія) був використаний лише у 10/70 (14,29 %) жінок ГП або у 10/277 (3,61 %) випадках від загальної кількості хворих. Треба відзначити, що всі ці жінки з вульвектомією мали діагноз dVIN, що не залежить від наявності ВПЛ.

Таким чином, у проведеному дослідженні пацієнтки з dVIN отримували наступні види лікування: ФДТ з хлорин Е6 (119/154 або 77,27 %), висічення патологічного вогнища з наступною ФДТ з 5-АЛК (5/154 або 3,25 %), ФДТ з 5-АЛК (15/154 або 9,74 %), висічення патологічного вогнища (5/154 або 3,25 %), вульвектомія (10/154 або 6,49 %).

При наявності VHSIL використовували ФДТ з хлорин Е6 55/87 (63,22 %) пролікованих, висічення з 5%-им кремом іміквімод – 2/87 (2,30 %),

висічення у комбінації з ФДТ з 5-АЛК – 2/87 (2,30 %), обробка патологічного осередку 5%-вим кремом з іміквімодом – 20/87 (22,99 %), ФДТ з 5-АЛК – 7/87 (8,05 %), висічення – 1/87 (1,15%).

Для лікування VPD Іа ступеня використовували ФДТ з хлорин Е6 у 16/36 (44,44 %) жінок, висічення з наступною обробкою 5%-вим кремом іміквімод – у 8/36 (22,22 %), обробку патологічного осередку 5%-вим кремом з іміквімодом – у 8/36 (22,22 %), висічення – 4/32 (11,11 %).

У всіх спостереженнях у разі використання внутрішньовенного ФС симптомів шкірної фототоксичності (свербіж, гіперемія відкритих ділянок тіла, набряк м'яких тканин обличчя та ін.) відмічено не було.

Протягом інфузії ФС і періоду часу до проведення сеансу ФДТ загальний стан пацієнтів був задовільний.

Алергічних реакцій, які б супроводжувалися вираженими порушеннями функції життєво важливих органів (набряк Генріха Квінке, кропив'янка, падіння артеріального тиску, бронхоспазм) не зафіксовано.

Незважаючи на проведену до сеансу ФДТ премедикацію, у пацієток відзначався помірно-виражений больовий синдром (І-ІІ ступеня). В постпроцедурному періоді всім пацієнткам призначалися анальгетики (кеторолаку трометаміну 30 мг, декскетопрофену трометамол 73,8 мг). Після закінчення сеансу ФДТ у всіх пацієток відзначався помірно-виражений набряк в ділянках патологічних тканин, які зазнали впливу фотоопромінення. Впродовж 1-5 діб після проведеного лікування відзначено початок формування зони фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору.

При ФДТ з місцевим нанесенням ФС у вигляді 5%-вого гелю фосфат 5-АЛК під час лікування пацієнти індивідуально сприймали різний рівень болю: від легкого пекучого або пекучого до нестерпного болю. Після сеансів протягом 2-х днів пацієнтки відмічали гіперемію та незначний набряк в області вульви з легким пекучим болем.

Ефективність проведеної терапії оцінювали клінічно та морфологічно через 3, 6 та 12 місяців (табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Оцінка результатів лікування передпухлинних уражень вульви в динаміці, n (%)

Методика лікування	Через 3 міс. після лікування			Через 6 міс. після лікування		Через 1 рік після лікування	
	Повний регрес	Частковий регрес	Відсутність ефекту	Повний регрес	Рецидив	Повний регрес	Рецидив
ОГ, n=207							
ФДТ з хлорин Е6, n=190	182 (95,79)	4 (2,11)	4 (2,11)	182 (96,32)	8 (3,68)	160 (84,21)	30 (15,79)
Висічення + 5%-вий іміквімод, n=10	10 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100)	0 (0,00)	10 (100)	0 (0,00)
Висічення + ФДТ з 5-АЛК, n=7	7 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (100)	0 (0,00)	7 (100)	0 (0,00)
Усього у ОГ	199 (96,14) *	4 (1,93) *	4 (1,93) *	199 (96,14) *	8 (3,86) *	177 (85,51) *	30 (14,49) *
ГП, n=70							
5%-вий іміквімод, n=28	2 (7,14)	26 (92,86)	0 (0,00)	21 (75,00)	7 (25,00)	24 (85,71)	4 (14,29)
ФДТ з 5-АЛК, n=22	0 (0,00)	4 (18,18)	18 (81,82)	12 (54,55)	10 (45,45)	9 (40,91)	13 (59,09)
Висічення, n=10	8 (80,00)	2 (20,00)	0 (0,00)	8 (80,00)	2 (20,00)	7 (70,00)	3 (30,00)
Вульвектомія (часткова/ повна), n=10	10 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100)	0 (0,00)	9 (90,00)	1 (10,00)
Усього у ГП	20 (28,57)	32 (45,71)	18 (25,71)	51 (72,86)	19 (27,14)	49 (70,00)	21 (30,00)

Примітка. * - статистично вірогідність з показником групи ГП ($p < 0,05$).

190/207 (91,79 %) пацієнток ОГ у проведеному дослідженні отримували лікування з системним використанням ФДТ з хлорин Е6. Даний від терапії показав повний регрес патологічного осередку клінічно та морфологічно у 182

(95,79 %) жінок через 3 міс. Ті ж показники зберігались й через 6 міс. Тоді як через рік дещо збільшився відсоток жінок з частковою регресією з морфологічно підтвердженим рецидивом до 30 (15,79%). Однак у більшій частки пацієнтів 160 (84,21%) зберігалась повна регресія й відсутність рецидиву захворювання.

Комбінована терапія з 5%-вим іміквімодом у жінок ОГ показала високу ефективність як клінічно так і морфологічно з повним регресом захворювання (100%) та відсутністю рецидивів на протязі року спостереження в усіх пацієнток, яким був використаний даний підхід.

Комбінована терапія висічення + ФДТ з 5-АЛК у пацієнток ОГ показала наявність повного регресу та відсутності рецидивів через 3 та 6 міс.

У ГП через 3 міс. при використанні тільки 5%-вого крему іміквімоду у 26/28 (92,86 %) випадках зареєстровано лише часткову регресію, а через півроку повна регресія відбулася у 21 (75,00%) осіб, а через рік – у 24 (85,71%). Треба відзначити, що морфологічно через 6 міс. рецидив захворювання реєструвався лише у 7 (25,00 %) пацієнток, через рік – у 4 (14,29 %) з клінічно оціненою частковою регресією у 26 (92,86 %) осіб через 3 міс. лікування, тоді як з часом зареєстровано повне співпадіння вказаних показників. Це можливо пов'язано з тим, що місцеве лікування кремом з іміквімодом потребує досить тривалої терапії й зміни у тканинах відбуваються поступово.

За отриманими даними, клінічна оцінка ФДТ з 5-АЛК у ГП не показала ефекту через 3 міс. лікування в жодному з випадків (n=22). Морфологічно у більшості з них (18 (81,82 %)) зареєстрована відсутність ефекту вже через 3 міс. Через рік майже у 13 (59,09 %) пацієнток клінічно стан оцінено як часткова регресія, а морфологічно – рецидив.

При використанні висічення лише патологічного осередку у ГП повна регресія була відмічена у 8 (80,00 %) пацієнток, у 2 (20,00 %) – часткова регресія з морфологічно підтвердженим рецидивом. В процесі спостереження в динаміці частка жінок з рецидивом захворювання збільшувалась до 2 (20,00 %) через 6 міс. та 3 (30,00 %) через рік. Іншими словами лише у 7 (70,00 %)

пацієнток з висіченням патологічного осередку через 12 міс. реєструвалася повна регресія захворювання.

Результати спостереження пацієнток ГП з dVIN після часткової або повної вульвектомії через 3 та 6 міс. в усіх випадках оцінено як повна регресія клінічна та морфологічна. Через один рік лише у 1 (10,00 %) жінки відмічено відновлення скарг та морфологічно підтверджено рецидив захворювання.

Таким чином, при порівнянні результатів проведеного лікування встановлено, що через 3 міс. частота повної регресії передпухлинних уражень вульви у ОГ перевищувала таку у ГП у 3,37 раза (96,14 % проти 28,57 %, СШ 62,1875 [25,8823-149,4180]), тоді як число випадків часткового регресу було менше у 23,68 раза (1,93 % проти 45,71 %, СШ 0,0234 [0,00781-0,0700]) і число випадків відсутності ефекту менше у 13,32 раза (1,93 % проти 25,71 %, СШ 0,0569 [0,0185-0,1754]) (рис. 9.2).

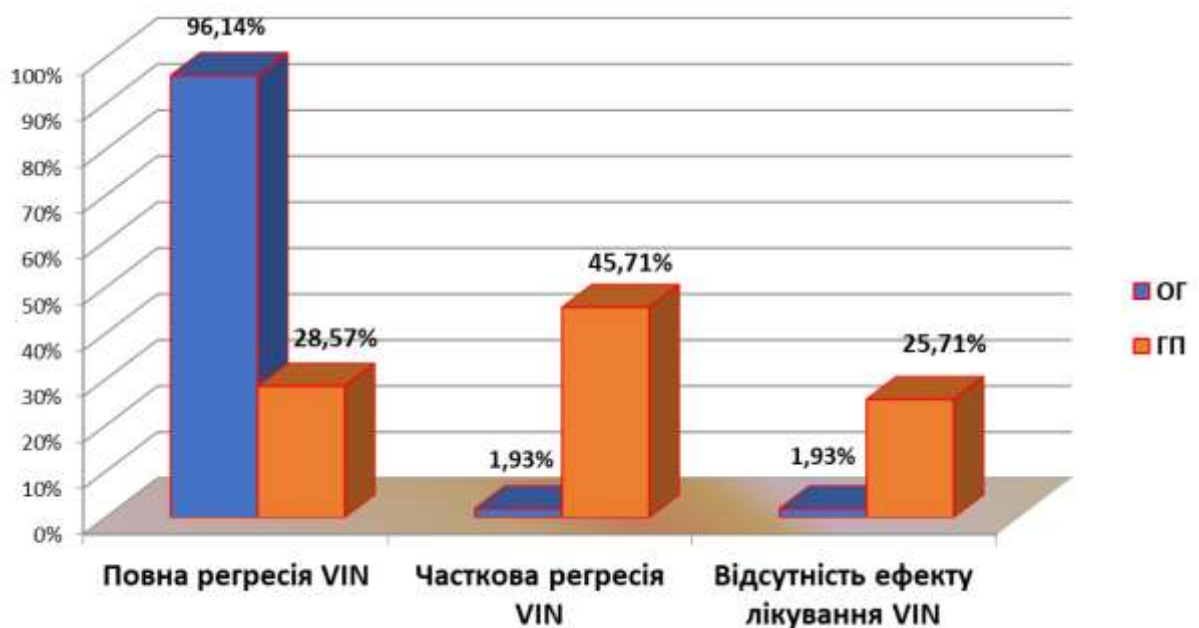


Рис. 9.2. Ефективність проведеного лікування VIN через 3 міс.

Через 6 міс. після проведеного лікування частота повної регресії передпухлинних уражень вульви склала у ОГ 96,14 % проти 72,86 % у ГП, що було більше у 1,32 раза (СШ 9,2672 [3,8381-22,3754]), тоді як питома вага

рецидивів захворювання була менша у 7,03 раза (3,86 % проти 27,14 %, СШ 0,1079 [0,0447-0,2605]) (рис. 9.3).

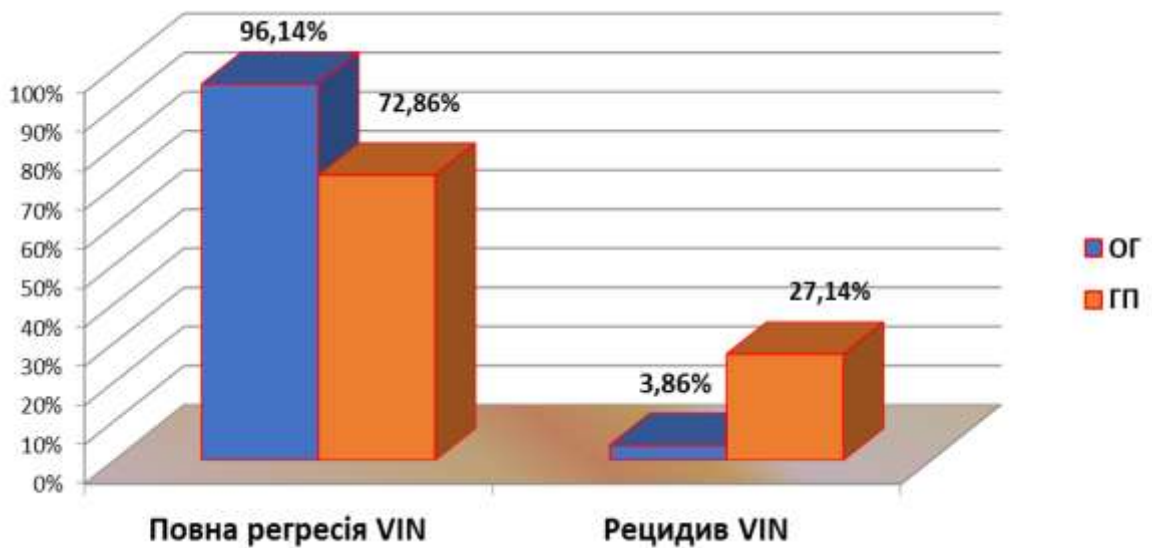


Рис. 9.3. Ефективність проведеного лікування VIN через 6 міс.

Через 1 рік після проведеного лікування частота повної регресії передпухлинних уражень вульви дорівнювала у ОГ 85,51 % випадків проти 70,00 % у ГП, що було більше у 1,22 раза (СШ 2,5286 [1,3317-4,8010]), тоді як відносна частота рецидивів захворювання була нижче у 2,07 раза (14,49 % проти 30,00 %, СШ 0,3955 [0,2083-0,7509]) (рис. 9.4).

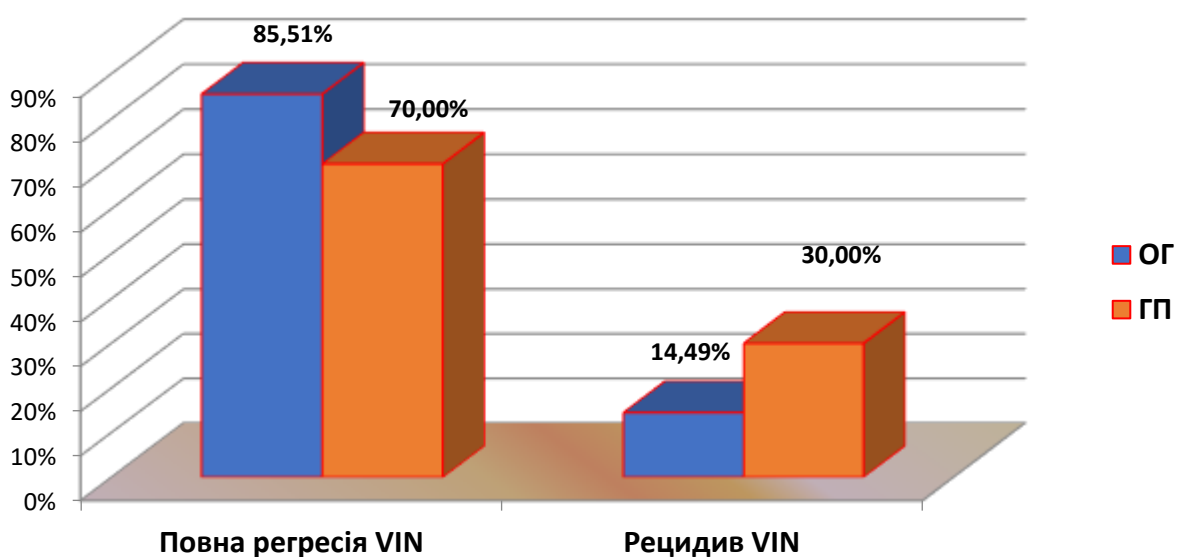


Рис. 9.4. Ефективність проведеного лікування VIN через 1 рік.

Заклучення

Проведене дослідження показало, що сучасні методики консервативного лікування VIN з використанням системної ФДТ з хлорином Е6 і комбінованого лікування можуть бути високоефективною альтернативою застосування 5%-вого крему іміквімоду, ФДТ з 5-АЛК та частковому або радикальному хірургічному втручанню. Запропоновані методики лікування привели через 3 міс. до збільшення частоти повної регресії VIN у 3,37 рази (СШ 62,1875 [25,8823-149,4180]), зменшення випадків часткового регресу у 23,68 рази (СШ 0,0234 [0,00781-0,0700]) і відсутності ефекту у 13,32 рази (СШ 0,0569 [0,0185-0,1754]); через 6 міс. – збільшення частоти повної регресії VIN у 1,32 рази (СШ 9,2672 [3,8381-22,3754]) і зниження рецидивів у 7.03 рази (СШ 0,1079 [0,0447-0,2605]), через рік після проведеного лікування – збільшення частоти повної регресії VIN у 1,22 рази (СШ 2,5286 [1,3317-4,8010]) і зменшення рецидивів у 2,07 рази (СШ 0,3955 [0,2083-0,7509]).

9.3. Якість життя пролікованих пацієнток через рік після проведеного лікування

При оцінці якості життя пацієнток з передпухлинними утвореннями вульви до проведення лікування за шкалою опитувальника SF-36 у ОГ і ГП відмічали статистично вірогідне зниження усіх показників за шкалою опитувальника SF-36: фізичного функціонування – відповідно у 1,43 ($p<0,01$) і у 1,37 рази ($p<0,01$), рольового фізичного функціонування – у 1,46 ($p<0,01$) і у 1,44 рази ($p<0,01$), інтенсивності болю – у 1,17 ($p<0,01$) і у 1,15 рази ($p<0,01$), загального здоров'я – у 1,41 ($p<0,01$) і у 1,34 рази ($p<0,01$), життєздатності – у 1,54 ($p<0,01$) і у 1,67 рази ($p<0,01$), соціального функціонування – у 1,43 ($p<0,01$) і у 1,40 рази ($p<0,01$), рольового емоційного функціонування – у 1,70 ($p<0,01$) і у 1,63 рази ($p<0,01$), психологічного здоров'я – у 1,39 ($p<0,01$) і у 1,44 рази ($p<0,01$). Фізичний компонент здоров'я ці респондентки оцінили значимо вище, ніж психологічний – у ОГ ($65,97\pm0,95$) проти ($54,27\pm1,41$) бала ($p<0,01$)

і у ГП ($69,00 \pm 1,35$) проти ($56,57 \pm 1,68$) бала ($p < 0,01$). Статистично вірогідно відмінностей між показниками груп ОГ і ГП за показниками шкали опитувальника SF-36 перед проведенням лікування не відмічали (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Оцінка якості життя жінок досліджуваних груп за шкалою опитувальника SF-36 перед проведенням лікування, $M \pm SEM$, у балах

Показник	ОГ, n=189	ГП, n=61	КГ, n=60
Фізичне функціонування	$65,97 \pm 0,95^k$	$69,00 \pm 1,35^k$	$94,25 \pm 0,74$
Рольове фізичне функціонування	$61,18 \pm 0,82^k$	$62,17 \pm 1,54^k$	$89,58 \pm 2,17$
Інтенсивність болю	$75,15 \pm 1,75^k$	$76,50 \pm 2,63^k$	$88,27 \pm 1,73$
Загальне здоров'я	$62,49 \pm 1,06^k$	$65,53 \pm 1,94^k$	$88,07 \pm 0,78$
Життєздатність	$48,77 \pm 1,44^k$	$44,93 \pm 1,99^k$	$75,25 \pm 1,53$
Соціальне функціонування	$60,85 \pm 1,28^k$	$62,36 \pm 1,95^k$	$87,03 \pm 2,04$
Рольове емоційне функціонування	$52,11 \pm 1,47^k$	$54,27 \pm 1,41^k$	$88,43 \pm 2,34$
Психологічне здоров'я	$54,27 \pm 1,41^k$	$56,57 \pm 1,68^k$	$81,47 \pm 0,78$

Примітка. ^k – статистично вірогідна різниця з показниками групи КГ ($p < 0,01$).

Найнижчі оцінки якості життя порівняно з контролем були відмічені в шкалах життєздатності ($(48,77 \pm 1,44)$ бала в ОГ і $(44,93 \pm 1,99)$ бала в ГП проти $(75,25 \pm 1,53)$ бала в контролі, $p < 0,01$), рольового емоційного функціонування ($(52,11 \pm 1,47)$ і $(54,27 \pm 1,41)$ проти $(88,43 \pm 2,34)$ бала, $p < 0,01$), психологічного здоров'я ($(54,27 \pm 1,41)$ і $(56,57 \pm 1,68)$ проти $(81,47 \pm 0,78)$ бала, $p < 0,01$), загального здоров'я ($(62,49 \pm 1,06)$ і $(65,53 \pm 1,94)$ проти $(88,07 \pm 0,78)$ бала, $p < 0,01$) (див. табл. 9.3).

Проведено оцінку якості життя через рік після проведеного лікування. Як видно з рис. 9.5, у ОГ порівняно з ГП за шкалою опитувальника SF-36 зареєстровані статистично значуще більш високі показники фізичного функціонування в 1,16 раза – $(77,45 \pm 0,83)$ проти $(67,05 \pm 2,10)$ бала ($p < 0,01$), рольового фізичного функціонування в 1,40 раза – $(84,76 \pm 1,35)$ проти $(60,64 \pm 1,53)$ бала ($p < 0,01$), інтенсивності болю в 1,08 раза – $(81,59 \pm 1,08)$

проти $(75,81 \pm 2,47)$ бала ($p < 0,01$), загального здоров'я в 1,41 раза – $(70,65 \pm 1,14)$ проти $(50,09 \pm 1,50)$ бала ($p < 0,01$), життєздатності в 1,29 раза – $(56,76 \pm 1,46)$ проти $(44,00 \pm 1,48)$ бала ($p < 0,01$), соціального функціонування в 1,35 раза – $(74,09 \pm 1,26)$ проти $(54,84 \pm 1,33)$ бала ($p < 0,01$), рольового емоційного функціонування в 1,48 раза – $(68,12 \pm 1,10)$ проти $(46,05 \pm 1,35)$ бала ($p < 0,01$), психологічного здоров'я в 1,42 раза – $(68,51 \pm 1,09)$ проти $(48,38 \pm 1,87)$ бала ($p < 0,01$) (рис. 9.5).

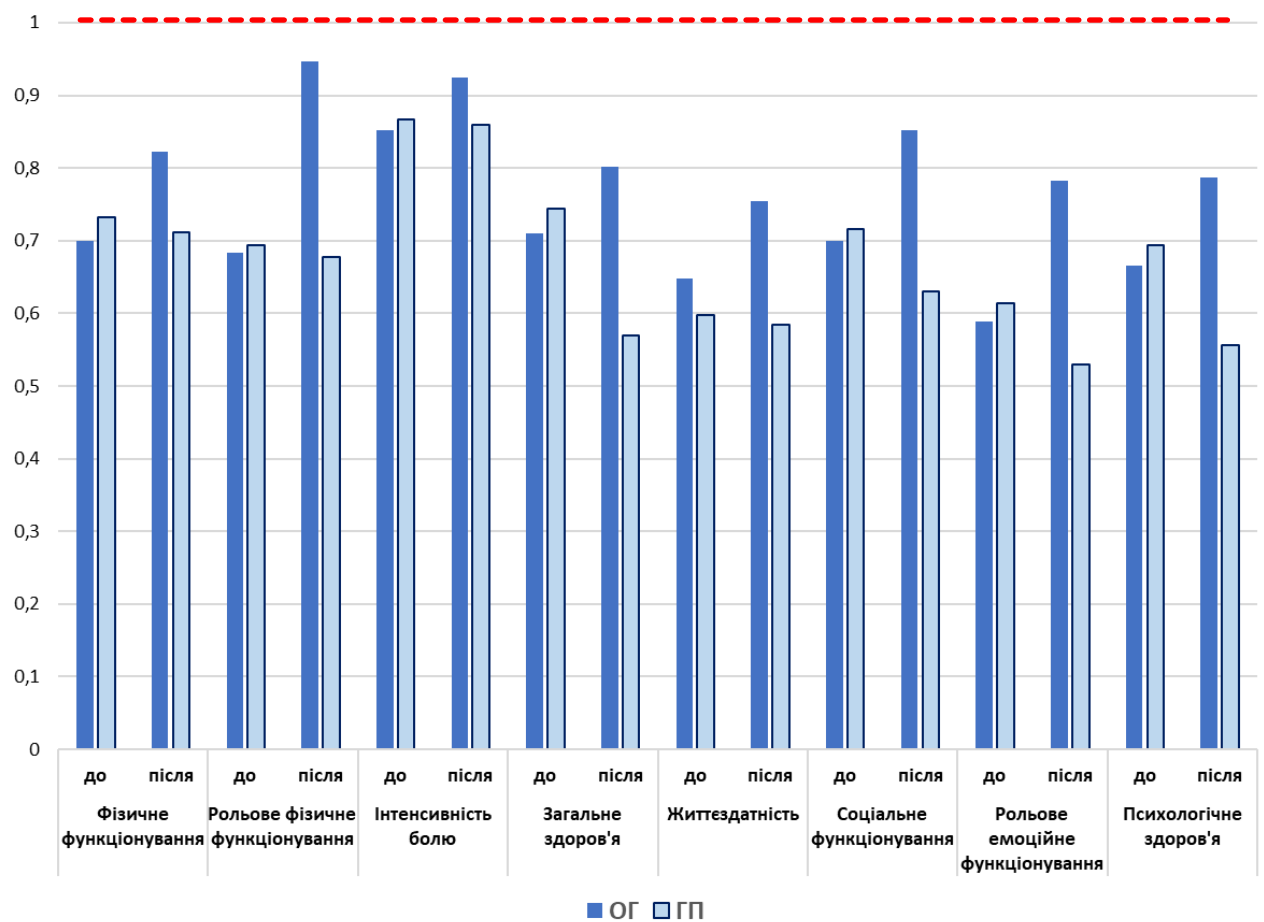


Рис. 9.5. Показники якості життя жінок досліджуваних груп за шкалою опитувальника SF-36 в динаміці через 1 рік після лікування відносно показників контрольної групи, прийнятих за одиницю (---).

З приведених даних видно, що застосування сучасних методик консервативного лікування VIN з використанням системної ФДТ з хлорином Е6 і комбінованого лікування має більш виражений позитивний клінічно значущий ефект для усіх показників якості життя.

Заклучення

Як показала оцінка якості життя за опитувальником SF-36, через 1 рік після застосування сучасних методик консервативного лікування VIN з використанням системної ФДТ з хлорином Е6 і комбінованого лікування статистично значно покращуються порівняно з традиційними методами показники фізичного функціонування в 1,16 рази ($p<0,01$), рольового фізичного функціонування – в 1,40 ($p<0,01$), інтенсивності болю – в 1,08 ($p<0,01$), загального здоров'я – в 1,41 ($p<0,01$), життєздатності – в 1,29 ($p<0,01$), соціального функціонування – в 1,35 ($p<0,01$), рольового емоційного функціонування – в 1,48 ($p<0,01$) і психологічного здоров'я – в 1,42 ($p<0,01$).

9.4. Сексуальна активність і поведінка через рік після проведеного лікування

Групи ОГ і ГП були гомогенними за показними сексуальної активності та поведінки перед проведенням лікування.

Аналіз частоти статевої активності через рік після проведеного лікування у групах ОГ і ГП виявив вірогідні відмінності між категорією ніколи – 9 (4,75 %) проти 17 (24,29 %) (СШ 0,1417 [0,0598-0,3359]) і категорією принаймні раз на тиждень – 133 (62,25 %) проти 25 (35,71 %) (СШ 3,2351 [1,8377-5,6951]) (рис. 9.6)

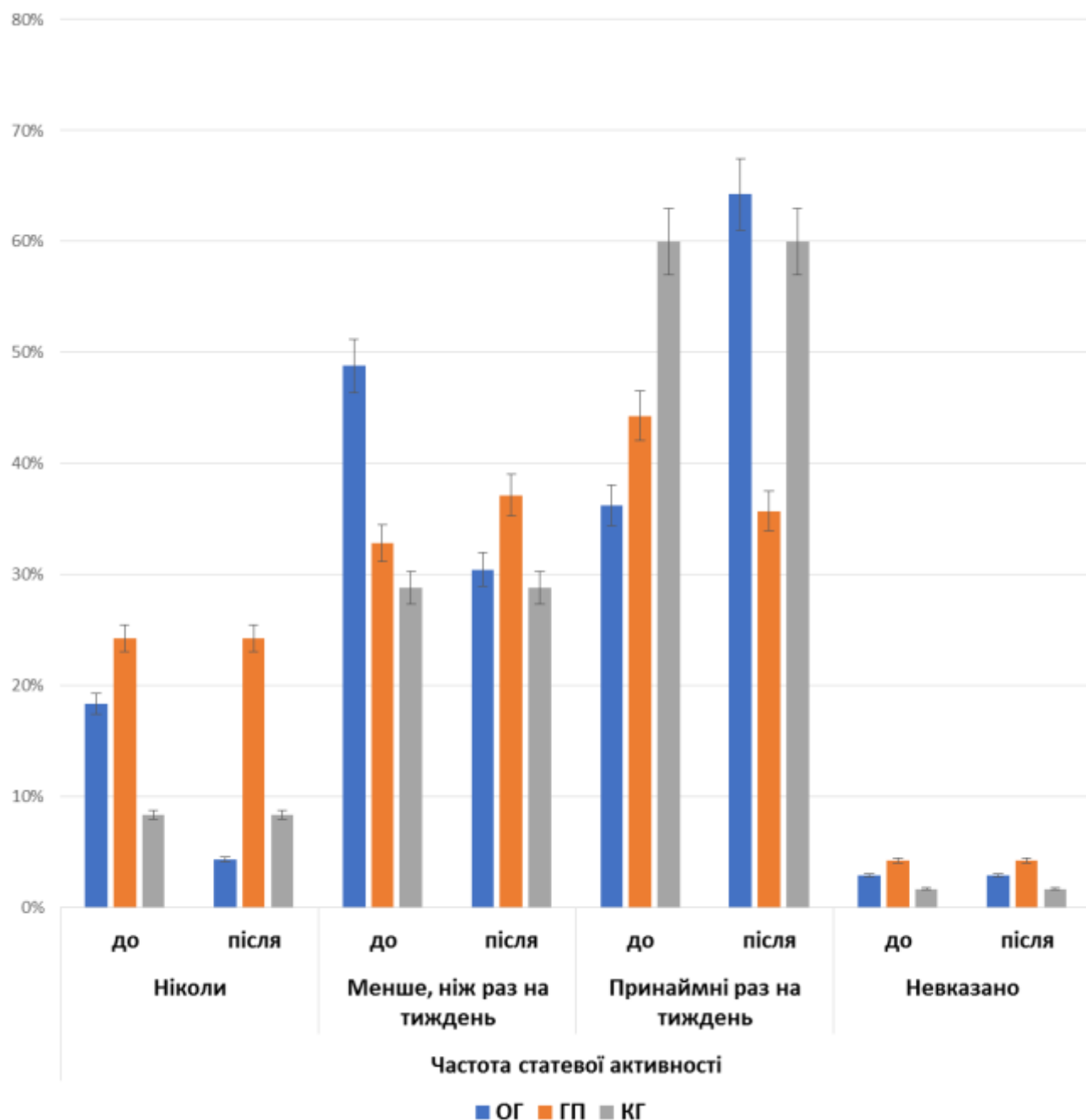


Рис. 9.6. Частота статевої активності через рік після проведеного лікування в залежності від використаних методик лікування.

Спектр типів поточної сексуальної активності через рік після проведеного лікування між групами дослідження відрізнявся за частотою вагінального сексу – 183 (88,41 %) пацієток у групі ОГ проти 35 (50,00 %) пацієток у групі ГП (СШ 7,6250 [4,0492-14,3585]) (рис. 9.7).

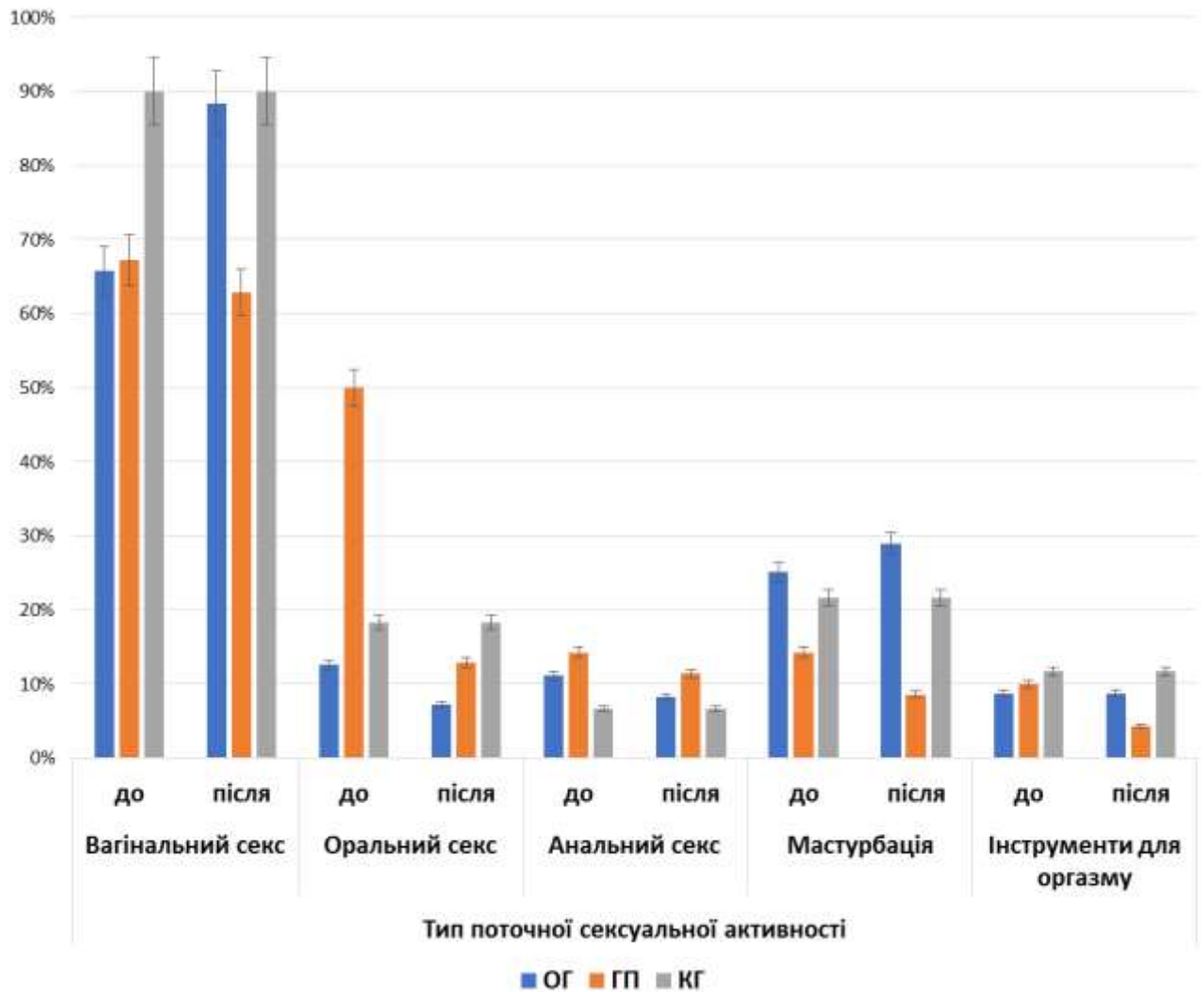


Рис. 9.7. Тип поточної сексуальної активності через рік після проведеного лікування в залежності від використаних методик лікування.

Аналіз якості поточної сексуальної активності показав, що проведене лікування привело до зниження випадків відсутності або рідкого задоволення у групі ОГ з 81 (39,13 %) до 17 (8,21 %) випадків, а у групі ГП з 33 (47,14 %) до 23 (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 119 (57,49 %) до 190 (91,79 %) випадків, у групі ГП підвищився з 32 (45,71 %) до 42 (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]) (рис. 9.8).

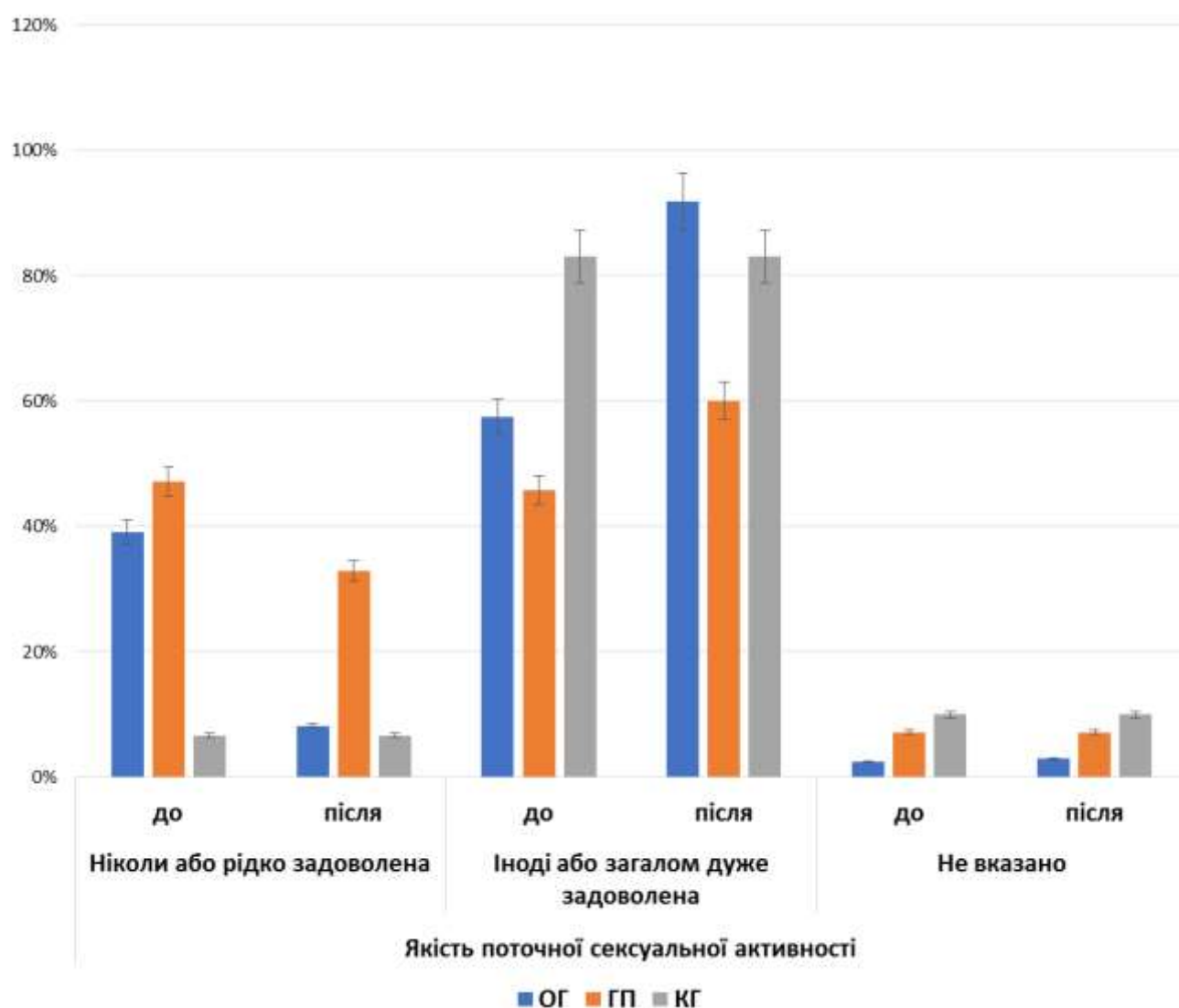


Рис. 9.8. Якість поточної сексуальної активності через рік після проведеного лікування.

Відсутність оргазму або нечастий оргазм через рік після лікування у ОГ спостерігали рідше у 2,01 раза – 47 (22,71 %) проти 32 (45,71 %) випадків (СШ 0,3388 [0,1823-0,6296]), свідчень за наявність оргазму завжди при статевому житті у групі ОГ була більше, ніж у ГП у 1,42 раза – 92 (44,66 %) випадків проти 24 (34,29 %) (СШ 1,5333 [0,8719-2,6967]) (рис. 9.9).

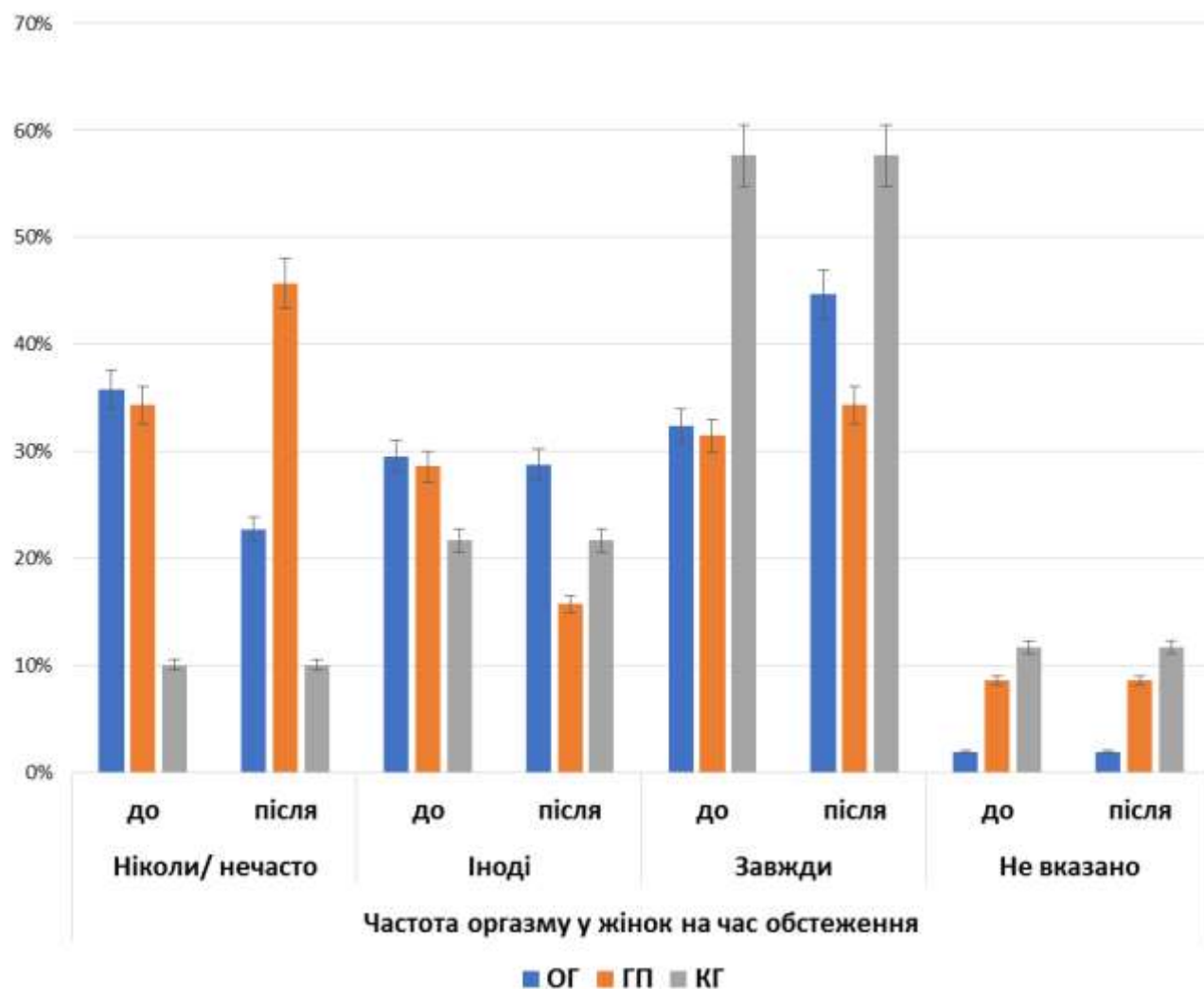


Рис. 9.9. Частота оргазму на час обстеження через рік після проведеного лікування.

Через рік після проведеного лікування серед жінок ОГ незацікавлених у сексі осіб не було, тоді як у ГП їх було 17 (24,29 %) ($p < 0,01$). Кількість зацікавлених у сексі пацієнок через рік після проведеного лікування у ОГ зростає з 78 (37,68 %) до 126 (60,87 %), у ГП знизилась з 33 (47,14 %) до 25 (35,71 %). Таким чином, через рік кількість зацікавлених у сексі пацієнок у ОГ перевищувала таку у ГП у 1,70 раза (СШ 2,8000 [1,5946-4,9165]) (рис. 9.10).

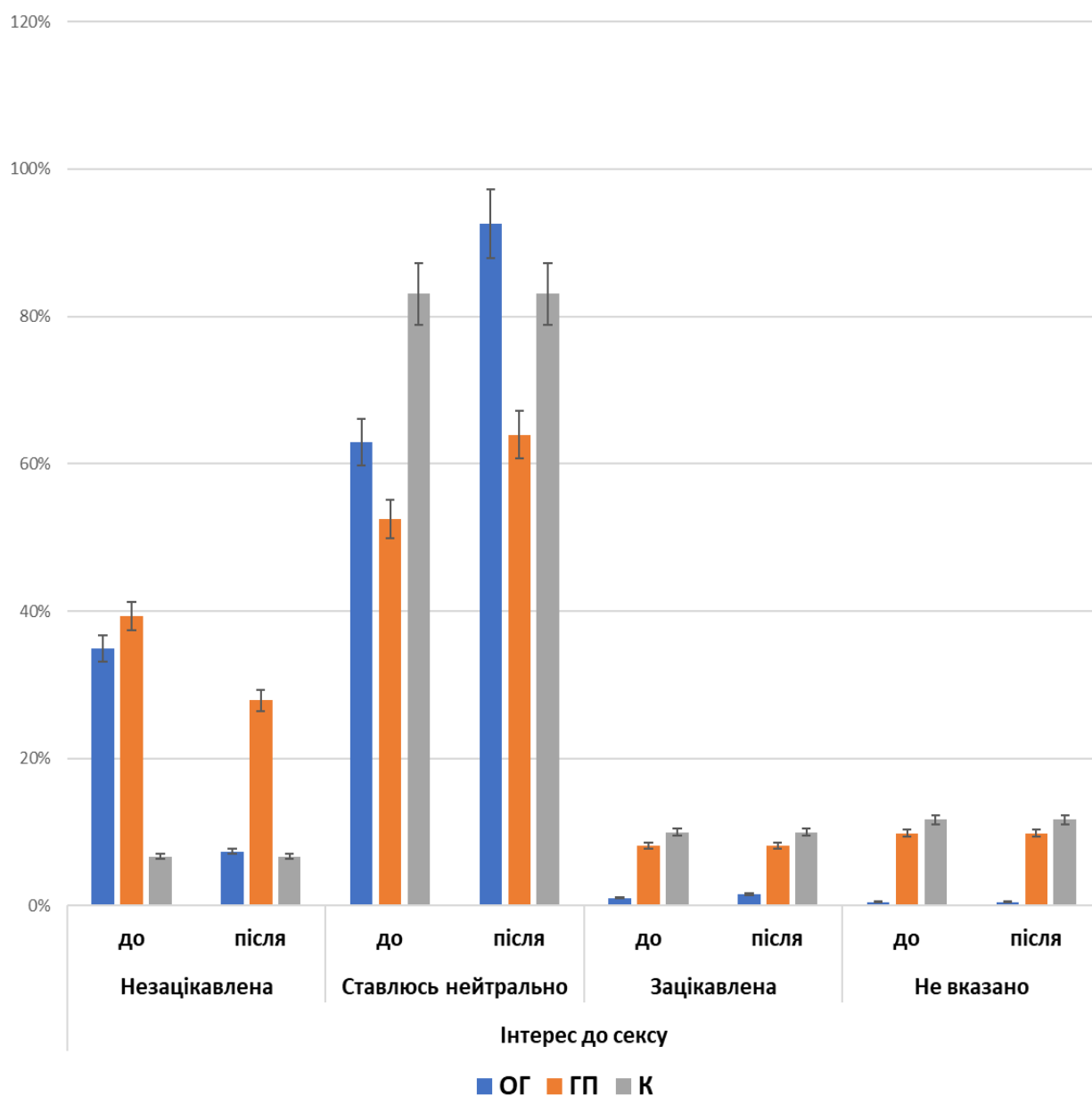


Рис. 9.10. Інтерес до сексу через рік після проведеного лікування.

Відношення до вагінальної сексуальної активності як до важливої у ОГ зросло з 119 (57,49 %) до 143 (69,08 %), а у ГП знизилася з 36 (51,43 %) до 27 (38,57 %). Таким чином, вагінальну сексуальну активність сприймали як важливу функцію у ОГ частіше у 1,79 раза (СШ 3,5584 [2,0238-6,2569] (рис. 9.11).

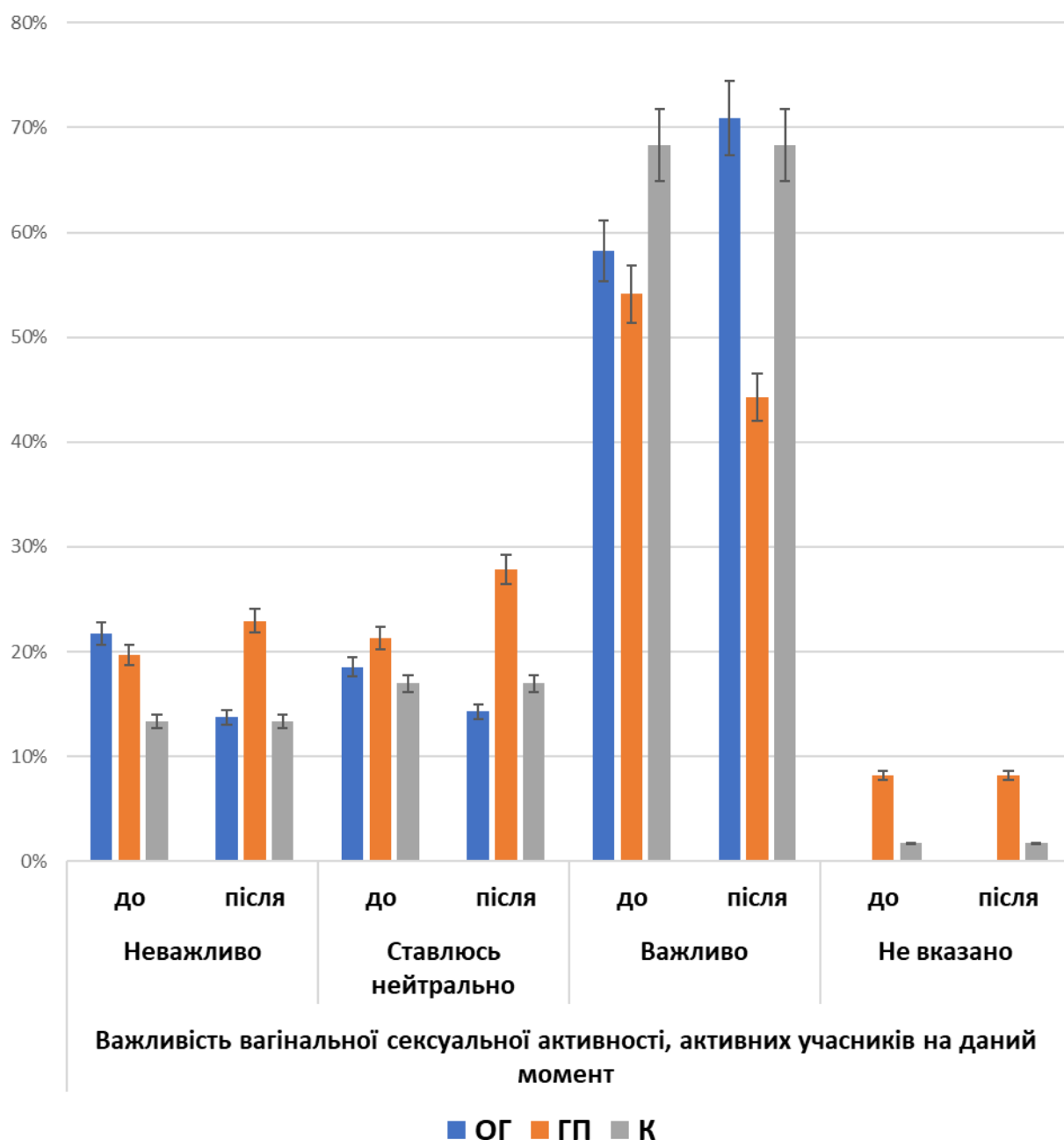


Рис. 9.11. Важливість вагінальної сексуальної активності для пролікованих жінок через рік після проведеного лікування.

Заключення

Через 1 рік після застосування сучасних органозберігальних методик консервативного лікування VIN порівняно з традиційними збільшилася частота статевої активності за категорією принаймні раз на тиждень у 1,74 раза (3,2351 [1,8377-5,6951]), частота вагінального сексу у 1,77 раза (СШ 7,6250 [4,0492-14,3585]), показник сексуальної активності іноді або взагалі дуже

задоволена у 1,53 раза (СШ 7,4510 [3,7406-14,98418]), знизилася частота відсутності оргазму або нечастого оргазму у 2,01 раза (СШ 0,3388 [0,1823-0,6296]), підвищилася кількість зацікавлених у сексі пацієнток у 1,70 раза (СШ 2,8000 [1,5946-4,9165]) і осіб з відношенням до вагінальної сексуальної активності як важливої функції у 1,79 раза (СШ 3,5584 [2,0238-6,2569]).

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [344-352]:

1. Дунаєвська ВВ, Церковський ДО, Татарчук ТФ, Гончарук ІВ. Фотодинамічна терапія в клінічній онкології. Клінічна онкологія. 2020, Т. 10, № 3–4 (39–40): 120–127. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27393. [344]
2. 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: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.22-26>. [345]
3. 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. <https://doi.org/10.35339/msz.2020.86.01.09>. [346]
4. 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>. [347]
5. 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. [348]
6. 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>. [349]

7. 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. [350]

8. 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. [351]

9. Патент на корисну модель № 142312 Україна, МПК (2020.01): A61K31/00 A61N5/067 A61P15/00. 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. [352]

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спектр захворювань вульви широкий і варіюється від інфекцій, дерматозів, проявів гормональних і системних захворювань до VIN та інвазивного раку. Рак вульви є специфічною формою злоякісної пухлини, яка становить 5–6% усіх гінекологічних злоякісних пухлин. Ні при якій іншій локалізації гінекологічного раку не простежується така тісна асоціація з постменопаузою і інволютивними, атрофічними процесами цього періоду життя жінки [324].

Незважаючи на те, що рак вульви найчастіше зустрічається у жінок після 60 років, за останні десятиліття частота захворювання прогресивно зростає у жінок у перименопаузі. Середній вік розвитку пухлинного процесу знизився з 55 до 35 років, що з особливою гостротою ставить питання розробки органозберігальних методів лікування, застосування яких можливе тільки на ранніх стадіях пухлинного процесу (VIN, T in situ, T1) [5, 6, 324, 353].

У жінок репродуктивного віку VIN частіше виявляють у формі VHSIL, і в усіх випадках вони асоційовані з ВПЛ ВКР [328].

Незважаючи на те, що дерматози, LS та передпухлинні ураження вульви добре відомі клініцистам ще з кінця минулого століття, до останнього часу немає чіткого і повного уявлення про їх етіологію і патогенез. Найкраще вивченні і обґрунтовані гормональна, вірусо інфекційна (роль ВПЛ) і нейроендокринна теорії [328, 329].

Здавалося б, візуальна локалізація раку вульви повинна служити приводом для своєчасної постановки діагнозу. Проте кожна друга пацієнтка поступає до спеціалізованої лікувальної установи з III - IV стадією захворювання. У свою чергу причиною кожного другого випадку поширеного раку є несвоєчасна діагностика [326].

Одна з особливостей клінічного перебігу неоплазій вульви у жінок репродуктивного віку - характерний розвиток декількох вогнищ малігнізації,

які виникають синхронно або метахронно. Мультицентричність пухлини є важливим несприятливим прогностичним чинником течії передраку і раку вульви, що нерідко призводить до помилок в діагностиці. Не завжди можливо розрізнити ураження вульви на основі макроскопічних аспектів і розподілу змін. Для точної діагностики ураження вульви необхідна біопсія. Однак на практиці рішення про проведення біопсії часто відкладається через недостатню специфічність симптомів на ранніх стадіях пухлинного захворювання [324, 326, 328].

Тривале лікування передпухлинних уражень вульви без морфологічної верифікації діагнозу є головною причиною запізнілої діагностики [328].

Метою проведеного дослідження стало підвищення частоти повної регресії та зменшення кількості 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.

Для вирішення поставленої мети були проаналізовані скарги, анамнестичні дані у пацієток з гістологічно підтвердженими доброякісними, передпухлинними та пухлинними ураженнями вульви і на підставі отриманих даних виділені найбільш характерні діагностичні ознаки передпухлинних уражень вульви; оцінена якість життя, гормональний статус, сексуальна активність і поведінка хворих на передпухлинні ураження вульви; порівняна чутливість різних цитологічних методик дослідження передпухлинних уражень вульви; досліджена чутливість і доцільність використання методики рідинної цитології зі зішкрібом щіточкою Cervical-brush type D для виявлення клінічно виражених передпухлинних уражень вульви; порівняна діагностична значимість оптичних методів діагностики передпухлинних уражень вульви; визначені особливості мікробіоти піхви, кишківника, здорової та ураженої шкіри при передпухлинних ураженнях вульви; проаналізовані особливості

інфікування ВПЛ при передпухлинних ураженнях вульви; визначені морфологічні особливості та ІГХ можливості діагностики передпухлинних уражень вульви; удосконалена система діагностично-лікувальних заходів при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви і оцінена її ефективність; вивчені якість життя сексуальна активність і поведінка хворих через один рік після застосування системи розроблених діагностичних та лікувальних методик при веденні жінок з передпухлинними ураженнями вульви.

У роботі застосовані клініко-анамнестичні цитологічні, мікробіологічні (молекулярно-генетичні, бактеріологічні), інструментальні (проста та розширена кольпоскопія, проста та розширена вульвоскопія, мобільна цифрова дермоскопія, ультразвукове обстеження органів малого тазу), морфологічні, імуногістохімічні, психометричні, статистичні методи дослідження.

Усього дослідження охоплювало 698 пацієнтки, з яких 638 з захворюваннями вульви і 60 здорових пацієнток контрольної групи КГ без будь-яких уражень вульви.

На першому етапі проведено комплексне обстеження 638 пацієнток 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 проведено формування груп відповідно нозологічним одиницям захворювань вульви, підтвердженим гістологічно: група Г1 (n=115) – жінки з дерматозами вульви, група Г2 (n=14) – жінки з кондиломатозом 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 аналіз скарг, вікових, клінічних, анамнестичних, гормональних, сексуальних, мікробіологічних і вірусологічних, цитологічних, вульвоскопічних, дермоскопічних, гістологічних та імуногістохімічних особливостей визначених передпухлинних/ пухлинних захворювань 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, тобто до 50 і після 50 років, 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.

При проведенні на першому етапі комплексного обстеження 638 пацієнток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви встановлено, що 98,59 % обстежених з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви мали скарги. Найбільш частими скаргами були сухість (86,58 %) і свербіж (84,17 %) в області вульви. Біля половини пацієнток турбували печіння (51,88 %) та диспареунія (47,96 %). Вульводинію відмічали 17,55 % жінок. Патогномонічні симптоми для окремих розглядаємих нозологічних одиниць виділити було неможливо, що потребувало проведення подальших діагностичних заходів.

Але все ж, на сухість в області вульви скаржилися усі пацієнтки 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 кондиломатозом вульви, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*; на вульводицію – з дерматозами вульви, dVIN і VPD; на диспареунію – з VHSIL, кондиломатозом вульви, дерматозами і dVIN.

Вульводиція зареєстрована у хворих на дерматози вульви, LS, dVIN, на VPD і VSCC.

Пацієнтки з дерматозами вульви дуже часто вказували на надмірно часте ретельне миття геніталій із застосуванням миючих засобів із вмістом спирту, ароматизаторів, барвників та ароматизаторів, що є найчастішою причиною хронічного контактного дерматиту даної області. Пацієнтки цієї групи часто постійно використовували гігієнічні прокладки і антисептичні розчини для гігієни зовнішніх статевих органів. Пацієнтки похилого віку у цій групі часто вказували на нетримання сечі та калу. У жінок з контактними дерматитами спостерігали почервоніння шкіри вульви, неодноразово реєстрували тріщини та ерозії. Часто шкіра вульви була огрубілою, з розвитком вторинної пігментації, що було особливо помітно у жінок з темним кольором шкіри. Після бриття та епіляції області бікіні розвивалося почервоніння шкіри навколо волосяних фолікулів.

Нерідким був дерматоз вульви у жінок з гемороїдальними вузлами, терапія яких проводилася місцевими засобами, що містять анестетики.

Симптоматика у сексуально активних жінок посилювалася після використання латексних презервативів, сперміцидів у складі lubricantів, використанні сексуальних іграшок.

Для контактних алергічних дерматозів вульви були характерні набряклість шкіри, везикулярні висипання.

При атопічному дерматозі вульви реєстрували її яскраво-червону лаковану поверхню. Свербіж зазвичай посилювався вночі і згодом призводив до розвитку простого хронічного лишая. Відзначалася дивна хода внаслідок бажання зменшити тертя вульви одягом, часте розгойдування на стільці, непосидючість. Характерною ознакою були перианальні тріщини, найчастіше

тріщина розташовувалася зверху, на рівні стрілки 12 год. Тріщини часто інфікувалися і викликали болючість. Також були характерні симетричні тріщини між великою та малою статевою губою, які могли кровоточити та нагадувати порізи. Рідше виникали тріщини між вагіною та анусом. Внаслідок хворобливості при дефекації такі пацієнтки намагалися уникати спорожнення прямої кишки, що викликало ущільнення та застій калових мас та сильні болі. У частини жінок візуалізували еритематозно-сквамозну пляму над анусом, яка через розчісування поступово перетворювалася на папулу, що нагадувала гемороїдальний вузол. Характерним було почервоніння та виражений набряк шкіри над клітором, що призводило до синехій, накопичення виділень між ними та запалення. Внаслідок такого анамнезу усі обстежені пацієнтки консультовані сімейним лікарем, при необхідності проктологом, проведене копрологічне дослідження [331].

Себорейний дерматит вульви характеризувався еритемою та лущенням. При хронічному тривалому перебігу висипання інфільтрувалися і утворювали папули та бляшки, подібні з такими при псоріазі. У складках з'являлися тріщини, приєднувалася вторинна бактеріальна та грибова інфекція. Характерною була екзематизація, що проявлялася появою мокнення.

Переважною локалізацією 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". Малі статеві губи уражалися у 86,92 % жінок, промежина – у 84,62 %, клітор – у 72, 31 %, перианальна область – у 50,00 %. Для клінічної картини аногенітального LS були характерні дрібні (діаметром в середньому близько 5 мм), чітко контуровані вогнища – плямисті, папульозні, бляшкові. Забарвлення ураженої шкіри було білуватим, з перламутровим або лівідним відтінком. Елементи висипів могли бути розсіяними або згрупованими [325. 327].

Іноді по периферії вогнищ спостерігається рожево-бузковий віночок, що свідчить про прогресуючий процес, згодом цей віночок буріє. Елементи

висипу можуть бути розсіяними або згрупованими. У жінок висип розташовується на великих і малих статевих губах, кліторі, задній спайці з переходом на анус і перианальну область, нагадуючи фігуру «вісімки». При поширенні процесу запальні атрофічні вогнища білуватого кольору переходять на шкіру зовнішньої поверхні великих статевих губ і на сідниці. У молодих жінок з LS малі статеві губи стоншувалися аж до повної атрофії. Тонка, гладка, блискуча шкіра нагадувала зморщений цигарковий папір, ставала крихкою і тому легко травмувалася. Рубцевий склероз вульви міг викликати звуження входу в піхву.

Особливістю локалізації LS у зоні вульви була поява білих папул або бляшок на передній ділянці вульви та навколо клітора, при цьому бляшки виглядали гіпопігментованими, поверхня їх нагадувала цигарковий папір. Поступово кількість і розмір папул збільшувалася, вони невдовзі зливалися, далі відбувалося витончення епідермісу та виникнення атрофії. Пацієнток часто турбував свербіж в промежині, печіння при сечовипусканні. Суб'єктивні відчуття у пацієнток зі LS також характеризувалися парестезією – відчуттям поколювання, «повзувальних мурашок», помірної сверблячки, який провокували розчоси та травматизацію вульви (часто уві сні, несвідомо). У жінок, які відчували хронічний аногенітальний свербіж протягом багатьох місяців і навіть років, відбувалося виснаження нервової системи, у окремих випадках виникали важкі нервово-психічні розлади, аж до втрати працездатності.

При папульозній формі LS перебіг захворювання характеризувався наявністю окремих плоских папул, що розташовуються на внутрішній поверхні великих статевих губ без поширення на перианальну ділянку та залишають після себе білясті ділянки поверхневої атрофії (суб'єктивні відчуття зазвичай були виражені слабо). Ерітематозно-набрякова форма супроводжувалася наявністю ділянок атрофії шкіри білястого кольору на тлі вираженої гіперемії та набряку великих статевих губ, іноді з поширенням на перианальну область, була характерна для пацієнток із обтяженим

алергологічним анамнезом. Доволі часто зустрічалася вітілігінозна форма, яка виявлялася вогнищами поверхневої атрофії та депігментації, тріщинами слизової оболонки, які часто помилково розцінювали як лейкоплакію або вітіліго, переважно перебігала без суб'єктивних відчуттів.

Атрофічна форма LS визначалася наявністю чітко відмежованої атрофії слизової оболонки на кшталт «цигаркового» паперу з радіальною складчастістю тканин і частим залученням перианальної області, що протікала або без суб'єктивних відчуттів або зі скаргами на сухість та дискомфорт у сфері зовнішніх статевих органів.

Бульозна форма LS характеризувалася завзятим перебігом із виникненням субепідермальних бульбашок із серозним та/або геморагічним вмістом на тлі атрофії та гіперемії слизової оболонки, у пацієнток з'являються скарги на печіння, свербіж.

Ерозивно-виразкова форма LS відрізнялася спонтанним утворенням хворобливих ерозій, що кровоточать, або виразкових дефектів на тлі гіперемії та атрофії слизової оболонки без попереднього утворення бульбашок. У деяких випадках LS вульви сполучався з обмеженою склеродермією шкіри. Ці випадки, на нашу думку, представляють клінічний інтерес.

У пацієнток з VHSIL часто в анамнезі зустрічались або були супутніми коморбідними захворюваннями дерматози вульви, дисплазія шийки матки, рання менопауза, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, хронічні запальні захворювання вульви. Усі жінки були раніше інфіковані або мали на момент обстеження ВПЛ-інфекцію. У 49,43 % випадків VHSIL поєднувалася з дисплазією аногенітальної області, шийки матки, що передбачало проведення комплексного обстеження (шийки матки, піхви, анальної області) таких пацієнток.

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. 55,17 % пацієнток мали розмір ураження VHSIL понад 2 см. У 35,63 % осіб ураження носили мультифокальний характер. Серед уражених областей вульви при VHSIL клітор був залучений у 19,54 % випадках, великі статеві губи – у 40,23 %, малі статеві губи – у 44,83 %, вагінальне переддвір'я – у 18,39 %, задня вуздечка – у 34,48 %, промежина – у 9,20 %. Ураження були представлені макулами у 16,09% жінок, вузликами – у 14,94 %, папулами – у 31,03 %, бляшками – у 27,59 %, виразками – у 11,49 %. 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 запальних дерматозів вульви. Порівняно з VHSIL, dVIN мав тенденцію до одиночного (монофокального) вогнища ураження і викликав менш великі ураження слизової та шкіри вульви. Клінічно 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, що супроводжувалися свербіжем, чутливістю, відчуттям печіння та іноді болем.

При огляді 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 локалізації хворі на VSCC розподілилися наступним чином: найчастіше пухлина вульви локалізувалася в області великих статевих губ (52,38 %), малих статевих губ (42,86%), клітора (19,05 %), рідше – в області великих та малих статевих губ (14,29 %), задньої спайки (4,76 %). При зіставленні ступеня поширеності захворювання та анатомічної локалізації встановлено, що найчастіше запущені стадії відзначалися при ураженні пухлиною великих та малих статевих губ та клітора. Ці дані свідчать про агресивність перебігу захворювання даних анатомічних локалізацій. 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 %. У 33,33 % хворих пухлина була в межах до 2 см діаметрі, малі розміри – менше 1 см у діаметрі – у 14,29 %. Великі розміри пухлини частіше зустрічалися при ураженні малих та великих статевих губ – у 9,52 %, пацієток, клітора – у 9,52 %, невеликі розміри пухлини (до 1 см) частіше діагностувалися на великих статевих губах – у 9,52 %, малих статевих губах – у 9,52.

Більшість пацієток з підозрою на наявність передпухлинних та пухлинних захворювань вульви неодноразово зверталися до гінекологів і дерматологів з приводу свербіжу та дискомфорту в області зовнішніх статевих органів. Лікар проводив консервативне лікування «лейкоплакії та краурузу» впродовж багатьох місяців, а іноді й років, без гістологічного уточнення діагнозу.

Тривалість захворювання у 47,55 % пацієток з підозрою на передпухлинні або пухлинні ураження вульви перевищувала один рік. Впродовж цього періоду призначення різних мазей і кремів, седативних засобів, вітамінів, гормональних препаратів нерідко знімало або зменшувало свербіж, дискомфорт і больові відчуття. Хворі, відчувши полегшення, переставали відвідувати лікаря. Згодом були виявлені диспластичні процеси різного ступеню вираженості та початкові форми раку вульви. Усе

вищесказане служить приводом для критичного перегляду методик обстеження пацієнток з цією патологією.

Аналіз вікового розподілу обстежених пацієнток показав, що середній вік жінок з дерматозами, кондиломатозом вульви і VHSIL був менше за 50 років, тоді як у більшості осіб з LS, dVIN, VPD, меланоцитарним невусом, меланомою *in situ*, злоякісною меланомою, VSCC перевищував 50 років.

У процесі старіння спостерігається фрагментація мітохондрій та зміни їхнього об'єму. Ступінь цих змін зазвичай корелює з біологічним віком і є наслідком процесу старіння. Накопичення мутантних копій матричної ДНК і дисфункціональних мітохондрій, яке відбувається з віком, пов'язане передусім зі зниженням клітинної аутофагії, мітофагії та здатності видаляти пошкоджені нефункціональні розгорнуті білки. дисфункція мітохондрій й оксидативний стрес сприяють старінню шкіри, оскільки мітохондрії відіграють важливу роль у виробництві енергії, клітинній сигналізації, загоєнні ран, пігментації, ангіогенезі та рості волосся, а також у захисті від інфекцій [330]. Усі перераховані вікові зміни можуть сприяти розвитку VIN VSCC.

Розподіл обстежених за віком з меланомою *in situ* ≤ 50 років і > 50 років вірогідно не розрізнявся. Чисельність жінок з віком ≤ 50 років у групі з VHSIL перевищувала таку у групі з dVIN у 8,73 раза і з віком > 50 років була меншою у 6,04 раза. Переважна кількість жінок у групах з LS (70,77 %), dVIN (90,26 %), VPD (100 %), меланоцитарним невусом (62,50 %), злоякісною меланомою (100 %) і VSCC (88,46 %) знаходилася в постменопаузальному періоді життя.

Маса тіла пацієнток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви у середньому складала $(65,41 \pm 0,41)$ кг проти $(67,01 \pm 0,91)$ кг у загальному контролі ($p > 0,05$), середній зріст – $(1,65 \pm 0,01)$ м проти $(1,67 \pm 0,01)$ м ($p > 0,05$), середній ІМТ – $(24,11 \pm 0,14)$ кг/м² проти $(24,16 \pm 0,32)$ кг/м² ($p > 0,05$).

Антропометричними особливостями жінок окремих досліджуваних груп було те, що найбільшу середню масу тіла та ІМТ мали пацієнтки з LS

(маса тіла – $(68,67 \pm 1,30)$ кг, ІМТ – $(25,14 \pm 0,40)$ кг/м²), VHSIL ($(70,00 \pm 1,20)$ кг і $(25,55 \pm 0,38)$ кг/м²), меланоцитарним невусом ($(67,30 \pm 1,95)$ кг і $(25,50 \pm 0,88)$ кг/м²) і dVIN ($(65,60 \pm 0,57)$ кг і $(24,14 \pm 0,17)$ кг/м²).

Менструальна функція жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви характеризувалася середнім віком менархе менше за 13 років – $(12,85 \pm 0,05)$ років проти $(13,08 \pm 0,17)$ років ($p > 0,05$) у загальному контролі, середньою тривалістю менструацій менше за 6 днів – $(5,50 \pm 0,06)$ днів проти $(5,38 \pm 0,22)$ днів ($p > 0,05$), середньою тривалістю МЦ менше за 27 днів – $(25,86 \pm 0,15)$ днів проти $(27,95 \pm 0,26)$ днів ($p < 0,01$).

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 ($(12,64 \pm 0,11)$); 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 меланомою *in situ* ($(5,00 \pm 0,22)$ днів) і з кондиломатозом вульви ($(5,07 \pm 0,40)$ днів); найбільша середня тривалість МЦ відрізняла пацієток 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 меланомою *in situ* ($(25,25 \pm 0,67)$ днів).

У пацієток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви менструації були болісними у 4,39 % випадках проти 16,67 % у загальному контролі ($p < 0,01$), скудними – у 16,46 % проти 3,33 % ($p < 0,01$), помірними – у 52,51 % проти 75,00 % ($p < 0,01$), рясними – у 31,03 % проти 21,67 % ($p > 0,05$). За характером менструацій 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 меланомою *in situ* (50,00 %).

Початок статевого життя у пацієток з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви склав $(17,49 \pm 0,08)$ років, у загальній групі жінок контролю – $(17,43 \pm 0,28)$ ($p > 0,05$), середня кількість статевих партнерів відповідно – $(3,89 \pm 0,08)$ проти $(1,28 \pm 0,08)$ ($p < 0,01$).

Контрацепцію серед осіб з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви використовували 83,05 % жінок проти 100% в загальному контролі ($p < 0,01$).

Найраніше статеве життя почали жінки з кондиломатозом вульви ($16,86 \pm 0,52$ років), найбільша кількість статевих партнерів зареєстрована у групі з VHSIL ($6,10 \pm 0,26$). Рідше за всіх використовували контрацепцію жінки з VSCC (42,86 %), тоді як 100% пацієток використовували контрацепцію у групах з LS та VPD.

З метою контрацепції впродовж життя 30,25 % жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви використовували перерваний статевий акт проти 40,00% у загальному контролі ($p < 0,05$), 19,12 % проти 51,67 % – бар'єрний метод ($p < 0,01$), 6,90 % проти 8,03 % – КОК ($p > 0,05$), 64,73 % проти 50,00 % – ВМС ($p < 0,02$). Найчастіше жінки усіх груп використовували ВМС і перерваний статевий акт.

96,24 % жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви проти 98,31 % у КГ раніше народжували ($p > 0,05$), середня кількість пологів в анамнезі склала відповідно ($1,68 \pm 0,04$) проти ($1,90 \pm 0,09$) ($p > 0,05$). Найчастіше народжували жінки з VPD, меланоцитарним невусом, злоякісною меланомою, VSCC, а найбільша середня кількість пологів зареєстрована в анамнезі пацієток зі злоякісною меланомою ($2,80 \pm 0,35$) і VSCC ($2,00 \pm 0,20$). Чисельність жінок, які народжували, і середня кількість пологів у групах з VHSIL, dVIN, VPD, меланомою *in situ* вірогідно не відрізнялась.

7,99 % обстежених жінок з підозрою на наявність передпухлинних або пухлинних захворювань вульви 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, меланомою *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 в групах з dVIN, VPD, меланомними ураженнями вульви.

Урогенітальні інфекції, викликані як умовно патогенними, так і облігатними патогенами, можуть слугувати фоном для різних фонових, передпухлинних та пухлинних захворювань вульви. Жінки з підозрою на пухлинні і передпухлинні ураження вульви 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 ВІЛ.

Жінок з VHSIL від пацієнток з dVIN відрізняла більша частота в анамнезі бактеріального вагінозу, вульвовагінального кандидозу, аеробного вагініту, хламідіозу, трихомоніазу та уреоплазмозу. Для 100 % пацієнток з VPD і 25,00 % осіб з меланомою *in situ*) була характерною наявність аеробного вагініту.

Кількість жінок з інфікуванням ВПЛ серед осіб з підозрою на пухлинні і передпухлинні ураження вульви склала в анамнезі, зі слів пацієнток, 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. Характерною особливістю була наявність ВПЛ інфікування у 73,56 % жінок з VHSIL проти 0,00% серед жінок з dVIN. ВПЛ-інфекція відмічалася у 26,92 % хворих на VSCC.

Серед коморбідної екстрагенітальної патології у хворих з підозрою на пухлинні та передпухлинні ураження вульви захворювання шлунково-кишкового тракту реєстрували у 34,28 % жінок, дихальної системи – у 13,27 %, серцево-судинної системи – у 37,76 %, сечовидільної системи – у 19,12 %, опорно-рухового апарату – у 18,96 %, ендокринної системи – у 26,58 %, тобто найчастішою коморбідною патологією були захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та ендокринної системи. Пацієнтки з

виявленою коморбідною патологією були проліковані у відповідних спеціалістів.

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 %).

Пацієнток з dVIN від жінок з VHSIL статистично вірогідно відрізняла у 2,64 раза більша захворюваність органів шлунково-кишкового тракту (45,45 % проти 17,24 %, СШ 4,000 [2,1084-7,5887], $p<0,01$), у 5,51 раза – серцево-судинної системи (50,65 % проти 9,20 %, СШ 10,1349 [4,5865-22,3951], $p<0,01$), у 13,94 раза – ендокринної системи (32,47 % проти 2,22 %, СШ 20,4327 [4,8307-86,4249], $p<0,01$).

Захворювання ендокринної системи найчастіше зустрічалися у хворих на LS (48,46 %), dVIN (32,47 %), VSCC (38,10 %) і VDP (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 %). Усі пацієнтки пройшли повне обстеження у ендокринолога, їм було призначено необхідне лікування відповідно існуючим протоколам.

Спектр проведених в анамнезі оперативних втручань серед обстежених з підозрою на пухлинні та передпухлинні ураження вульви 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 пацієнток 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, меланома *in situ*, злоякісною меланомою, VSCC була 3-6 раз прооперована з того чи іншого приводу. Взагалі

досліджувані групи мало відрізнялися за питомою вагою оперативних втручань.

Аналіз експресії гіпофізарних гормонів у підгрупах жінок з передпухлинними захворюваннями вульви віком до 50 років показав відсутність різниці між сироватковими рівнями ЛГ і ФСГ, тоді як середній базальний рівень ПРЛ був найбільшим у підгрупі з dVIN – $(24,44 \pm 1,55)$ нг/мл проти $(17,16 \pm 0,55)$ нг/мл у підгрупі з VHSIL ($p < 0,01$), $(17,25 \pm 1,63)$ нг/мл у підгрупі з меланомою *in situ* ($p < 0,01$) і $(16,70 \pm 0,63)$ нг/мл у групі КГ1 ($p < 0,01$).

Серед жінок віком 50 років і старше найбільші рівні ЛГ, ФСГ і ПРЛ спостерігали у осіб з меланомою *in situ* – відповідно $(36,90 \pm 2,09)$ мМО/мл, $(74,67 \pm 4,06)$ мМО/мл, $(9,85 \pm 2,03)$ нг/мл, тоді як коефіцієнт ЛГ/ФСГ був найбільшим у пацієнток з VHSIL $(0,53 \pm 0,03)$. Підгрупи постменопаузальних жінок з передпухлинними захворюваннями вульви віком мали статистично значимо вищі сироваткові рівні ФСГ і ПРЛ, нижчий коефіцієнт ЛГ/ФСГ, ніж жінки групи КГ2 [334].

Не виявлено вірогідної статистичної різниці між рівнями сироваткового Р4 і АМГ у підгрупах жінок молодше 50 років та 50 років і старше. У підгрупах осіб молодше 50 років найвищі середні рівні Е2 реєстрували у жінок з меланомою *in situ* $((104,61 \pm 10,22)$ пг/мл), Тв та індексу Тв – у пацієнток з dVIN $((3,20 \pm 0,10)$ пг/мл і $(8,25 \pm 0,24)$ % відповідно). Рівні Е2 статистично значимо перевищували аналогічний показник контролю у осіб з меланомою *in situ*, Тв і індексу Тв – у пацієнток з dVIN.

Аналогічні зміни секреції статевих стероїдів спостерігали і у жінок віком 50 років і старше. Найвищі середні рівні Е2 реєстрували у жінок з меланомою *in situ* $((30,71 \pm 1,90)$ пг/мл), Тв та індексу Тв – у пацієнток з dVIN $((1,58 \pm 0,05)$ пг/мл і $(3,77 \pm 0,10)$ % відповідно). Рівні Е2 у пацієнток віком 50 років і старше перевищували аналогічні показники контролю у осіб з меланомою *in situ*, Тв і АМГ – у жінок з dVIN. Рівні Тв у групі Г8 біли нижчими за аналогічні показники у групі КГ2 – $(1,08 \pm 0,09)$ пг/мл проти $(1,32 \pm 0,04)$ пг/мл ($p < 0,01$) [334].

Аналіз захворювань щитоподібної залози серед досліджуваних груп виявив їх найбільш питому вагу серед осіб з dVIN та меланомою *in situ* як у підгрупах жінок пременопаузального, так і постменопаузального віку.

Серед жінок пременопаузального віку найбільші показники ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – $(2,68 \pm 0,30)$ мМО/мл і $(196,39 \pm 76,48)$ МО/мл, відповідно найменші рівні Т3в $((2,62 \pm 0,15)$ нг/мл) і Т4в $((1,06 \pm 0,06)$ нг/дл). У групі постменопаузального віку також найбільші показники ТТГ і АТПО спостерігали у осіб з dVIN – $(2,23 \pm 0,09)$ мМО/мл і $(123,46 \pm 16,07)$ МО/мл, відповідно найменші рівні Т3в $((2,38 \pm 0,04)$ нг/мл) і Т4в $((1,09 \pm 0,04)$ нг/дл). Вірогідно перевищували аналогічні показники контролю серед жінок 50 років і старше рівні ТТГ у підгрупах з dVIN, VPD і меланомою *in situ*, АТПО – у підгрупах з dVIN і меланомою *in situ*, були меншими за такі показники в контролі рівні Т3в у підгрупах з dVIN і VPD, Т4в – у підгрупах з dVIN і меланомою *in situ* [334].

За рівнем 25(OH)D досліджувані підгрупи пременопаузального та постменопаузального віку були однорідними. Середній рівень 25(OH)D у підгрупі Г5а $((22,44 \pm 2,33)$ нг/мл) статистично вірогідно був меншим за такий у групі КГ1 $((28,81 \pm 1,42)$ нг/мл) ($p < 0,02$), у підгрупі Г5б $((21,40 \pm 0,66)$ нг/мл) був меншим за такий у групі КГ1 $((24,79 \pm 1,25)$ нг/мл) ($p < 0,02$).

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що рівень інсуліну серед жінок пременопаузального віку був найбільшим у жінок з меланомою *in situ* $((14,33 \pm 1,55)$ мМО/мл), він перевищував такий жінок з VHSIL $((10,33 \pm 0,53)$ мМО/мл, $p < 0,02$), з dVIN $((12,39 \pm 1,14)$ мМО/мл, $p > 0,05$), групи КГ1 $((8,71 \pm 0,46)$ мМО/мл, $p < 0,01$). Рівень інсуліну серед жінок постменопаузального віку був найбільшим у жінок з VPD $((14,90 \pm 1,02)$ мМО/мл), він перевищував такий жінок з VHSIL $((11,83 \pm 1,13)$ мМО/мл, $p < 0,05$), з dVIN $((14,63 \pm 0,39)$ мМО/мл, $p > 0,05$), осіб групи КГ2 $((8,49 \pm 0,34)$ мМО/мл, $p < 0,01$). Середні рівні інсуліну у всіх підгрупах з передпухлинними захворюваннями вульви перевищували аналогічні показники у відповідних групах контролю. Рівень глюкози був найбільшим серед жінок

пременопаузального віку у групі з dVIN ((5,15±0,12) ммоль/л), а серед жінок постменопаузального віку – у групі з VPD ((5,40±0,10) ммоль/л). Відповідно 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). Індекс НОМА серед осіб до 50 років статистично вірогідно перевищував аналогічний показник у групі КГ1 (1,81±0,08) у осіб з VHSIL ((2,18±0,12), $p<0,01$), з dVIN ((2,87±0,30), $p<0,01$) і з меланомою *in situ* ((2,74±0,32), $p<0,02$), а серед осіб 50 років і старше перевищував аналогічний у групі КГ2 (1,76±0,08) серед пацієнток підгруп з VHSIL ((2,65±0,25), $p<0,01$), з dVIN ((3,26±0,10), $p<0,01$), з VPD ((3,60±0,27), $p<0,01$) і з меланомою *in situ* ((3,44±0,37), $p<0,01$).

Таким чином, явища інсулінорезистентності спостерігали у підгрупі Г4а у 18 (25,00 %) осіб, у Г5а – у 8 (53,33 %), у Г8а – у 6 (37,50 %), тоді як у підгрупі Г4б у 7 (46,67 %) обстежених, Г5б – у 86 (61,87 %), Г6 – у 26 (72,22 %), Г8б – у 11 (68,75 %) [334].

Вік початку статевого життя у пацієнток з VHSIL ((17,43±0,22) роки), dVIN ((17,06±0,14) роки), меланомою *in situ* ((19,00±0,60) років), КГ1 ((17,73±0,41) роки) і КГ2 (17,13±0,37) статистично вірогідно між собою не відрізнялися. 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 пацієнток 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 пацієнток 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 передпухлинними ураженнями вульви і контролю були гомогенними.

Жінки груп Г4, Г5, Г6, КГ1 найчастіше використовували ВМС, Г8 – перерваний статевий акт, КГ2 – бар’єрні методи.

Пацієнтки з VHSIL порівняно з жінками КГ1 рідше у 1,60 раза використовували перерваний статевий акт (22,99 % проти 36,67 %, $p>0,05$) і в 2,14 раза (21,84 % проти 46,67 %, СШ 0,3193 [0,1325-0,7693], $p<0,01$) – бар’єрні методи контрацепції.

Пацієнтки з dVIN порівняно з жінками КГ2 рідше у 1,76 раза застосовували перерваний статевий акт (24,68 % проти 43,33 %, СШ 0,4284 [0,1906-0,9627], $p<0,04$) і в 3,27 раза (17,35 % проти 56,67 %, СШ 0,1626 [0,0707-0,3740], $p<0,01$) – бар’єрні методи контрацепції, проте у 1,95 раза частіше використовували ВМС (71,43 % проти 36,67 %, СШ 4,3182 [1,9004-9,8120], $p<0,01$).

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 (16,67 % проти 43,33 %, СШ 0,2615 [0,0840-0,8143], $p<0,02$), бар’єрні методи у 2,92 раза (19,44 % проти 56,67 %, СШ 0,1846 [0,0616-0,5527], $p<0,01$), не мали відмінностей за використанням КОК (11,11 % проти 6,67 %, $p>0,05$), 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 бар’єрні методи у 2,07 раза (25,00 % проти 51,67 %, СШ 0,3118 [0,1210-0,8038], $p<0,02$) і ВМС у 4,17 раза (12,50 % проти 50,00 %, СШ 0,1429 [0,0446-0,4573], $p<0,01$).

Особи з меланомою *in situ* за контрацептивною поведінкою мали статистично значимі відмінності з жінками з VHSIL за застосуванням КОК (12,50 % проти 0,00 %, $p<0,01$) і ВМС (12,50 % проти 65,52 %, СШ 0,0752 [0,0241-0,2344], $p<0,01$; з пацієнтками з VPD – за використанням перерваного

статевого акту (40,63 % проти 16,67 %, СШ 3,4211 [1,1105-10,5394], $p<0,04$), ВМС (12,50 % проти 100%, $p<0,01$) і з пацієнтками з dVIN за застосуванням ВМС – (12,50 % проти 71,43 %, СШ 0,0571 [0,0189-0,1724], $p<0,01$) [336].

Активну сексуальну поведінку жінок з передпухлинними ураженнями вульви підтверджує наявність в анамнезі пологів, штучних абортів, викиднів. В основному досліджувані групи були однорідними за репродуктивними показниками. Статистично вірогідні відмінності спостерігали за питомою вагою жінок зі штучними абортами у групах з VHSIL і dVIN (49,33 % проти 27,92 %, СШ 2,5227 [1,4580-4,3650], $p<0,01$) .

При оцінці частоти статевої активності встановлено, що на момент анкетування не мали статевої активності 1,15 % жінок групи Г4, 29,22 % осіб групи Г5, 22,22 % – групи Г6 і 12,50 % – групи Г8. Усі жінки групи КГ1 свідчили за наявність статевих стосунків, тоді як 13,33 % пацієнтки групи КГ2 не мали статевих стосунків.

Частота відсутності статевої активності у жінок з VHSIL була менша за таку у групі з dVIN у 25,41 раза (1,15 % проти 29,22 %, СШ 0,0282 [0,0038-0,2085], $p<0,01$), у групі з VPD (22,22 %) у 19,32 раза (СШ 0,0407 [0,0049-0,3398], $p<0,01$), з меланомою *in situ* (12,50 %) – у 10,87 раза (СШ 0,1744 [0,0153-1,9935], $p>0,05$).

Частота статевої активності менше, ніж раз на тиждень, була найбільшою у групі з VPD – 77,78 % жінок (СШ₆₋₄ 14,4118 [5,5861-37,1814], $p_{6-4}<0,01$; СШ₆₋₅ 2,6954 [1,1545-6,2929], $p_{6-5}<0,03$; СШ₆₋₈ 5,8333 [2,0153-16,8849], $p_{6-8}<0,01$; СШ_{6-к2} 6,0455[2,0507-17,8219], $p_{6-к2}<0,01$); у групі з VHSIL таку активність відмічали у 19,54 % осіб (СШ₄₋₅ 0,1870 [0,1008-0,3471], $p_{4-5}<0,01$; СШ₄₋₆ 0,18,70 [0,1008-0,3471], $p_{4-6}<0,01$; СШ₄₋₈ 0,4048 [0,1661-0,9862], $p_{4-8}<0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); у групі з dVIN – у 56,49 % жінок (СШ₅₋₄ 5,3468 [2,8810-9,9229], $p_{5-4}<0,01$; СШ₅₋₆ 0,3710 [0,1589-0,8662], $p_{5-6}>0,03$; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 2,2429 [0,9997-5,0319], $p_{5-к2}=0,0501$). Частота статевої активності менше, ніж раз на тиждень, у групі з меланомою *in situ* (37,50 %) статистично вірогідно не відрізнялася від інших досліджуваних груп [336].

Принаймні раз на тиждень займалися сексом 77,01 % осіб з VHSIL (СШ₄₋₅ 23,8026 [11,9047-47,5919], $p_{4-5}<0,01$; $p_{4-6}<0,01$; СШ₄₋₈ 3,3500 [1,4259-7,8706], $p_{4-8}<0,01$; СШ_{4-к1} 0,1155 [0,0148-0,9019], $p_{4-к1}<0,04$); 19 (12,34 %) жінок з dVIN ($p_{5-6}<0,03$; СШ₅₋₈ 0,1407 [0,0606-0,3270], $p_{5-8}<0,01$; СШ_{5-к2} 0,1608 [0,0678-0,3813], $p_{5-к2}<0,01$); жодна з жінок з VPD статевих стосунків принаймні раз на тиждень не мала ($p_{6-8}<0,01$; $p_{6-к2}<0,01$). Статеві стосунки принаймні раз на тиждень жінки з меланомою *in situ* (50,00 %) мали частіше порівняно з жінками з dVIN (12,34 %, СШ 7,1053 [1,6389-30,8031], $p_{8-5}<0,01$) і порівняно з пацієнтками з VPD (0,00%, $p_{8-6}<0,01$). У групах КГ1 і КГ2 принаймні раз на тиждень займалися сексом відповідно 96,67 % і 46,67 % пацієнток.

За типом поточної сексуальної активності зареєстровані статистично значимі відмінності лише при вагінальному сексі та мастурбації.

Жінки з VHSIL займалися вагінальним сексом частіше, ніж жінки з dVIN у 1,49 раза (СШ 4,2692 [2,1840-8,3455], $p<0,01$), ніж з VPD – у 1,53 раза (СШ 4,5538 [1,8833-11,0113], $p<0,01$). Особи з dVIN і з VPD займалися вагінальним сексом рідше, ніж жінки з меланомою *in situ* відповідно у 1,53 раза (СШ₅₋₈ 0,1905 [0,0637-0,5695], $p_{5-8}<0,01$) і у 1,57 раза (СШ₆₋₈ 0,1786 [0,0518-0,6151], $p<0,01$). Порівняно з контролем вагінальним сексом у групі Г4 займалися рідше у 1,18 раза – 85,06 % проти 100 % ($p<0,02$), у групі Г5 у 1,40 раза – 57,14 % проти 80,00 %, СШ 0,3333 [0,1289-0,8618], $p<0,03$), у групі Г6 у 1,44 раза – 55,56 % проти 80,00 %, СШ 0,3333 [0,1289-0,8618], $p<0,03$ [336].

Мастурбацією займалися 31,03 % осіб групи Г4, 25,32 % – групи Г5, 12,50 % – групи Г6, 26,67 % – групи КГ1 і 16,67 % – групи КГ2, тоді як жодна жінка групи Г5 не вказала на цей тип поточної сексуальної активності ($p_{4-6}<0,01$, $p_{4-8}<0,04$, $p_{5-6}<0,01$, $p_{6-8}<0,03$, $p_{6-к2}<0,01$).

Виявлені статистично вірогідні відмінності за якістю поточної сексуальної активності. Ніколи або рідко були задоволені поточною сексуальною активністю на даний час 21,84 % осіб групи Г4 (СШ₄₋₅ 0,3826 [0,2098-0,6977], $p_{4-5}<0,01$; СШ₄₋₆ 0,0349 [0,0110-0,1111], $p_{4-6}<0,01$; СШ₄₋₈ 0,2794 [0,1183-0,6600], $p_{4-8}<0,01$; СШ_{4-к1} 8,1029 [1,0355-63,4082], $p_{4-к1}<0,05$); 42,21 %

жінки групи Г5 (СШ₅₋₆ 0,0913 [0,0308-0,2709], $p_{5-6}<0,01$; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 6,5730 [1,9118-22,5993], $p_{5-к2}<0,01$); 88,89 % пацієток групи Г6 (СШ₆₋₈ 8,0000 [2,2937-27,9021], $p_{6-8}<0,01$; СШ_{6-к2} 72,0000 [14,7980-350,3165], $p_{6-к2}<0,01$); 50,00 % пацієток групи Г8 (СШ_{8-кГ} 14,0000 [4,0983-47,8252], $p_{8-к2}<0,01$); 3,33 % жінок групи КГ1 і 10,00 % осіб групи КГ2.

Іноді або загалом були дуже задоволені якістю поточної сексуальної активності на даний час 74,71 % жінок з VHSIL (СШ₄₋₅ 2,3362 [1,3097-4,1670], $p_{4-5}<0,01$; $p_{4-6}<0,01$; СШ₄₋₈ 2,9545 [1,2692-6,8777], $p_{4-8}<0,02$; СШ_{4-к1} 0,2110 [0,0464-0,9590], $p_{4-к1}<0,05$); 55,84 % жінок з dVIN ($p_{5-6}<0,01$; $p_{5-8}>0,05$; $p_{5-к2}>0,05$); жодна з осіб з VPD ($p_{6-8}<0,01$; $p_{6-к2}<0,01$); 50,00 % пацієток з меланомою *in situ* ($p_{8-к2}>0,05$); 93,33 % осіб у групі КГ1 і 22 (73,33 %) у групі КГ2.

За частотою оргазму у жінок з передпухлинними ураженнями вульви виявлені відмінності між групами за категорією ніколи/нечасто. Ніколи не відчували або нечасто відчували оргазм 21,84 % осіб групи Г4 (СШ₄₋₅ 0,4499 [0,2460-0,8227], $p_{4-5}<0,01$; СШ₄₋₆ 0,2235 [0,0974-0,5132], $p_{4-6}<0,01$; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); 38,31 % жінок групи Г5 ($p_{5-6}>0,05$; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 4,0368 [1,3415-12,1478], $p_{5-к2}<0,02$); 55,56 % пацієток групи Г6 (СШ₆₋₈ 8,0000 [2,2937-27,9021], $p_{6-8}<0,01$; СШ_{6-к2} 72,0000 [14,7980-350,3165], $p_{6-к2}<0,01$); 25,00 % пацієток групи Г8 ($p_{8-к2}>0,05$); 6,67 % жінок групи КГ1 і 13,33 % осіб групи КГ2. За категорією іноді при аналізі частоти оргазму зареєстровані відмінності лише між групами Г4 (27,59 %) і Г8 (50,00 %) – СШ₄₋₈ 0,3810 [0,1649-0,8801], $p_{4-8}<0,02$. Завжди відчували оргазм 48,28 % осіб групи Г4 ($p_{4-5}>0,05$; СШ₄₋₆ 5,1692 [1,7044-15,6777], $p_{4-6}<0,01$; $p_{4-8}<0,01$; СШ_{4-к1} 0,2769 [0,1158-0,6623], $p_{4-к1}<0,01$); 27,92 % осіб групи Г5 (СШ₅₋₆ 3,0991 [1,0342-9,2865], $p_{5-6}<0,05$; $p_{5-8}>0,05$; СШ_{5-к2} 0,4427 [0,1991-0,9844], $p_{5-к2}<0,05$); 11,11 пацієток групи Г6 ($p_{6-8}>0,05$; СШ_{6-к2} 0,1429 [0,0404-0,5051], $p_{6-к2}<0,01$); жодна пацієнтка групи Г8 ($p_{8-кГ}<0,01$); 70,00 % жінок групи КГ1 і 46,67 % осіб групи КГ2.

На незацікавленість у сексі вказували 20,69 % жінок з VHSIL (СШ₄₋₅ 0,5269 [0,2840-0,9773], $p_{4-5}<0,04$; $p_{4-6}>0,05$; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); 33,12 % осіб з

dVIN ($p_{5-6}>0,05$; $СШ_{5-8}$ 3,4660 [1,1536-10,4136], $p_{5-8}<0,03$; $СШ_{5-к2}$ 0,4427 [0,1991-0,9844], $p_{5-к2}>0,05$); 33,33 % пацієток з VPD ($p_{6-8}>0,05$; $СШ_{6-к2}$ $p>0,05$); 12,50 % хворих на меланому *in situ* ($p_{8-кГ}<0,01$); 6,67 % жінок групи КГ1 і 20,00 % осіб групи КГ2 [336].

За нейтральним ставленням до сексу та зацікавленістю до сексу групи з передпухлинними захворюваннями вульви не мали вірогідних відмінностей.

Більшість обстежених жінок вважали для себе вагінальну сексуальну активність важливою. 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 ($СШ_{4-5}$ 2,2860 [1,3094-3,9910], $p_{4-5}<0,01$) і 44,44 % осіб у групі з VPD ($СШ_{4-6}$ 2,9327 [1,3154-6,5387], $p_{4-6}<0,01$).

На момент дослідження вважали сексуальну активність неважливим компонентом життя 11,49 % осіб з VHSIL ($СШ_{4-5}$ 0,3701 [0,1747-0,7842], $p_{4-5}<0,01$; $СШ_{4-6}$ 0,2597 [0,0998-0,6758], $p_{4-6}<0,01$; $p_{4-8}>0,05$; $p_{4-к1}>0,05$); 25,97 % пацієток з dVIN ($p_{5-6}>0,05$; $p_{5-8}>0,05$; $p_{5-к2}>0,05$); 33,33 % хворих на VPD ($p_{6-8}>0,05$; $p_{6-к2}>0,05$); 25,00 % пацієток з меланомою *in situ* ($p_{8-кГ}>0,05$); лише 6,67 % осіб групи КГ1 і 20,00 % жінок групи КГ2.

При оцінці якості життя пацієток з передпухлинними утвореннями вульви порівнювали їх показники з загальною контрольною групою КГ у зв'язку з тим, що до проведення лікування за шкалою опитувальника SF-36 зареєстровано статистично вірогідне зниження усіх показників за шкалою опитувальника SF-36: фізичного функціонування – у групі Г4 з VHSIL у 1,40 рази ($p<0,01$), у Г5 з dVIN – у 1,41 ($p<0,01$), у Г6 з VPD – у 1,47 ($p<0,01$), у Г8 з меланомою *in situ* – у 1,40 рази ($p<0,01$); рольового фізичного функціонування – відповідно у 1,43 рази ($p<0,01$), у 1,46 ($p<0,01$), у 1,51 ($p<0,01$) і у 1,35 ($p<0,01$); інтенсивності болю – у 1,17 ($p<0,01$), у 1,15 ($p<0,01$), у 1,27 ($p<0,01$) і у Г8 з меланомою *in situ* не відрізнялось від контрольних показників; загального здоров'я – у 1,44 рази ($p<0,01$), у 1,40 ($p<0,01$), у 1,27 ($p<0,01$), у 1,31 ($p<0,01$); життєздатності – у 1,49 рази ($p<0,01$), у 1,58 ($p<0,01$), у 1,80 ($p<0,01$), у 1,83 ($p<0,01$); соціального функціонування – у 1,36

раза ($p < 0,01$), у 1,44 ($p < 0,01$), у 1,50 ($p < 0,01$), у 1,34 ($p < 0,01$); рольового емоційного функціонування – у 1,69 разів ($p < 0,01$), у 1,69 ($p < 0,01$), у 1,62 ($p < 0,01$), у 1,68 ($p < 0,01$); психологічного здоров'я – у 1,40 разів ($p < 0,01$), у 1,39 ($p < 0,01$), у 1,47 ($p < 0,01$) і у 1,48 ($p < 0,01$).

Золотим стандартом для встановлення правильного діагнозу у пацієнтів із підозрілими на передпухлинні ураження зміни вульви є біопсія уражених ділянок вульви, але це інвазивний метод.

Вважається, що цитологічний метод дослідження є менш надійним для діагностики VIN, ніж для інтраепітеліальних неоплазій шийки матки та піхви. Це проголошено в консенсусних заявах ESGO, ISSVD, ECSVD і EFC (2022) [36]. Наявність товстого кератинового шару, який покриває епітелій вульви, і неоптимальна клітинність у мазках з вульви може пояснити помилковий цитологічний діагноз.

У проведеному дослідженні ми намагалися з'ясувати, які методи цитологічного дослідження найбільш оптимально можна використовувати для виявлення передпухлинних та пухлинних уражень вульви. Було проведено ретроспективне дослідження, щоб з'ясувати, які методи цитологічного дослідження найбільш оптимально можна використовувати для виявлення передпухлинних та пухлинних уражень вульви.

Ретроспективно співставлені результати цитологічного та гістологічного дослідження біоптатів вульви від 235 пацієнток з клінічною підозрою на передпухлинні та пухлинні ураження вульви.

Цитологічне дослідження вульви було проведено одним із чотирьох методів забору матеріалу: прямий мазок-відбиток, прямий мазок-відбиток з попередньою обробкою вульви фізіологічним розчином, рідинна цитологія, прямий мазок-відбиток з попереднім зішкрібом перед взяттям мазку-відбитку.

Прямий мазок-відбиток був зроблений 98 жінкам. При проведенні цитологічного дослідження даним методом, цитологічний висновок VSCC було отримано у 5,10 % осіб з 98. З них, у 3 жінок візуалізована ерозована поверхня в області вульви та у 2 жінок мало місце екзофітне розростання.

При VSCC при цитологічному досліджуванні клітини були розміщені переважно ізольовано, розміри їх варіювали від дуже великих до дрібних. Форма епітеліоцитів була округлою, багатогранною. Досить часто зустрічалися довгі, веретеноподібні, вузькі з витягнутим ядром клітини (по типу дискератоцитів), рідше можна було зустріти клітини у вигляді «булави», «ключки». Ядра, зазвичай, розміщувалися ексцентрично в найширшій частині. Візуалізувався грубоглибчатий або грубозернистий хроматин, нерівномірно розподілений. Ядерця відмічалися рідко. Основною ознакою цього типу раку є зроговіння цитоплазми. Вона була щільною, блискучою, непрозорою. Зроговіння в різних клітинах було виражене по-різному.

Наводимо декілька варіантів мікроскопічного цитологічного опису мазків-відбитків при VSCC: клітини з атипією різного розміру і форми, цитоплазма щільна, ядра в частині клітин гіперхромні; наявні атипові булавовидні клітини з гіперхромними великими ядрами, цитоплазма витягнута в одному з полюсів, зроговіла; клітини з атипією витягнутої форми, наявні дрібні клітини з гіперхромними ядрами, щільною цитоплазмою з ознаками атипії.

У решті прямих мазків-відбитків від 94,90 % жінок з 98, отримали такий цитологічний висновок: на тлі кокобацилярної флори та ключових клітин визначаються клітини плоского епітелію та скупчення плосоепітеліальних лусочок, що може відповідати наявності лейкоплакії. При гістологічному дослідженні біоптатів вульви від 9 (9,68 %) з 93 жінок, де вульвоскопічно ураження мало вигляд грубої лейкоплакії й цитологічний висновок – плосоепітеліальні лусочки, було додатково встановлено діагноз «плоскоклітинний рак».

Усього цитологічний діагноз VSCC за допомогою прямого мазка-відбитку був встановлений у 5,10 % випадків проти 14,29 % випадків при гістологічному дослідженні біоптатів вульви (СШ 0,3226 [0,1114-0,9338], $p < 0,04$).

Прямий мазок-відбиток з попереднім нанесенням на область вульви фізіологічного розчину проведено 91 жінці. Аналогічно першій групі, чутливість методики дослідження була високою при наявності ерозованих поверхонь та екзофітних уражень. Цитологічний висновок VSCC було отримано у 4,40 % пацієток з 91. При гістологічному дослідженні було виявлено VSCC у 14,29 % жінок (СІШ 0,2759 [0,0863-0,8814], $p < 0,03$). З них, у 5 жінок при вульвоскопії була візуалізована груба лейкоплакія вульви, скупчення плоскоепітеліальних лусочок, паракератоцити та зроговіння цитоплазми. У 4,40 % пацієток виник лізис клітин, матеріал був втрачений.

Рідинна цитологія за допомогою Cervical-brush type D була проведена 41 жінці. VSCC цитологічно був виявлений лише у 7,32 % пацієток з 41 у вигляді поодиноких без'ядерних плоскоклітинних лусочок, на противагу гістологічному дослідженню, при якому у 19,51 % жінок було верифіковано VSCC (СІШ 0,3257 [0,0798-1,3292], $p > 0,05$).

Варто також зазначити, із отриманих даних 3 пацієток з VSCC у однієї жінки вульвоскопічно була відмічена груба лейкоплакія з тріщинами, у другій жінки – дефект слизової у вигляді виразки, у третьій – екзофітне ураження клітора з підвищеною кровоточивістю.

Крім того, зішкріб з ураження вульви перед взяттям мазку-відбитку було проведено 2,13 % пацієткам з 235. У всіх 5 жінок даної групи при цитологічному дослідженні мазка-відбитку після попереднього зішкрібу ураження вульви було отримано висновок: атрофія, візуалізація невеликих пластів з без'ядерних лусочок плоского епітелію, клітини плоского епітелію поверхневого шару.

У 60,00 % пацієток з 5 осіб, у яких перед взяттям мазку-відбитку був проведений зішкріб з ураження вульви, відбулося провокування дерматозів, таких як червоний плоский лишай, які проявилися у вигляді плоскої, дискретно розташованої фіолетової папули з полігональними краями, що розповсюдилась на внутрішню поверхню стегон, живіт, сідниці та спину

впродовж 7-10 днів після проведення забору матеріалу для дослідження. З цієї причини, забір цитологічного матеріалу цією методикою був припинений.

Таким чином, підсумовуючи отримані нами результати за гістологічним заключенням, у 14,89 % пацієток був виявлений VSCC та гіперкератоз у решти 85,11 % пацієток. За результатами цитологічного дослідження, VSCC був виявлений у 5,11 % пацієток, атрофія – у 2,13 % жінок та плоскоепітеліальні лусочки – у решти 92,77 % осіб.

Проведене дослідження показало, що виконання попереднього цитологічного дослідження навіть при VSCC не було завжди інформативним. Негативні результати виявлення VSCC цитологічним методом, як правило, були пов'язані з відсутністю патологічних клітин в одержуваному матеріалі для цитологічного дослідження. Найбільшу чутливість серед методик забору матеріалу для цитологічного дослідження VSCC мав метод рідинної цитології.

У цьому дослідженні було проаналізовано застосування різних методик забору для цитологічного дослідження в порівнянні з гістологічним заключенням у пацієток з підозрою на пухлинні ураження вульви. Взяття біопсії є стандартною процедурою для постановки правильного діагнозу у пацієнтів з підозрілими VIN або VSCC. Використання менш інвазивного діагностичного інструменту для забору матеріалу та визначення того, чи потрібна біопсія, може покращити комфорт пацієнта, особливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями вульви, які можуть вимагати послідовних біопсій [338].

Найбільш чутливою при постановці діагнозу VSCC при різних методиках забору матеріалу для цитологічного дослідження була рідинна цитологія. Гістологічне дослідження виявило більший відсоток хворих на VSCC, ніж цитологічне. Отримання швидкого та точного діагнозу у жінок з підозрою на VSCC зазвичай призводить до пробних чи повторних біопсій. Хоча гістологія і залишається важливою, оскільки в даний час вона є золотим стандартом, особливо для первинної діагностики LS та VIN, наші результати вказують на те, що цитологія, отримана за допомогою проведених методик

забору цитологічного матеріалу, також можлива. У цьому дослідженні обмеженнями діагностування VSCC було те, що деякі мазки не мали достатньої кількості клітин для інтерпретації, а також те, що у 15,3% пацієнток матеріал був втрачений через лізис клітин.

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).

Підозрювали VHSIL у тих випадках, коли візуалізували очевидні дискаріотичні клітини та клітинні групи, підвищене співвідношення ядро/цитоплазма, нерегулярний грубий хроматин, неправильну ядерну мембрану, наявність койлоцитів.

За dVIN думали тоді, коли спостерігали великі атипові клітини, часто ізольовані; ексцентричні ядра та великою кількістю неороговілої цитоплазми, виражені ядерця, відсутність койлоцитів.

Якщо були присутні лише кілька атипових клітин або якщо клітини демонстрували лише незначні аберації, мазки класифікували як «невизначені».

Не було зроблено жодних спроб спеціально діагностувати інвазивний склерозуючим лишай, оскільки його неможливо надійно відрізнити від попередників уражень dVIN та VHSIL на матеріалі рідинної цитології.

У 24 пацієнток із 156 для контролю був взятий зішкріб для рідинної цитології клінічно нормальної шкіри вульви далеко від вогнища ураження шкіри.

Загалом 21,79 % зразків 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 (68,85 %) були підтвердженими результатами гістологічного

дослідження біоптатів як передпухлинні або пухлинні ураження: VHSIL (n=28), dVIN (n=14), VSCC (n=42).

З цитологічно діагностованих 38 випадків VHSIL при достатній клітинності цитологічного матеріалу гістологічне заключення VHSIL було у 47,37 %, dVIN – у 0,00 %, VSCC – у 42,11 %, LS – у 5,26 %, нормальна шкіра – у 5,26 %. З гістологічно діагностованих 32 випадків VHSIL цитологічне заключення було представлене як VHSIL у 56,25 % випадках, dVIN – у 0,00 %, невизначений цитологічний мазок – у 31,25 %, підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження – у 0,00 %, оцінено як мазок з недостатньою клітинністю у 12,50 % осіб.

З цитологічно діагностованих 34 випадків dVIN при достатній клітинності цитологічного матеріалу гістологічне заключення dVIN було підтверджено у 29,41 % випадках, VHSIL – у 0,00 %, VSCC – у 70,59 %, LS – у 0,00 %, нормальна шкіра – у 0,00 %. З гістологічно підтверджених 14 випадків dVIN цитологічне заключення було представлене як dVIN у 71,43 % випадках, VHSIL – у 0,00 %, невизначений цитологічний мазок – у 14,29 %, підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження – у 14,29 %, як мазок з недостатньою клітинністю – у 0,00 % осіб. Клітинність 2 хибнонегативних мазків при dVIN, класифікованих як підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження, була неоптимальною, й в них були присутні переважно без'ядерні плоскі клітини.

У загальній кількості 19,05 % передпухлинних або пухлинних уражень, підтверджених біопсією, цитологічний мазок з достатньою клітинністю був класифікований як невизначений або підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження.

Результати цитологічного дослідження у 38 випадках із решти 122 мазків з достатньою клітинністю були підтверджені гістологічним дослідженням біоптату вульви як LS (73,68 %) або як зразок нормальної шкіри (26,32 %). У 20 з цих 38 випадків (52,63%) відповідний цитологічний мазок був класифікований як підозрілий на передпухлинне або пухлинне ураження,

а гістологічно були діагностовані LS (70,00 %) і нормальна шкіра (30,00 %). 11,48 % мазків були класифіковані як невизначені, з яких 12 були гістологічно діагностовані як LS (85,71 %) і 14,29 % – як нормальна шкіра. Цитологічним мазкам (21,79 %) з недостатньою клітинністю у 5,88 % випадках відповідав гістологічний діагноз VSCC, у 11,76 % – VHSIL, у 41,18 % – LS, у 41,18 % – нормальна шкіра.

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 %, при dVIN – 71,43 % (СШ 0,7200 [0,1787-2,9011], $p > 0,05$).

Наступним етапом даної роботи був ретроспективний аналіз ефективності використання методів вульвоскопічного та дермоскопічного дослідження 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 485 осіб: 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), так як це доброякісне захворювання дуже часто супроводжує передпухлинні захворювання вульви, 20 осіб з поверхневою інвазивною меланомою (група Г9) і 26 обстежених з VSCC (група Г10)). Розподіл на групи був проведений ретроспективно, після отримання результатів гістологічного дослідження. Пацієнткам проводилась вульвоскопія та дермоскопія. Проведено співставлення фотодокументації з результатами гістологічного дослідження.

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. При поширенні процесу вогнища білуватого ущільнення шкіри визначалися на передній і задній спайці, малих статевих губах, в перианальній ділянці, рідше вогнища переходили на шкіру зовнішньої поверхні великих статевих губ і сідниці. Міг реєструватися нормальний судинний малюнок вульви представлений мережею тонких капілярів, що рівномірно гілкуються, іноді в поле зору потрапляли вени, що йшли упоперек великих статевих губ. При атрофії або запаленні епідермісу судини ставали помітнішими, а при гіперкератозі та гіпертрофії епідермісу – судини могли не проглядатися. Змінений епідерміс був менш прозорий, були характерні такі зміни, як пунктація, наявність патологічно розгалужених атипових судин, збільшення відстані між капілярами, поява аваскулярних ділянок. Після обробки вульви розчином оцтової кислоти патологічний епітелій при LS забарвлювався в білий колір. Проте біле забарвлення могло мати місце за наявності інфекційного процесу або травми.

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. Інколи спостерігали розетки – чотири яскраво-білі крапки або кульки, згруповані як чотирилисник конюшини. Білі лялечкоподібні структури були присутні у пізніх ураженнях і виглядали як

блискучі, яскраво-білі, паралельні, ортогональні або невідповідні лінійні смуги. 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 [325, 327].

VHSIL у 87 пацієнток був представлений варіабельною вульвоскопічною та дермоскопічною картиною.

В процес могли залучатися різні третини вульви, різні анатомічні структури, ураження були мультифокальними, мультицентричними, варіабельними за елементами, формою та кольором, непігментованими та пігментованими.

У жінок з VHSIL спостерігали такі супутні ураження, як CIN та або VAIN у 26,44 % осіб, LS – у 8,05 %, плоскоклітинну гіперплазію – у 9,20 %, інші дерматози – у 5,75 % випадків.

Для поліпшення візуалізації змін слизової оболонки, викликаних ВПЛ, використовували тест з розведеною оцтовою кислотою. На вогнища ураження наносили 5%-вий, а у пацієнтів з вираженим больовим синдромом – 3%-вий розчин оцтової кислоти з часом експозиції 5 хв. При цьому уражена тканина набувала білого кольору (оцтовобілі ділянки).

Враховували, що поява оцтовобілого забарвлення можлива в області присінка піхви, в тому числі при папіломатозі присінка піхви, а також при запальних змінах вульви будь-якої природи або при травмі

Характерними ознаками VHSIL при вульвоскопії були папули та бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпігментація, 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 [337].

Також пацієнткам з VHSIL проводився тест Колінза. На вогнища уражень наносили 1%-вий розчин толуїдинового синього (час експозиції 3-5 хв), а потім освітлювали розведеною 2-3%-вою оцтовою кислотою.

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 атипового епітелію, але й для часткового пошкодження цілісності епітелію, а також паракератозу.

Виявити ряд патологічних змін дозволяв тест Шіллера. Під час проведення розширеної кольпоскопії шийку матки та вагіну обробляли водним розчином Люголя. У нормі область дослідження набувала темнокоричневого кольору.

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 безпігментними 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 (повне ураження), для менш виражених – некомпактні білуваті ериматозні дисхроматичні ураження.

Пігментований варіант VHSIL характеризувався пігментним ураженням різної колірної гами від світло-коричневого до темно-коричневого кольору висипного елемента в перивагінальному ороговілому місці (не на слизовій оболонці), 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. На їх поверхні, а також в центральній еритематозній частині осередку ураження визначалися хаотично розташовані лусочки білого кольору. Основними паттернами клінічних проявів dVIN були білі бляшки, тонкі рожево-червоні бляшки і червона глазурована пляма. Висипання було складно відрізнити від фонових змін, викликаних LS і атрофічним лишаєм вульви [337].

Оскільки dVIN виникав частіше на фоні LS, то при проведенні вульвоскопії у жінок з LS визначали лише ознаки дерматозу: біла зморщена шкіра, яка нагадувала цигарковий папір. При проведенні дермоскопії з встановленим dVIN визначалися множинні судини, найбільш часто представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, які рівномірно розподілені на рожевому або біло-рожевому тлі.

Важливою характеристикою було те, що візуалізація dVIN не покращувалася при використанні тесту з оцтовою кислотою. Крім цієї ознаки, не було особливих дермоскопічних параметрів, які б дозволили нам провести диференційний діагноз між uVIN 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. Відзначається, що малігнізація і прогресія пухлини характеризуються появою широкої різноманітності судин, в тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок [337].

Ураження при VPD у 36 пацієток, 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 при VPD спостерігали молочно-червоні ділянки, судинні малюнки, поверхневі лусочки, виразки, пігментні структури, блискучі білі лінії та білі безструктурні ділянки. Звичайними судинними структурами, які спостерігаються, є пунктирні судини та гломерулоїдні судини. Пігментний варіант VPD можна прийняти за меланому через такі ознаки, як неправильні пігментовані кульки; біла, негативна пігментна сітка; безструктурні блакитно-сірі області.

Меланома вульви *in situ* у 32 пацієнток була представлена у вигляді плям, папул або вузликів нерівномірного забарвлення з асиметричними межами. Меланома вульви *in situ* характеризувалася одиночними чи множинними нерівномірно пігментованими плямами від коричневого до чорного або плямами з нерівними межами. У 12,50 % випадків меланома *in situ* вульви була ахроматичною (амеланотичною). При дермоскопії реєстрували асиметричні, нерівномірно пігментовані вогнища з нерівними межами. Ураження мали змінний вигляд та змінний 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 [337].

Проведено співставлення дермоскопічних ознак при цих ураженнях вульви між групами Г8 і Г9.

Нетипова мережа та смуги у 1,89 раза рідше зустрічалася в меланомах *in situ* пацієнток групи Г8 (34,38 %), ніж у інвазивних меланомах осіб групи Г9

(65,00 %) (СШ 0,2821 [0,0873-0,9117], $p < 0,04$). Найчастіше нетипова мережа та смуги проявлялися на периферії уражень.

Блакитно-біла вуаль реєструвалася тільки у жінок з інвазивною меланомою (40,00 %, $p < 0,01$) і виглядала як нерегулярна безструктурна ділянка синього пігменту, що зливається, із поверхневою білою плівкою «матового скла», наче зображення не у фокусі. Пігментація не може охоплювати все ураження і зазвичай відповідала клінічно піднятій частині ураження. Вважається, що блакитно-біла вуаль виникає внаслідок гіперкератинізації щільного епідермального пігменту. У досліджуваних інвазивних меланомах блакитно-біла вуаль носила вогнищевий, асиметричний та неправильний характер.

Молочно-червона зона зустрічалася у меланомах *in situ* у 2,49 рази рідше, ніж в інвазивних меланомах (28,13 % проти 70,00 %, СШ 0,1677 [0,0491-0,5727], $p < 0,01$) і була представлена глобулами та/або більшими ділянками нечіткого або несфокусованого молочно-червоного кольору, які, як правило, відповідали піднятій частині ураження.

Асиметрія по двох перпендикулярних осях з урахуванням контуру, кольору і структури зустрічалася тільки в меланомах 95,00 % жінок групи Г9 ($p < 0,01$).

Поперчення – вогнища численних блакитних або сірих крапок (не глобул), які часто описують як «перцеподібні» гранули, зустрічалися тільки в меланомах (15,00 %) жінок групи Г9 ($p < 0,02$).

Усі інші проаналізовані дермоскопічні характеристики меланом не мали вірогідної різниці за наявністю у обстежених груп Г8 і Г9.

Нетипові точки/глобули мали вигляд чорних, коричневих, від круглих до овальних, різного розміру вогнищ, нерівномірно розподілених всередині ураження і зустрічалися у (59,38 %) осіб з меланомою *in situ* проти (55,00 %) випадків серед пацієнток з інвазивною меланомою, $p > 0,05$.

Псевдоніжки зустрічалися тільки в інвазивних меланомах у 10,00 % випадків ($p > 0,05$). Це були цибулинні та часто зігнуті виступи, які знаходилися

на краю ураження, були безпосередньо з'єднані з тілом пухлини або пігментованою мережею. Їх ніколи не можна було побачити рівномірно або симетрично навколо ураження. При безпосередньому з'єднанні з тілом ураження вони мали гострий кут до краю ураження або виникали з лінійних або криволінійних розширень. При підключенні до мережі ширина вигнутого кінця була більшою, ніж ширина будь-якої частини навколишньої мережі, і принаймні вдвічі більше, ніж її прямо підключена мережева проекція.

Плямами при дермоскопії меланом вважають чорні, коричневі та/або сірі безструктурні ділянки з симетричним або асиметричним розподілом всередині ураження. Таку ознаку у вигляді коричневої безструктурної маси з асиметричним розподілом в середині ураження реєстрували тільки у однієї пацієнтки (5,00 %) групи Г9 ($p>0,05$).

Безструктурні області, тобто ділянки з відсутністю структур розміром понад 10% від загального ураження, спостерігали у 65,63 % осіб групи Г8 і у 45,00 % жінок групи Г9 ($p>0,05$).

Атипові судини, лінійно-нерегулярні або пунктирні судини, які було нечітко видно в регресійних структурах ураження, реєстрували у 28,13 % жінок групи Г8 і 35,00 % жінок групи Г9 ($p>0,05$).

Острів, добре обмежена ділянка, яка демонструє рівномірний дермоскопічний малюнок, що відрізняється від решти пігментованого ураження, візуалізувався у 12,50 % осіб групи Г8 і 5,00 % пацієнтки групи Г9 ($p>0,05$).

Біла область, схожа на рубець, у вигляді чітко виражених ділянок білого кольору неправильної форми (справжні рубці), які не слід плутати з гіпо- або депігментацією внаслідок простої втрати меланіну, зустрічалася у 12,50 % осіб групи Г8 і 10,00 % пацієнток групи Г9 ($p>0,05$).

У 26 пацієнток, яким гістологічно підтверджено 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.

Таким чином, мультицентричні ураження були характерні для пацієнток з VHSIL (17,24 %) та VSCC (57,69 %). Мультифокальні найбільш часто зустрічалися при LS (100 %) та VPD (100 %), також у 40,23 % жінок з VHSIL, у 49,53 % з dVIN і у 42,31 % з VSCC. Плоскі ураження найчастіше реєстрували при LS (100 %), dVIN (100 %), VPD (100 %) та інвазивній меланомі (100%). Екзофітні ураження найчастіше спостерігалися при VSCC (23,08 %). Пігментовані ураження були найбільш характерні для VPD (100 %) і меланоми *in situ* (87,50 %) та інвазивної меланоми (100%).

Ураження вульви найчастіше локалізувалися при LS, VHSIL, dVIN на малих статевих губах (100 %, 45,98 % і 100 %), при VPD – на великих і малих статевих губах (100 %), при меланомі *in situ* – на кліторі (50,00 %), при VSCC – на внутрішній поверхні великих статевих губ та кліторі (73,08 %).

Позитивну оцтову пробу мали 83,91 % жінок з VHSIL і 34,86 % з VSCC. Позитивний тест Колінза найчастіше зустрічали при VHSIL (90,80 %) і при dVIN (79,87 %).

При LS при дермоскопії найчастіше зустрічалися деревовидні судини (56,92 %), при VHSIL – вигнуті та короткі судини (94,25 %). Судини у вигляді крапочок і клубочків зустрічали у 50,00 % жінок з dVIN і у 50,00 % з VSCC.

Отже, при розширеній вульвоскопії у групі з гістологічно підтвердженням VHSIL, як пігментованого типу, так і непігментованого типу, з урахуванням клінічних даних у 58,62 % пацієнток був діагностований VHSIL, що було чітко візуалізовано при пробі з оцтовою кислотою (різка поява щільного оцтовобілого епітелію). Вульвоскопічний діагноз повністю підтвердився гістологічно. Проведення додаткової дермоскопії дало можливість виставити попередній діагноз VHSIL у 97,70 % пацієнток. При розширеній вульвоскопії у групі жінок з гістологічно підтвердженням dVIN у 20,13 % з урахуванням клінічних даних пацієнтів був запідозрений dVIN табл. 10.1). Проведення дермоскопії дало можливість виставити попередній діагноз dVIN у 93,51% пацієнток. Порівняння основних клінічних, патологічних і прогностичних показників VHSIL та dVIN приведено у табл. 10.1.

Таблиця 10.1

Порівняння основних клінічних, патологічних і прогностичних показників VHSIL та dVIN

Показники	Передпухлинні ураження вульви	
	VHSIL	dVIN
Вік	Молодий (від 30 до 50 років)	Похилий (від 60 до 80 років)
Тригер (початковий механізм)	ВПЛ-інфекція	LS та інші хронічні запальні дерматози
Співфактори	Кількість статевих партнерів, куріння, імуносупресія	Атипія вульви, можливі мутовані гени
Мультифокальні ураження	Поширені	Рідкісні
Симптоми	Свербіж або біль; відсутність симптомів у 20,0 % пацієнток	Свербіж, печіння і біль у вульві у 60,0 % пацієнток, часто безсимптомно
Мультицентричні ураження аногенітальних шляхів	Властиві	Невластиві
Ризик трансформації у VSCC	9,0-16,0%	32,8%
Середній час трансформації у VSCC (місяці)	41,4	22,8

При розширеній вульвоскопії у групі жінок з гістологічно підтвердженим VSCC у 42,86 % пацієнток був діагностований VSCC. Проведення дермоскопії надало можливість виставити попередній діагноз VSCC у 84,62 % пацієнток. При дослідженні LS вульви різниці в діагнозі після вульвоскопії і дермоскопії не було.

Роль мікробіоти вульви в розвитку її передпухлинних захворювань мало досліджена, поодинокі роботи присвячені стану вагінального мікробіому у цій когорті жінок.

У той же час у останні роки складний зв'язок між мікробіомом людини та раком привернув значну увагу, що призвело до ідентифікації явища,

відомого як онкобіоз [354, 355]. Онкобіоз відноситься до дисбактеріозу компартментів мікробіому за наявності неоплазії, яка часто пов'язана з прогресуванням раку, що представляє відхилення від нормального мікробного балансу [355]. Ця зміна в мікробній екосистемі не обмежується однією нішею, а впливає на численні компартменти мікробіому, які, наприклад, при раку вульви включають, але не обмежуються піхвою, фекаліями/кишківником, складний зв'язок між мікробіомом людини та раком привернув значну увагу, що призвело до ідентифікації явища, відомого як онкобіоз [355]. Онкобіоз відноситься до дисбактеріозу компартментів мікробіому за наявності неоплазії, яка часто пов'язана з прогресуванням раку, що представляє відхилення від нормального мікробного балансу [355]. Ця зміна в мікробній екосистемі не обмежується однією нішею, а впливає на численні компартменти мікробіому людини [356], які, наприклад, при передпухлинних та пухлинних захворюваннях вульви не обмежуються ураженнями вульви, а включає мікробіоту піхви, фекалій/кишківника, сечовивідних шляхів і навіть крові. Важливо відзначити, що конкретна картина та вплив онкобіотичних змін різняться для різних типів неоплазій, підкреслюючи складну та чітку природу мікробних асоціацій з неопластичними захворюваннями [357, 358].

Метою наступного етапу роботи було проаналізувати склад мікробіоти піхви у пацієнток з передпухлинними ураженнями вульви та у жінок з VSCC у порівнянні зі здоровими особами контролю, склад мікробіоти вульви у пацієнток з VHSIL, dVIN у порівнянні зі здоровими особами контролю.

Піхва має унікальну структуру, яка включає мікробіологічну систему, що складається з вагінального мікробіому. Нормальний вагінальний мікробіом, середовище та господар взаємозалежні та взаємно обмежені, підтримуючи динамічний баланс мікроекологічної системи. Наприклад, всім відомо, що *лактобактерії* є пробіотиком у піхві завдяки зміцненню імунної системи господаря проти кількох первинних та умовно-патогенних мікроорганізмів, але й їх кількома бактеріями. мікробна взаємодія у

вигляді консорціумів, на яку впливають численні фактори [359-361].
Порушення будь-якого фактора балансу може призвести до порушення балансу, що призведе до зменшення кількості пробіотиків і потенційно спричинить гінекологічні захворювання [362, 363].

Аналіз вмісту в піхві факультативних анаеробів показав, що мікробіота піхви пацієнток з VHSIL відрізнялася від такої в контролі більшою питомою вагою *Enterobacteriaceae spp.* у 4,65 раза (31,03 % проти 6,67 % осіб; СШ 6,3000 [1,3990-28,3594], $p<0,02$), *Streptococcus spp.* – у 11,39 раза (37,93 % проти 3,33 % СШ 17,7222 [2,3044-136,2954], $p<0,01$), *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 меланомою *in situ* і контролем. У хворих на VSCC вірогідно частіше у 8,65 раза порівняно з контролем у вагінальній мікробіоті зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* – 57,69 % проти 6,67 % випадків (СШ 19,0909 [3,7331-97,6303], $p<0,01$). Серед жінок з передпухлинними захворюваннями вульви найбільший вміст і різноманіття факультативних анаеробів спостерігалось у осіб з VHSIL [340].

У пацієнток з VHSIL порівняно з особами з dVIN у піхві частіше зустрічалися таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 3,68 раза (31,03 % проти 8,44 % випадків, СШ 4,8808 [2,3583-10,1013], $p<0,01$); *Streptococcus spp.* – у 4,49 раза (37,93 % проти 8,44 % осіб, СШ 6,6282 [3,2446-13,5406], $p<0,01$); *Staphylococcus spp.* – у 4,68 раза (42,53 % проти 9,09 % жінок, СШ 7,4000 [3,6935-14,8218], $p<0,01$); порівняно з особами з VPD частіше реєструвалися у 2,79 раза тільки таксони *Enterobacteriaceae spp.* (31,03 % проти 11,11 % випадків, СШ 3,6000 [1,1579-11,1930], $p<0,03$); порівняно з жінками з меланомою *in situ* частіше у піхві відмічали *Streptococcus spp.* – у 3,03 раза (37,93 % проти 12,50 % осіб, СШ 4,2778 [1,3768-13,2909], $p<0,02$), *Staphylococcus spp.* – у 3,40 раза (42,53 % проти 12,50 % жінок, СШ 5,1800 [1,6723-16,0451], $p<0,01$). У хворих на VHSIL у порівнянні з пацієнтками з VSCC рідше відмічали таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 3,68 раза (31,03 % проти 57,69 % випадків, СШ 0,3300 [0,1340-0,8124], $p<0,02$) [340].

У осіб з dVIN порівняно з хворими на VPD у піхві рідше зустрічалися таксони *Streptococcus spp.* – у 2,63 раза (8,44 % проти 22,22 % осіб, СШ 0,3227 [0,1224-0,8509], $p < 0,03$); *Staphylococcus spp.* – у 3,67 раза (9,09 % проти 33,33 % жінок, СШ 0,2000 [0,0826-0,4843], $p < 0,01$).

Пацієнток з VPD відрізняла від жінок з меланомою *in situ* більш часта наявність у піхві *Staphylococcus spp.* у 3,67 раза (33,33 % проти 12,50 % осіб, СШ 3,5000 [0,09967-12,2910], $p > 0,05$).

Хворі на меланому *in situ* мали у вагінальній мікробіоті рідше таксони *Enterobacteriaceae spp.* у 2,31 раза (25,00 % проти 57,69 %, СШ 0,2444 [0,0801-0,7462], $p < 0,02$) [340].

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.*

Таксони *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* найчастіше зустрічалися серед досліджуваних груп пацієнток з передпухлинними захворюваннями вульви у жінок з VHSIL (58,62 %); *Prevotella spp.* – у осіб з dVIN (86,36 %); *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* (19,54 %), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*

(41,38 %), *Lachnobacterium spp.* /*Clostridium spp.* (34,48 %), *Mobiluncus spp.* /*Corynebacterium spp.* (58,62 %), *Peptostreptococcus spp.* (35,63 %), *Atopobium vaginae* (52,87 %) – у пацієнток з VHSIL.

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.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* у 3,35 раза (19,54 % проти 5,84 %, СІШ 3,9127 [1,6609-9,1273], $p<0,01$), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – у 9,09 раза (41,38 % проти 4,55 %, СІШ 14,8235 [6,2101-35,3839], $p<0,01$), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – у 6,64 раза (34,48 % проти 5,19 %), СІШ 9,6053 [4,1557-22,2011], $p<0,01$) і *Peptostreptococcus spp.* – 35,63 % проти 0,00 %, $p<0,01$. Пацієнтки з VHSIL на відміну від пацієнток з VPD і меланомою *in situ* мали у вагінальній мікробіоті *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (58,62 % проти 0,00 % і 25,00 %, $p<0,01$), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* (19,54 % проти 0,00 % і 0,00 %, $p<0,01$), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* (36 (41,38 % проти 0,00 % і 0,00 %, $p<0,01$), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (34,48 % проти 0,00 % і 0,00 %, $p<0,01$), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (58,62 % проти 0,00 % і 0,00 % $p<0,01$), *Peptostreptococcus spp.* (35,63 % проти 0,00 % і 0,00 %, $p<0,01$), *Atopobium vaginae* (52,87 % проти 0,00 % і 0,00 %, $p<0,01$) [340].

У хворих на VSCC у вагінальній мікробіоті рідше, ніж у пацієнток з dVIN зустрічалися таксони *Prevotella spp.* (57,69 % проти 86,36 %, СІШ 0,1822 [0,0760-0,4365], $p<0,01$), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – (0,00 % проти 47,40 % ($p<0,01$), *Atopobium vaginae* – 0,00 % проти 42,86 % ($p<0,01$).

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 раза (35,63 % проти 4,55 %, СІШ 11,6250 [4,8410-27,9161], $p<0,01$), у 2,94 раза (34,48 % проти 11,69 %, СІШ 3,9766 [2,0530-7,7028], $p<0,01$) та у 1,71 раза (31,03 % проти 18,18 %, СІШ 2,4300 [1,3047-4,5259], $p<0,01$).

Наявність грибів роду *Candida spp.*, а також *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* у вагінальній мікробіоті жінок з VSCC вірогідно не відрізнялася від такої в контролі і у жінок з передпухлинними захворюваннями вульви.

Мікробіом бактерій на шкірі здорової вульви включав роди *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* і *Prevotella*, що свідчить про передачу між екологічними нишами мікроорганізмів вагінального, шкірного та кишкового походження.

Шкіра є найбільшим органом тіла, колонізована складними мікробними спільнотами, але її роль в онкобіозі уражень вульви мало вивчена. Аномалії шкірної флори часто пов'язані з різними шкірними захворюваннями. Комплексне дослідження шкіри та кишкової флори може призвести до нових підходів до діагностики та лікування шкірних та кишкових захворювань [364-366].

Основні види бактерій, виявлені на шкірі без ураження та невражених шкірі пацієнтів із VHSIL та dVIN вульви, були подібними до тих, що спостерігалися на здоровій шкірі вульви і не мали вірогідних відмінностей. 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 неураженою шкірою.

Prevotella ухиляється від імунної системи шляхом секреції бактеріальних протеаз interpain A [367]. Ці бактеріальні протеази розщеплюють комплемент, пригнічуючи опсонізацію та фагоцитоз і сприяючи надмірному росту бактерій, що посилює запалення [368-370]. Виявлено збіднення ураженої шкіри при VIN *Corynebacterium*. Попередні дослідження показали, що *Corynebacterium* є переважною бактерією,

виявленою на вологій шкірі [371, 372]. Цей висновок узгоджується з клінічним станом сухої шкіри вульви у пацієнтів з VHSIL та dVIN.

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.

Існуючі в літературі попередні дослідження, включно з генотипуванням ВПЛ ВКР передпухлинних уражень, продемонстрували наявність ВПЛ16 у всіх досліджених ушкодженнях, з коінфекцією ВПЛ18 і ВПЛ33 в одному випадку [373, 374]. У проведеному нами дослідженні серед 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.

Інфікування ВПЛ НКР у всіх досліджуваних групах в основному відбувалося одним генотипом вірусу – 4,60 % випадки у жінок з VHSIL ($p_{4-5}<0,04$, $p_{4-6}>0,05$, $p_{4-8}>0,05$, $p_{4-10}>0,05$), 3,57 % – з dVIN ($p_{5-6}>0,05$, $p_{5-8}>0,05$, $p_{5-10}>0,05$) і 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.

Отримані нами дані спектру інфікування ВПЛ при VIN співпадають з результатами, отриманими N. B. Thuijs et al. (2024) [537]. Виявлення ВПЛ у жінок з dVIN, скоріше за все було випадковим і пов'язаним з супутніми дерматозами. Можливим поясненням високої поширеності ВПЛ у ВПЛ-незалежному VIN є наявність LS, при якому може виникнути дефектний кліренс вірусу або реактивація латентної ВПЛ-інфекції внаслідок тривалого застосування місцевих кортикостероїдів [375].

Слід зазначити, що 26,44 % випадків з VHSIL були негативними на ДНК ВПЛ ВКР. Більшість з них, ймовірно, являють собою хибнонегативні результати, враховуючи, що усі ці випадки були блок-позитивними для p16. У літературі точилося багато дискусій щодо відповідного маркера, який слід використовувати для визначення того, що пухлинне ураження спричинене ВПЛ, із загальною згодою, що наявність ДНК ВПЛ не обов'язково вказує на причинно-наслідковий зв'язок і може бути випадковим [199, 376]. Були потрібні докази трансформації ВПЛ, і їх шукали кількома способами, в тому числі через ІГХ-дослідження РНК ВПЛ, відсутність блок-позитивності для p16 за допомогою ІГХ або виявлення мРНК ВПЛ молекулярними методами [18, 74, 199, 202, 376, 377].

Відсутність ДНК ВПЛ у ураженнях, пов'язаних з ВПЛ, також було продемонстровано в багатьох дослідженнях [16, 377]. Однією з можливостей є те, що ці негативні результати ДНК ВПЛ справді вказують на справжню негативність, але в умовах «втікання» онкогенез все ще в кінцевому рахунку спричинений ВПЛ [378]. Нещодавня література щодо плоскоклітинних карцином шкіри містить численні повідомлення про потенційний механізм «вдарив і втік», коли інфекція ВПЛ у шкірному епітелії може почати онкогенний процес, але вірус ВПЛ зрештою більше не виявляється в клітинах карциноми, та інші події, наприклад, такі як УФ-індуковані мутації, є подіями, які призводять до підтримки трансформованого стану [379-381]. Незважаючи

на те, що в літературі в основному йдеться про β -ВПЛ, пов'язаний з плоскоклітинним раком шкіри, подібні результати були виявлені в інфікованій клітинній лінії ВПЛ18 (α -ВПЛ), де після трансформації вірусне навантаження в пухлинах зрештою знизилося до менш ніж однієї копії ДНК HPV18 на клітину [382]. Цілком можливо, що випадки VHSIL та аногенітального плоскоклітинного раку без присутності ДНК ВПЛ можуть являти собою приклади онкогенезу «вдарив і втік».

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 $((27,72 \pm 0,48) \times 10^8$ проти $(58,42 \pm 0,95) \times 10^8$) ($p < 0,01$), *Lactobacillus* – у 2,25 раза $((10,23 \pm 0,18) \times 10^6$ проти $(23,05 \pm 0,38) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і *Bacteroides* – у 1,23 раза $((19,17 \pm 0,33) \times 10^8$ проти $(23,60 \pm 0,29) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з dVIN – відповідно у 3,48 раза $((15,05 \pm 0,13) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,40 раза $((4,12 \pm 0,04) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,47 раза $((14,43 \pm 0,13) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з VPD – у 3,27 раза $((16,03 \pm 0,40) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,49 раза $((4,04 \pm 0,10) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,45 раза $((14,56 \pm 0,36) \times 10^6$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^6$) ($p < 0,01$); з меланомою *in situ* – у 3,24 раза $((16,14 \pm 0,06) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,52 раза $((4,01 \pm 0,01) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,41 раза $((15,02 \pm 0,27) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$); з VSCC – у 3,50 раза $((14,98 \pm 0,26) \times 10^8$ проти $(52,36 \pm 1,06) \times 10^8$) ($p < 0,01$), у 4,47 раза $((4,05 \pm 0,07) \times 10^6$ проти $(18,12 \pm 0,37) \times 10^6$) ($p < 0,01$) і у 1,36 раза $((15,52 \pm 0,27) \times 10^8$ проти $(21,17 \pm 0,43) \times 10^8$) ($p < 0,01$). У жінок з VHSIL, dVIN, VPD, меланомою *in situ* зареєстровано зниження концентрації *Enterococcus faecium* проти контрольних показників – відповідно у 1,23 раза $((32,27 \pm 0,56) \times 10^6$ проти $(39,85 \pm 0,65) \times 10^6$)

($p < 0,01$), у 1,13 раза $((39,03 \pm 0,34) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) ($p < 0,01$), у 1,09 раза $((40,53 \pm 1,01) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) і у 1,07 раза $((41,20 \pm 0,32) \times 10^6$ проти $(44,11 \pm 0,90) \times 10^6$) ($p < 0,01$).

Крім того, у жінок з передпухлинними ураженнями вульви і VSCC статистично значимо порівняно з контрольними групами збільшилася кількість штамів таких умовно-патогенних мікроорганізмів, як *Escherichia coli* зі зниженою ферментативною активністю, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Enterobacter*, *Clostridioides difficile* і *Proteus*.

Таким чином, нами виявлені зміни мікробіоти при передпухлинних ураженнях вульви та VSCC, у таких компартментах, як піхва, вульва та кишківник. Хоча список бактерій, безпосередньо залучених до онкогенезу, залишається відносно лаконічним, ширша концепція онкобіозу охоплює ряд мікробних взаємодій, які підтримують прогресування неоплазії та впливають на результати захворювання [383]. Ці взаємодії проявляються через три основні модальності, дещо пересічні:

1) Колонізація тканини неопластичного ураження: певні бактерії колонізують тканини ураження, викликаючи хронічне запалення та/або виділяють токсини, які можуть сприяти росту та прогресуванню неоплазії або індукувати геномну нестабільність [356, 384, 385]. Бактерії в онкобіомі можуть пригнічувати активність імунних клітин, здатних націлюватися на неопластичні та ракові клітини, таких як природні клітини-кілери і Т-клітини. Специфічні механізми імунної модуляції можуть включати зміну профілів цитокінів і хемокинів, модифікацію презентації антигену та індукцію імуносупресивних клітин у мікрооточенні пухлини [356, 384, 385].

2) Виробництво метаболітів і токсинів з паракринними або гормоноподібними властивостями: мікробні метаболіти і токсини можуть діяти паракринним способом або імітувати дію гормонів, впливаючи на поведінку неопластичних клітин і динаміку мікрооточення неопластичної тканини [356, 386, 387].

3) Імуномодуляція/імунне ухилення: мікробіом відіграє вирішальну роль у модулюванні імунної відповіді господаря, що може впливати на ефективність імунного нагляду проти неоплазії та впливати на прогресування раку [356, 388-390].

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

У контрольній групі реєстрували як ороговілий, так і незроговілий (слизовий) епітелій. У біоптатах великих статевих губ, лобка і в області промежини епітелій був ороговілим і схожим на шкіру на інших ділянках тіла. В епідермісі можна побачити чотири чіткі шари – базальний клітинний шар зі стовпчастих клітин із високим співвідношенням ядро/цитоплазма, остистий, зернистий шар і роговий сплюснений шар із клітинами, що демонструють пікнотичні ядра.

Придатки шкіри на цих ділянках включали волосяні фолікули, еккринні залози, апокринові залози та сальні залози. Біоптати шкіри, що покривала зовнішню поверхню великих статевих губ, була багата волосяними фолікулами, сальними залозами, еккрinovими та апокриновими залозами. У біоптатах внутрішній поверхні не було волосяних фолікулів або апокринних залоз, але спостерігали кілька сальних залоз і деякі еккринні залози. В епітелії були присутніми такі типи клітин, як клітини Лангерганса, Меркеля та меланоцити. Строма вульви складалася з веретеноподібних, зірчастих, веретеноподібних багатоядерних клітин.

Як звісно, перший тип плоскоклітинного раку вульви складається переважно з незроговілих карцином і викликається інфекцією ВПЛ ВКР. Цей тип карциноми вульви асоціюється з бородавчастою та/або базалоїдною ВПЛ-залежною VIN, разом згрупованих як VHSIL. Другим й найпоширенішим типом раку є диференційований ороговілий плоскоклітинний рак, який часто виникає на фоні LS. Вважається, що dVIN, який не має відношення до ВПЛ, є

попередником цього типу VSCC. Серед ВПЛ-неасоційованих передпухлинних уражень вульви виділяють асоційовані з мутацією *TP53* (p53-mut) і неасоційовані з *TP* мутацією (p53-wt) (WHO, 2020) [44].

Основними морфологічними особливостями біоптатів вульви від осіб 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; могла бути койлоцитоатипія у верхніх шарах епітелію. У біоптатах уражень при VHSIL відмічалось порушення дозрівання клітин, визначалася клітинна атипія епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нерівність контуру ядер, багатоядерні клітини, втрата полярності, плейоморфізм, виражена ядерна атипія і гіперхромазія, мітози та апоптотичні тільця. У 1/3 випадків VHSIL поширювався на фолікулярний епітелій або сальні залози. Відзначалося також відкладення амілоїду у шкірі ураженої ділянки.

Бородавчастий (кондиломатозний) тип VHSIL мав шипоподібну або сосочкоподібну поверхню з глибокими та широкими сітчастими гребенями, які часто наближалися до поверхні, що надавало характерного кондиломатозного вигляду. Він характеризувався наявністю койлоцитів, дискератотичних та багатоядерних клітин. Існував вражаючий клітинний поліморфізм і докази аномального дозрівання клітин. Часто зустрічалися округлі форми клітин, багатоядерність, аномальні мітотичні фігури та акантоз.

Ряд дослідників припускають, що базалоїдний тип VHSIL прогностично більш несприятливий, ніж бородавчастий тип [341]. Базалоїдний (або недиференційований, або плоский тип) VHSIL характеризувався потовщеним епітелієм з відносно плоскою та непапіломатозною поверхнею, з наявністю однорідних недиференційованих клітин базалоїдного вигляду, які зазвичай заповнювали всю товщину епітелію. Мітотичні фігури були численними, але

койлоцитарні клітини та округлі клітини зустрічалися рідше, ніж при бородавчастому VHSIL.

У понад половині випадків спостерігалася змішана морфологія – бородавчаста та базалоїдна.

Гістопатологічно звичайні ураження VHSIL легко розпізнавалися, тоді як розпізнати dVIN було важко, оскільки його рідко діагностували як одиночне ураження. dVIN часто виявлявся безпосередньо поруч із LS, VSCC і характеризувався потовщеним епітелієм, що було пов'язано з подовженням і анастомозами сітчастих гребенів. 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 (нижні 2-3 шари епітелію).

Діагностично більш цінними для встановлення dVIN була наявність базально-клітинної атипії (включаючи розлад базальних клітинних шарів, великі плеїоморфні 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.

Зазвичай присутні дис- і паракератоз при dVIN були пов'язані з помітними міжклітинними містками. Дискератоз характеризувався порушенням дозрівання і передчасним зроговінням плоских клітин, розташованих глибше в епітелії. У парабазальних шарах епітелію окремі клітини та скупчення клітин демонстрували передчасне дозрівання з великими клітинами, які мали еозинофілію цитоплазми та навіть утворення кератинових перлин. Ядра вміщували помітні ядерця, зазвичай переважно в (пара)базальних кератиноцитах. Атипові мітотичні фігури можна було побачити переважно в нижніх шарах.

Найбільш поверхневі шари при dVIN демонстрували нормальне дозрівання без атипових клітин, хоча дискератоз міг бути присутнім над

(пара)базальними шарами з клітинами, які мали везикулярні ядра, помітні ядерця та велику кількість еозинофільної цитоплазми.

Оскільки цитологічна атипія при dVIN обмежувалася базальними шарами епідермальних клітин, її можна було сплутати із плоскоклітинною гіперплазією або LS. Розпізнанню dVIN перешкоджав високий ступінь клітинної диференціації в поєднанні з відсутністю широко поширеного архітектурного безладу, ядерного плейоморфізму та дифузної ядерної атипії. Ймовірно, саме це призводило до значної недодіагностики dVIN. Однак дуже важливо правильно розпізнати це ураження через його високий злоякісний потенціал і швидке прогресування до VSCC. Встановлення правильного патогістологічного діагнозу є надзвичайно важливим для забезпечення належного лікування та подальшого спостереження.

dVIN був представлений незроговілим (24,03 %) та зроговілим (кератинізуючим) (75,97 %) типами, поєднанням незроговілого та зроговілого (14,29 %) варіантами.

Незроговілий dVIN був базалоїдного або проміжного типу. На малому збільшенні мікроскопа при базалоїдному типі незроговілого dVIN реєстрували нормальну товщину епітелію, або потовщення до 0,5 мм, епідермальні гребені були редуковані, мали сплюснений акантоз у вигляді цибулин або були притупленими. Реєструвалася нормальна строма, фіброзована і/або склерозована, інфільтрація строми лімфоцитами була в основному помірною, але могла бути й вираженою.

При проміжному типі незроговілого dVIN відмічали нормальну товщину епітелію, або потовщення до 0,6 мм, епідермальні гребені були як редуковані, так і збільшені. Строма була нормальною, фіброзованою і/або склерозованою, інфільтрація строми лімфоцитами була варіабельною.

Зроговілий dVIN був представлений атрофічним (12,82 %), ледь помітним («ніжним») (5,13 %), традиційним (62,39 %), акантолітичним (7,69 %) та гіпертрофічним (11,97 %) типами.

На малому збільшенні мікроскопу при атрофічному типі ороговілого dVIN відмічали тонкий, < 0,2 мм епітелій, редуковані епідермальні гребені, нормальну строма, фіброзовану і/або склерозовану строма з різною інфільтрацією лімфоцитами. «Нижній» тип неорговілого dVIN характеризувався нормальним за товщиною епітелієм, редукованими або незміненими епідермальними гребенями, нормальною, фіброзованою і/або склерозованою стромаю зі слабкою або помірною інфільтрацією лімфоцитами. При традиційному типі ороговілого dVIN відмічали нормальну, або збільшену до 0,9 мм товщину епітелію, збільшені розгалужені або зливні епідермальні гребені, нормальну, фіброзовану і/або склерозовану строма з різною інфільтрацією лімфоцитами. При акантолітичному ороговілому dVIN реєстрували нормальну або збільшену до 1,5 мм товщину епітелію, розгалужені або зливні епідермальні гребені, фіброзовану і/або склерозовану строма, інколи нормальну, з різною інфільтрацією лімфоцитами. Гіпертрофічний тип ороговілого dVIN був представлений вираженим потовщенням епітелію до 2,2 мм, розгалуженими зі складною архітектурою епідермальними гребенями, фіброзованою і/або склерозованою стромаю, слабкою, інколи нормальною інфільтрацією лімфоцитами.

При великому збільшенні мікроскопа оцінювали ядра клітин. Гіперхроматичні базальні ядра при dVIN мали дві форми: овоїдне збільшення, що створювало базалоїдноподібний вигляд, або подовжену веретеноподібну форму, ніби стиснуту позаклітинною рідиною. Гіперхроматичні базальні ядра спостерігалися у 30,53 % (29/95) ороговілих dVIN і 10,81 % (4/37) незроговілих dVIN. Ядра з везикулярним хроматином були округлими, блідими і містили великі або численні видимі ядерця.

При великому збільшенні мікроскопа при dVIN частіше візуалізували гіперхромний, щільний хроматин з ядерцями, які погано проглядалися. Більш рідкими проявами атипії був везикулярний, відкритий хроматин, збільшені еозинофільні ядерця, інколи зустрічалися двоядерні клітини. Переважало дифузне вираження збільшення ядер більше, ніж у 3 рази порівняно з ядрами

лімфоцитів. Рідше відмічали варіабельне збільшення більшості ядер до розмірів, які були збільшені порівняно з ядрами лімфоцитів у 2 рази. Частіше ядра однозначно відрізнялися від ядер нормального епітелію. Рідше диференціація між нормальними та патологічними ядрами можлива була лише за допомогою р53. Плейоморфізм частіше проявлявся вираженою варіабельністю ядер, їх нерівними краями. Рідше варіабельність ядер була присутньою, але більшість ядер демонструвала однакову форму зі збільшеним везикулярним ядром. Переважно спостерігали збільшення кількості мітозів: більше одного на 1 мм довжини базальної мембрани. Інколи зустрічали фігури мітозу у вигляді букв X і Y, фрагменти додаткових хромосом, відокремлені від основного веретена мітозу.

Згідно з даними існуючих досліджень, тільки атипія базального шару може вважатися діагностично значущою при dVIN. Інші ознаки лише підтверджують наявність dVIN [342].

При VPD у 36 пацієнток 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 амфофільної цитоплазми, так звані клітини Педжета – інтраепідермальні клітини з великим ядром, яке часто мали помітні виражені ядерця та рясну, як правило, прозору білуду цитоплазму, позитивну на муцин. Клітини зустрічалися поодинокі, в невеликих скупченнях або великими гніздами. Плоский епітелій переважно був гіперпластичний з гіпер- або паракератозом. Клітини Педжета могли поширюватися в придаткову протоку та волосисто-сальні одиниці, і вони, скоріше за все, були результатом проліферації аднексальних стовбурових клітин, що знаходилися в воронково-сальній одиниці волосяних фолікулів і придаткових структурах.

Клітини Педжета містили слизовий секрет у цитоплазмі. Інколи в епідермісі спостерігали мітотичні фігури та апоптотичну тільця.

Зазвичай клітини Педжета були поширені у вигляді окремих клітин по всьому епідермісу або обмежені нижнім і середнім шарами епідермісу. Хоча б

один шар плоских клітин відокремлював клітини Педжета від епідермісу на відміну ситуації, коли злоякісні клітини можуть безпосередньо контактувати з дермою. Також можна було в епітелії залоз спостерігати утворення із справжніми порожнинами. Змішаний запальний інфільтрат різної інтенсивності при VPD розташовувався у верхній частині дерми й переважно складався з лімфоцитів та плазматичних клітин.

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.

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

VHSIL зазвичай легко діагностувати лише за допомогою оцінки забарвлення H&E.

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 1 1,15 % 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.

Недавні дослідження [391, 392] показали, що GATA-зв'язуючий білок 3 (GATA3), який експресується в інших злоякісних пухлинах солідних органів, є потенційним новим ІГХ-маркером для dVIN. GATA3 сильно експресується в молочній залозі та уротеліальній карциномі; однак література припускає, що втрата експресії GATA3 може корелювати з пухлиногенезом уражень dVIN. 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 імунозабарвлення цитокератином 17 (СК 17), що підтверджено попередніми дослідженнями [393]. СК17 є білком, асоційованим з базальними/міоепітеліальними клітинами [394]. У нормальній шкірі (генітальній/негенітальній) СК17 експресується лише в придатках, а не в плоскому епітеліальному покритті [395, 396]. Підвищена експресія СК17 по всій товщині епітелію або в супрабазальних шарах спостерігалася при сквамозних клітинних карциномах та попередниках сквамозних клітинних карцином шийки матки, вульви, заднього проходу, гортані та ротової порожнини [393-398].

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, що співпадає з даними Sibira R. et al. (2024) [399]. Специфічність S-100 виявилась низькою, оскільки він експресується на адипоцитах, хондроцитах, клітинах Лангерганса та пухлинних клітинах, асоційованих з цими клітинами. HMB-45 – це антитіло, специфічне для маркування меланоми чорного кольору, яке розпізнає меланоцитарний антиген GP100 (також званий Pmel 17). HMB-45 експресувався в цитоплазмі, його

специфічність була вища, ніж у S-100. Проведене дослідження показало, що HMB-45 є чутливим маркером меланоми *in situ* з чутливістю 87,50 %.

Нами була оцінена ефективність сучасних підходів до лікування 277 пацієнток з різними видами VIN.

В основну групу ОГ увійшло 207 пацієнток з VIN, з яких 124 з dVIN, 59 – з VHSIL, 24 – з VPD, групу порівняння ГП склала 70 жінок з VIN, з яких 30 осіб з dVIN, 28 – з VHSIL, 12 – з VPD.

У ОГ проводилися такі методики лікування, як ФДТ з хлорином Е6 (91,79 %), комбіновані методи лікування – висічення у комбінації з 5%-вим кремом іміквімод (4,83 %) і висічення у комбінації з ФДТ з 5-АЛК (3,38 %). У ГП проводилися такі методики лікування, як 5%-вий крем іміквімод (40,00 %), ФДТ з 5-АЛК (31,43 %), висічення (14,29 %), вульвектомія (часткова/повна) (14,29 %).

При ФДТ в ОГ у якості ФС використовували лікарський засіб, який представляє собою комплекс тринатрієвої солі хлорину Е6 з низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС розчиняли в 100 мл фізіологічного розчину і вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв. в дозах від 1 до 2,5 мг/кг маси тіла пацієнта в умовах затемненого приміщення. Сеанс ФДТ проводили через 3-4 години після закінчення інфузії ФС з використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, $\lambda = 660$ нм). Розмір полів фотоопромінення варіював від 1 до 4 см, число полів – від 1 до 5, потужність випромінювання – 0,4-1 Вт, експозиційна доза світла – від 100 до 150 Дж /см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширеності патологічних вогнищ і становила 5-90 хв. в залежності від кількості полів опромінення. В зону фотоопромінення включали нормальні тканини вульви з відступом від межі зони ураження не менше 5 мм. Внаслідок високої чутливості зони фотоопромінення, з метою купування больового синдрому за 30 хв. до сеансу ФДТ здійснювалася премедикація ненаркотичними анальгезуючими лікарськими засобами (кеторолаку трометаміну 30 мг).

У ГП і в ОГ при комбінованому лікуванні після висічення використовували ФДТ з місцевим нанесенням ФС у вигляді 6%-вого гелю фосфату 5-АЛК. Після обробки поверхні вульви фізіологічним розчином перед застосуванням ФС проводили обережне зішкрібання поверхневих кірок або лусочок в області лікування для кращого проникнення ФС в тканини. Згодом на ураження і приблизно 5 мм навколишньої області накладали 6%-вий гель фосфат 5-АЛК товщиною приблизно 1 мм. Потім область лікування закривали оклюзійною пов'язкою на 2 години. Після закінчення цього часу пов'язку знімали, а надлишок фотосенсибілізатора видаляли перш ніж проводити опромінення. Опромінення проводили системою опромінення TrevioLux (від MEDlight) зі спектральним діапазоном світлодіодів близько 630 нм. Енергія прикладання до ураження, становила в середньому 30-40 Дж/см². Щільність потужності світла становила 0,1-1,0 Вт/см², а час експозиції змінювався залежно від площі ураження. Протягом усього сеансу опромінення підтримували відстань експозиції 15 см. Фототерапію проводили раз у 2 тижні, тривалість сеансів 10-15 хв., кількість сеансів 4-6, залежно від площі ураження, закриття дефектів тканин (тріщини, ерозії).

Молекулярний механізм, що лежить в основі ФДТ, базується на взаємодії трьох нетоксичних компонентів: ФС, світла відповідної довжини хвилі та розчиненого кисню в цільових патологічних тканинах [283]. Після входу в клітину ФС піддається впливу світла з довжиною хвилі, що відповідає його спектру поглинання, що змушує його перетворюватися з синглетного основного енергетичного стану S^0 у збуджений синглетний стан S^1 . Частина енергії випромінюється у формі флуоресцентних квантів, а решта енергії спрямовує молекулу ФС в збуджений тристан T^1 [400, 401]. Подальша реакція відбувається у двох формах: (1) У збудженому стані T^1 ФС передає енергію від навколишнього середовища до біомолекул. Між ФС зі станом T^1 і неопластичними тканинами (субстратом) передається водень або електрон, що викликає утворення вільних радикалів і аніон-радикалів ФС і субстрату. Електрони взаємодіють з молекулами кисню, які зберігають свій основний

енергетичний стан, що призводить до виробництва АФК, що завершується ефектом знищення неоплазії [402]. Коли молекула ФС перетворюється на збуджений тристан, енергія безпосередньо передається молекулам кисню в основному енергетичному стані (основному тристані), утворюючи збуджені частинки кисню, відомі як синглетний кисень, який має надзвичайно сильні окисні властивості [403]. Збуджені частинки ФС не можуть пошкодити структури органічних клітин, а лише реагують з молекулами кисню, розчиненими в цитоплазмі [404]. Високоактивний кисень може викликати фотопошкодження білків, жирів та інших молекул, що призводить до негайної загибелі неопластичних клітин через апоптоз або некроз [405].

Переваги ФДТ включають наступне: (1) мінімальні токсичні побічні ефекти порівняно із системним введенням препарату, оскільки виробництво АФК індукується локально для сприяння клітинному апоптозу; (2) відсутність стійкості до ліків; (3) мінімальний вплив на прилеглі органи чи тканини шкіри (ФДТ є кращим варіантом лікування для пацієнтів із серйозними захворюваннями серця та мозку, які не підходять для резекції); (4) лікування ФДТ більш ретельне. Застосування ФДТ допомагає уникнути пропуску невеликих уражень, невидимих неозброєним оком під час операції, таким чином покращуючи віддалений прогноз для пацієнтів [406, 407].

У ГП і в ОГ при комбінованому лікуванні після висічення крем з 5%-вим іміквімодом пацієнти наносили самостійно тричі на тиждень (наприклад у понеділок, середу і п'ятницю або у вівторок, четвер і суботу) тонким шаром і втирали в чисту поверхню уражених ділянок до повного всмоктування перед сном і залишали на шкірі протягом 6 – 10 годин, уникаючи прийому душу або ванни. Крем наносили тільки на уражені ділянки. Після закінчення вказаного терміну крем змивали теплою водою з м'яким милом. Крему з одного саше вистачає для нанесення на ділянку шкіри з ураженням площею 20 см². Пацієнтам не можна було повторно використовувати крем із відкритого раніше пакетика. До і після нанесення крему жінки ретельно вимивали руки теплою

водою з милом. Лікування кремом з іміквімодом продовжували до зникнення видимих уражень, але не більше 16 тижнів.

Деяким жінкам у ГП проводили хірургічне висічення ураженої частини вульви, при цьому враховували, що поширення захворювання зазвичай ширше, ніж те, що помітно на шкірі чи слизовій вульви і проводили запас у 2 см. Після висічення ураженої ділянки у ОГ додатково проводили 6 сеансів ФДТ з 5-АЛК один раз у 2 тижні або обробку вульви маззю з 5%-вим іміквімодом (за схемою, що була описана вище).

Вульвектомію у ГП проводили наступним чином: пацієнтів укладали в положенні для акушерських операцій; розрізом на 3 см вище лобка, охоплюючи статеві губи до задньої злуки, відсепаровували тканини вульви з підлеглою клітковиною та ураженням; препарат видаляли; на шкіру накладали ряд швів та асептичну пов'язку.

Оцінку ефективності лікування робили ґрунтуючись на наявності / відсутності скарг, даних візуальної оцінки зміни площі пролікованих патологічних вогнищ і даних морфологічного дослідження через 3, 6 місяців і 1 рік після проведеного лікування. Через 3 міс. оцінювали такі показники, як:

- повна регресія – відсутність всіх ознак захворювання після 100% регресії патологічних вогнищ через 3 міс після проведення, підтверджене гістологічно через 6 міс після проведеного лікування та 1 рік;
- часткова регресія – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ на 50% і більше з подальшою стабілізацією, встановлене через 3 міс і підтверджене гістологічно через 6 міс та 1 рік;
- відсутність ефекту – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ менш ніж на 50%, стан без зменшення або збільшення площі патологічних вогнищ.

Через 6 і 12 місяців оцінювали повну регресію і рецидив передпухлинного ураження вульви.

У ОГ 91,79 % хворих отримували ФДТ з хлорин Е6, причому з них 62,63 % жінок мали dVIN, 28,95 % осіб – VHSIL та 8,42 % – VPD.

У 8,21 % пацієнток ОГ застосовано комбінований підхід до лікування, з яких: у 2,12 % випадків висічення з 5%-вим кремом іміквімод та у 3,38 % – висічення з ФДТ з 5-АЛК. Причому висічення з обробкою 5%-вим кремом іміквімод використовували при VHSIL (20,00 %) та при VPD (80,00 %), тоді як висічення з ФДТ з 5-АЛК – у 71,43 % випадках при dVIN та у 28,57 % – при VHSIL.

У підсумку, різні види хірургічного втручання були використані у 13,36 % жінок з передпухлинними ураженнями вульви, у тому числі, у 8,21 % при комбінованих методиках у ОГ і у 28,57 %) осіб при чистих хірургічних втручаннях, у ГП 54,05 % пацієнток з наявністю хірургічного втручання при лікуванні мали діагноз dVIN, 13,51 % – VHSIL, 32,43 % – VPD.

5%-вий крем з іміквімодом був використаний у ГП в якості лікування у 31,43 % пацієнток, переважна більшість з яких (71,43 %) у разі наявності VHSIL, а також у 28,57 % з VPD.

У 31,43 % пацієнток ГП була застосована ФДТ з 5-АЛК, у тому числі, у 68,18 % випадках – при dVIN, у 31,82 % – при VHSIL.

Хірургічне висічення патологічного осередку у ГП було виконано 14,29 % жінкам, з яких 50,00 % особам при наявності dVIN, 10,00 % – VHSIL та 40,00 % – VPD.

Радикальний підхід (вульвектомія) був використаний лише у 14,29 % жінок ГП або у 3,61 % випадків від загальної кількості хворих. Треба відзначити, що всі ці жінки з вульвектомією мали діагноз dVIN, що не залежить від наявності ВПЛ.

Таким чином, у проведеному дослідженні пацієнтки з dVIN отримували наступні види лікування: ФДТ з хлорин Е6 (77,27 %), висічення патологічного вогнища з наступною ФДТ з 5-АЛК (3,25 %), ФДТ з 5-АЛК (9,74 %), висічення патологічного вогнища (3,25 %), вульвектомія (6,49 %).

При наявності VHSIL використовували ФДТ з хлорин Е6 63,22 % пролікованих, висічення з 5%-им кремом іміквімод – 2,30 %, висічення у

комбінації з ФДТ з 5-АЛК –2,30 %, обробка патологічного осередку 5%-вим кремом з іміквімодом –22,99 %, ФДТ з 5-АЛК –8,05 %, висічення –1,15%.

Для лікування VPD Іа ступеня використовували ФДТ з хлорин Е6 у 44,44 % жінок, висічення з наступною обробкою 5%-вим кремом іміквімод – у 22,22 %, обробку патологічного осередку 5%-вим кремом з іміквімодом – у 22,22 %, висічення –у 11,11 %.

У всіх спостереженнях у разі використання внутрішньовенного ФС симптомів шкірної фототоксичності (свербіж, гіперемія відкритих ділянок тіла, набряк м'яких тканин обличчя та ін.) відмічено не було.

Протягом інфузії ФС і періоду часу до проведення сеансу ФДТ загальний стан пацієнтів був задовільний.

Алергічних реакцій, які б супроводжувалися вираженими порушеннями функції життєво важливих органів (набряк Генріха Квінке, кропив'янка, падіння артеріального тиску, бронхоспазм) не зафіксовано.

Незважаючи на проведену до сеансу ФДТ премедикацію, у пацієток відзначався помірно-виражений больовий синдром (І-ІІ ступеня). В постпроцедурному періоді всім пацієнткам призначалися анальгетики (кеторолаку трометаміну 30 мг, декскетопрофену трометамол 73,8 мг). Після закінчення сеансу ФДТ у всіх пацієток відзначався помірно-виражений набряк в ділянках патологічних тканин, які зазнали впливу фотоопромінення. Впродовж 1-5 діб після проведеного лікування відзначено початок формування зони фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору.

При ФДТ з місцевим нанесенням ФС у вигляді 5%-вого гелю фосфат 5-АЛК під час лікування пацієнти індивідуально сприймали різний рівень болю: від легкого пекучого або пекучого до нестерпного болю. Після сеансів протягом 2-х днів пацієнтки відмічали гіперемію та незначний набряк в області вульви з легким пекучим болем.

Ефективність проведеної терапії оцінювали клінічно та морфологічно через 3, 6 та 12 місяців.

91,79 % пацієнок ОГ у проведеному дослідженні отримували лікування з системним використанням ФДТ з хлорин Е6. Даний від терапії показав повний регрес патологічного осередку клінічно та морфологічно у 95,79 % жінок через 3 міс. Ті ж показники зберігались й через 6 міс. Тоді як через рік дещо збільшився відсоток жінок з частковою регресією з морфологічно підтвердженим рецидивом до 15,79%. Однак у більшості частки пацієнтів (84,21%) зберігалась повна регресія й відсутність рецидиву захворювання.

Комбінована терапія з 5%-вим іміквімодом у жінок ОГ показала високу ефективність як клінічно так і морфологічно з повним регресом захворювання (100%) та відсутністю рецидивів на протязі року спостереження в усіх пацієнок, яким був використаний даний підхід.

Комбінована терапія висічення + ФДТ з 5-АЛК у пацієнок ОГ показала наявність повного регресу та відсутності рецидивів через 3 та 6 міс.

У ГП через 3 міс. при використанні тільки 5%-вого крему іміквімоду у 92,86 % випадках зареєстровано лише часткову регресію, а через півроку повна регресія відбулася у 75,00% осіб, а через рік – у 85,71%. Треба відзначити, що морфологічно через 6 міс. рецидив захворювання реєструвався лише у 25,00 % пацієнок, через рік – у 14,29 % з клінічно оціненою частковою регресією у 92,86 % осіб через 3 міс. лікування, тоді як з часом зареєстровано повне співпадіння вказаних показників. Це можливо пов'язано з тим, що місцеве лікування кремом з іміквімодом потребує досить тривалої терапії й зміни у тканинах відбуваються поступово.

За отриманими даними, клінічна оцінка ФДТ з 5-АЛК у ГП не показала ефекту через 3 міс. лікування в жодному з випадків (n=22). Морфологічно у більшості з них (81,82 %) зареєстрована відсутність ефекту вже через 3 міс. Через рік майже у 59,09 % пацієнок клінічно стан оцінено як часткова регресія, а морфологічно – рецидив.

При використанні висічення лише патологічного осередку у ГП повна регресія була відмічена у 80,00 % пацієнок, у 20,00 % – часткова регресія з морфологічно підтвердженим рецидивом. В процесі спостереження в динаміці

частка жінок з рецидивом захворювання збільшувалась до 20,00 % через 6 міс. та 30,00 % через рік. Іншими словами лише у 70,00 % пацієнток з висіченням патологічного осередку через 12 міс. реєструвалася повна регресія захворювання.

Результати спостереження пацієнток ГП з dVIN після часткової або повної вульвектомії через 3 та 6 міс. в усіх випадках оцінено як повна регресія клінічна та морфологічна. Через один рік лише у 10,00 % жінок відмічено відновлення скарг та морфологічно підтверджено рецидив захворювання.

Таким чином, при порівнянні результатів проведеного лікування встановлено, що через 3 міс. частота повної регресії VIN у ОГ перевищувала таку у ГП у 3,37 раза (96,14 % проти 28,57 %, СШ 62,1875 [25,8823-149,4180], $p < 0,01$), тоді як число випадків часткового регресу було менше у 23,68 раза (1,93 % проти 45,71 %, СШ 0,0234 [0,00781-0,0700], $p < 0,01$) і число випадків відсутності ефекту менше у 13,32 раза (1,93 % проти 25,71 %, СШ 0,0569 [0,0185-0,1754], $p < 0,01$).

Через 6 міс. після проведеного лікування частота повної регресії VIN склала у ОГ 96,14 % проти 61,43 % у ГП, що було більше у 1,57 раза (СШ 15,6192 [6,64,22-36,7287], $p < 0,01$), тоді як питома вага рецидивів захворювання була менша у 6,66 раза (3,86 % проти 25,71 %, СШ 0,1161 [0,0478-0,2820], $p < 0,01$).

Через 1 рік після проведеного лікування частота повної регресії VIN дорівнювала у ОГ 85,51 % випадків проти 70,00 % у ГП, що було більше у 1,22 раза (СШ 2,5286 [1,3317-4,8010], $p < 0,01$), тоді як відносна частота рецидивів захворювання була нижче у 2,07 раза (14,49 % проти 30,00 %, СШ 0,3955 [0,2083-0,7509], $p < 0,01$) [345-351].

При оцінці якості життя пацієнток з передпухлинними утвореннями вульви до проведення лікування за шкалою опитувальника SF-36 у ОГ і ГП відмічали статистично вірогідне зниження усіх показників за шкалою опитувальника SF-36: фізичного функціонування – відповідно у 1,43 ($p < 0,01$) і у 1,37 раза ($p < 0,01$), рольового фізичного функціонування – у 1,46 ($p < 0,01$) і

у 1,44 раза ($p<0,01$), інтенсивності болю – у 1,17 ($p<0,01$) і у 1,15 раза ($p<0,01$), загального здоров'я – у 1,41 ($p<0,01$) і у 1,34 раза ($p<0,01$), життєздатності – у 1,54 ($p<0,01$) і у 1,67 раза ($p<0,01$), соціального функціонування – у 1,43 ($p<0,01$) і у 1,40 раза ($p<0,01$), рольового емоційного функціонування – у 1,70 ($p<0,01$) і у 1,63 раза ($p<0,01$), психологічного здоров'я – у 1,39 ($p<0,01$) і у 1,44 раза ($p<0,01$). Фізичний компонент здоров'я ці респондентки оцінили значимо вище, ніж психологічний – у ОГ ($65,97\pm0,95$) проти ($54,27\pm1,41$) бала ($p<0,01$) і у ГП ($69,00\pm1,35$) проти ($56,57\pm1,68$) бала ($p<0,01$). Статистично вірогідно відмінностей між показниками груп ОГ і ГП за показниками шкали опитувальника SF-36 перед проведенням лікування не відмічали.

Найнижчі оцінки якості життя порівняно з контролем були відмічені в шкалах життєздатності ($(48,77\pm1,44)$ бала в ОГ і $(44,93\pm1,99)$ бала в ГП проти $(75,25\pm1,53)$ бала в контролі, $p<0,01$), рольового емоційного функціонування ($(52,11\pm1,47)$ і $(54,27\pm1,41)$ проти $(88,43\pm2,34)$ бала, $p<0,01$), психологічного здоров'я ($(54,27\pm1,41)$ і $(56,57\pm1,68)$ проти $(81,47\pm0,78)$ бала, $p<0,01$), загального здоров'я ($(62,49\pm1,06)$ і $(65,53\pm1,94)$ проти $(88,07\pm0,78)$ бала, $p<0,01$).

Характерними рисами якості життя хворих на передпухлинні ураження вульви було статистично значиме зниження інтегральної оцінки психологічного компоненту здоров'я на тлі знижених, але більш високих, показників рольового фізичного і соціального функціонування.

Слід відмітити, що жінки, яким діагностовано та лікують передпухлинні ураження вульви, піддаються більшому ризику психологічного стресу, сексуальної дисфункції та незадоволення партнерськими стосунками. Незважаючи на те, що хірургія та лікування вульви стали більш цілеспрямованими та менш радикальними протягом десятиліть, вони все ще можуть спричинити рубцювання та каліцтво зовнішніх статевих органів, а також можуть впливати на різні нерви та кровоносні судини, залучені до статевих, анальних та/або сечовивідних функцій, знижувати якість життя [408].

Проведено оцінку якості життя через рік після проведеного лікування. У ОГ порівняно з ГП за шкалою опитувальника SF-36 зареєстровані статистично значуще більш високі показники фізичного функціонування в 1,16 раза – $(77,45 \pm 0,83)$ проти $(67,05 \pm 2,10)$ бала ($p < 0,01$), рольового фізичного функціонування в 1,40 раза – $(84,76 \pm 1,35)$ проти $(60,64 \pm 1,53)$ бала ($p < 0,01$), інтенсивності болю в 1,08 раза – $(81,59 \pm 1,08)$ проти $(75,81 \pm 2,47)$ бала ($p < 0,01$), загального здоров'я в 1,41 раза – $(70,65 \pm 1,14)$ проти $(50,09 \pm 1,50)$ бала ($p < 0,01$), життєздатності в 1,29 раза – $(56,76 \pm 1,46)$ проти $(44,00 \pm 1,48)$ бала ($p < 0,01$), соціального функціонування в 1,35 раза – $(74,09 \pm 1,26)$ проти $(54,84 \pm 1,33)$ бала ($p < 0,01$), рольового емоційного функціонування в 1,48 раза – $(68,12 \pm 1,10)$ проти $(46,05 \pm 1,35)$ балів ($p < 0,01$), психологічного здоров'я в 1,42 раза – $(68,51 \pm 1,09)$ проти $(48,38 \pm 1,87)$ бала ($p < 0,01$).

З приведених даних видно, що застосування сучасних методик консервативного лікування VIN з використанням системної ФДТ з хлорином Е6 і комбінованого лікування має більш виражений позитивний клінічно значущий ефект для усіх показників якості життя.

Групи ОГ і ГП були гомогенними за показниками сексуальної активності та поведінки перед проведенням лікування.

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], $p < 0,01$) і категорією принаймні раз на тиждень – 62,25 % проти 35,71 % (СШ 3,2351 [1,8377-5,6951], $p < 0,01$).

Спектр типів поточної сексуальної активності через рік після проведеного лікування між групами дослідження відрізнявся за частотою вагінального сексу – 88,41 % пацієнток у групі ОГ проти 50,00 % пацієнток у групі ГП (СШ 7,6250 [4,0492-14,3585], $p < 0,01$).

Аналіз якості поточної сексуальної активності показав, що 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 рази (СШ 0,0715 [0,0290-0,1766], $p<0,01$). 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 рази (СШ 7,4510 [3,7406-14,98418], $p<0,01$).

Відсутність оргазму або нечастий оргазм через рік після лікування у ОГ спостерігали рідше у 3,08 рази – 22,71 % проти 45,71 % випадків (СШ 0,3388 [0,1823-0,6296], $p<0,01$), свідчень за наявності оргазму завжди при статевому житті у групі ОГ була більшою, ніж у ГП у 1,42 рази – 44,66 % випадків проти 34,29 % (СШ 1,5333 [0,8719-2,6967], $p>0,05$).

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 пацієнток 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 сексі пацієнток у ОГ перевищувала таку у ГП у 1,70 рази (СШ 2,8000 [1,5946-4,9165], $p<0,01$).

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 %. Таким чином, вагінальну сексуальну активність сприймали як важливу функцію у ОГ частіше у 1,79 рази (СШ 3,5584 [2,0238-6,2569], $p<0,01$).

Таким чином, використання сучасних органозберігальних щадних методик лікування передпухлинних уражень вульви має високу клінічну ефективність, покращує якість життя, сексуальну активність і поведінку пролікованих жінок. Тому доцільним є впровадження вказаних методик в широку клінічну практику.

ВИСНОВКИ

1. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви високого ступеня, як правило, виникає у молодих жінок (середній вік $(40,08 \pm 1,13)$ років) з великою кількістю статевих партнерів ($6,10 \pm 0,26$) 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 $(58,30 \pm 0,82)$ років), переважними скаргами є сухість (100%), свербіж (90,26%). Хвороба Педжета вульви зустрічається у віці понад 50 років (середній вік $(53,11 \pm 0,26)$ років), супроводжується переважно скаргами на сухість (100%) та свербіж (100%). Меланома *in situ* вражає жінок різного віку (середній вік $(55,50 \pm 2,34)$ років), переважні скарги – на свербіж (100%), сухість (87,50%) і печення (87,50%). Пацієнток 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 інтроїтуса, 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 гіперпигментація. 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 прилеглій 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 багатоговищеве 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 пацієток ≥ 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 пацієток 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(OH)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 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 пацієнток з передпухлинними ураженнями вульви вагінальна мікробіота осіб з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням вульви високого ступеня характеризується збільшенням порівняно з пацієнтками з диференційованою інтраепітеліальною неоплазією вульви, хворобою Педжета вульви та меланомою *in situ* питомої ваги факультативних та облигатних 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 пацієнток 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 неураженою 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% пацієнток 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 пацієнток 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 пацієнток 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 9,14%, 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 пацієнток (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 неексцизійним 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Самохвалова ОО. Клінічні особливості рецидивів раку вульви та молекулярно-біохімічні фактори прогнозу: автореф дис. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Національний інститут раку, Київ, 2022. 22 с.
2. Kesić V, Vieira-Baptista P, Stockdale CK. Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 4;14(7):1822. doi: 10.3390/cancers14071822.
3. Darré T, Sama B, Djiwa T, Afantodji-Agbeti WED, Bombone M, Kambote Y, et al. Factors associated with vulvar cancer from 2005 to 2021 in Togo, sub-Saharan Africa. *BMC Womens Health*. 2023 Sep 26;23(1):514. doi: 10.1186/s12905-023-02669-6.
4. Shin DW, Bae J, Ho J, Lee WM, Jung K-W. Trends in incidence and survival of patients with vulvar cancer in an Asian country: Analysis of the Korean Central Cancer Registry 1999–2018. *Gynecologic Oncology*. 2022;164(2):386-392. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.017>.
5. Huang J, Chan SC, Fung YC, Pang WS, Mak FY, Lok V, et al. Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: A country-based analysis of cancer registries. *Int J Cancer*. 2023 Nov 15;153(10):1734-1745. doi: 10.1002/ijc.34655.
6. Preti M, Joura E, Vieira-Baptista P, Van Beurden M, Bevilacqua F, Bleeker MCG, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Jul 4;32(7):830-845. doi: 10.1136/ijgc-2021-003262.

7. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):7-18. doi: 10.1002/ijgo.13881.
8. Bucchi L, Pizzato M, Rosso S, Ferretti S. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 13;14(2):389. doi: 10.3390/cancers14020389.
9. Barišić I, Čukelj P, Brkić Biloš I, Škerija M. Epidemiology of vulvar cancer in Croatia. *Croat Med J.* 2023 Apr 30;64(2):103-109. doi: 10.3325/cmj.2023.64.103.
10. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosus or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis.* 2022 Jul 1;26(3):250-257. doi: 10.1097/LGT.0000000000000673.
11. Steinkasserer L, Hachenberg J, Hillemanns P, Jentschke M. Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Jun;307(6):1921-1928. doi: 10.1007/s00404-022-06848-y.
12. WHO. Human papillomavirus and cancer. 2024. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
13. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013 Nov;49(16):3450-61. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.
14. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017 Sep 15;141(6):1161-1169. doi: 10.1002/ijc.30821.

15. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Nov;35(6):574-584. doi: 10.1097/PGP.0000000000000280.
16. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, Steenbergen RDM, Berkhof J, Bleeker MCG. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):90-98. doi: 10.1002/ijc.33198.
17. Voss FO, Thuijs NB, Vermeulen RFM, Wilthagen EA, van Beurden M, Bleeker MCG. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 7;13(24):6170. doi: 10.3390/cancers13246170.
18. Cohen PA, Anderson L, Eva L, Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):821-828. doi: 10.1136/ijgc-2018-000135.
19. Pagan L, Ederveen RAM, Huisman BW, Schoones JW, Zwittink RD, Schuren FHJ, Rissmann R, Piek JMJ, van Poelgeest MIE. The Human Vulvar Microbiome: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021 Dec 12;9(12):2568. doi: 10.3390/microorganisms9122568.
20. Pagan L, Huisman BW, van der Wurff M, Naafs RGC, Schuren FHJ, Sanders IMJG, Smits WK, Zwittink RD, Burggraaf J, Rissmann R, Piek JMJ, Henderickx JGE, van Poelgeest MIE. The vulvar microbiome in lichen sclerosus and high-grade intraepithelial lesions. *Front Microbiol*. 2023 Nov 29;14:1264768. doi: 10.3389/fmicb.2023.1264768.
21. Farage MA, Maibach HI. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:9-19. doi: 10.1159/000321042.
22. Kesić V, Vieira-Baptista P, Stockdale CK. Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 4;14(7):1822. doi: 10.3390/cancers14071822.

23. Федоренко З, Сумкіна О, Горох Є, Гулак Л, Рижов А. Рак в Україні 2022-2023: захворюваність, смертність, поширеність та інша актуальна статистика. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, вип. 25. Київ, 2024. 62 с. Режим доступу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm.
24. Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;18:CD007924. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007924.pub3>.
25. Committee on Gynecologic Practice of American College Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1192-1194. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823b17c2>.
26. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol*. 2020 Aug;33(8):1595-1605. doi: 10.1038/s41379-020-0524-1.
27. Gupta S, Ahuja S, Kalwaniya DS, Shamsunder S, Solanki S. Vulvar premalignant lesions: a review article. *Obstet Gynecol Sci*. 2024 Mar;67(2):169-185. doi: 10.5468/ogs.23274.
28. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020 Apr 21;2020:7480754. doi: 10.1155/2020/7480754.
29. Chulkova OV, Novikova EG, Chulkova EA. Squamous cell precancerous lesions of the vulva: current problems of classification and diagnosis. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2019; 6(4):172-177. doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-4-172-177.
30. Barlow EL, Lambie N, Donoghoe MW, Naing Z, Hacker NF. The Clinical Relevance of p16 and p53 Status in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Oncol*. 2020 Mar 24;2020:3739075. doi: 10.1155/2020/3739075.

31. Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Dec;48(4):845-61. doi: 10.1097/01.grf.0000181738.37911.03.
32. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10:748–84.
33. Crum CP, Fu YS, Levine RU, Richart RM, Townsend DE, Fenoglio CM. Intraepithelial squamous lesions of the vulva: biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Sep 1;144(1):77-83. doi: 10.1016/0002-9378(82)90398-2.
34. Corazza M, Borghi A, Gafà R, Ghirardi C, Ferretti S. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Oct;17(10):1069-1071. doi: 10.1111/ddg.13961.
35. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*. 2018 Apr;178(4):839-853. doi: 10.1111/bjd.16241.
36. Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD terminology committee. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1986;31:973-4.
37. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*. 2005 Nov;50(11):807-10.
38. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):108-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07368-3.
39. Toby M, Conway K, Sethi G, Lewis F. Usual vulval intraepithelial neoplasia in HIV-positive women - a case series. *Int J STD AIDS*. 2016 Dec;27(14):1253-1256. doi: 10.1177/0956462415611513.
40. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-

Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.

41. World Health Organization . International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision), 2018. Available: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/913387730>.

42. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Jan;20(1):11-4. doi: 10.1097/LGT.0000000000000169.

43. Crum C, Herrington C, McCluggage W. Tumours of the vulva; epithelial tumors. In: WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.

44. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Female genital tumors, WHO classification of tumors, 5th edition, volume 4; 2020.

45. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit VTHBM, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 15;23(22):6781-6789. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1302.

46. Heller DS, Day T, Allbritton JI, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Jan 1;25(1):57-70. doi: 10.1097/LGT.0000000000000572.

47. Roy SF, Wong J, Le Page C, Tran-Thanh D, Barkati M, Pina A, et al. DEVIL, VAAD and vLSC constitute a spectrum of HPV-independent, p53-independent intra-epithelial neoplasia of the vulva. *Histopathology.* 2021 Dec;79(6):975-988. doi: 10.1111/his.14451.

48. Пахарукова МИ, Юшков БГ, Бейкин ЯБ. Предшественники, пути канцерогенеза и молекулярные маркеры плоскоклеточной карциномы вульвы. Литературный обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 117-126. doi: 10.29413/ ABS.2023-8.1.13.
49. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol*. 2017 Mar;30(3):448-458. doi: 10.1038/modpathol.2016.187.
50. Day T, Marzol A, Pagano R, Jaaback K, Scurry J. Clinicopathologic Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Oct;24(4):392-398. doi: 10.1097/LGT.0000000000000569.
51. Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Vulvar acanthosis with altered differentiation: a precursor to verrucous carcinoma? *Am J Surg Pathol*. 2004 May;28(5):638-43. doi: 10.1097/00000478-200405000-00012.
52. Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E, Ho J, Prentice L, McConechy M, et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Mod Pathol*. 2021 Feb;34(2):508-518. doi: 10.1038/s41379-020-00651-3.
53. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol*. 2002 May;33(5):549-54. doi: 10.1053/hupa.2002.124788.
54. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2105-2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7. Epub 2018 May 30. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2018 Dec;25(Suppl 3):993-994. doi: 10.1245/s10434-018-6689-x.

55. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Nov;49(9):101801. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101801.
56. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale [Incidence and management of condylomata acuminata by French general physicians]. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Aug-Sep;129(8-9):991-6.
57. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Feb;35(2):107-13. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2006.12.010.
58. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):645-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.012.
59. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1319-26. doi: 10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f.
60. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3450-61. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.
61. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(5):851-6. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.037.

62. Bodelon C, Madeleine MM, Voigt LF, Weiss NS. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes Control*. 2009 Nov;20(9):1779-82. doi: 10.1007/s10552-009-9418-8.
63. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):38-47. doi: 10.1002/ijc.33185.
64. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):643-649. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820bfb16.
65. van der Zwan JM, Siesling S, Blokk WA, Pierie JP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Mar;38(3):214-21. doi: 10.1016/j.ejso.2011.12.008.
66. van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 May;101:60-74. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.008.
67. Mendivil AA, Abaid L, Epstein HD, Rettenmaier MA, Brown JV 3rd, Micha JP, et al. Paget's disease of the vulva: a clinicopathologic institutional review. *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec;17(6):569-74. doi: 10.1007/s10147-011-0325-0.
68. Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):346-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.032.
69. Sanchez A, Rodríguez D, Allard CB, Bechis SK, Sullivan RJ, Boeke CE, et al. Primary genitourinary melanoma: Epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort. *Urol Oncol*. 2016 Apr;34(4):166.e7-14. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.11.009.

70. Gungor T, Altinkaya SO, Ozat M, Bayramoglu H, Mollamahmutoglu L. Primary malignant melanoma of the female genital tract. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;48(2):169-75. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60281-3.
71. Behbahani S, Malerba S, Warren CJ, Pomeranz MK, Samie FH. Melanoma in situ and invasive melanoma of the vulva: An analysis of the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1744-1749. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.036.
72. Mert I, Semaan A, Winer I, Morris RT, Ali-Fehmi R. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jul;23(6):1118-25. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182980ffb.
73. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1161-1169. doi: 10.1002/ijc.30821.
74. Rakislova N, Saco A, Sierra A, Del Pino M, Ordi J. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2017 Jul;24(4):201-214. doi: 10.1097/PAP.0000000000000155.
75. Lozar T, Keske A, Dube Mandishora RS, Yu Q, Bailey A, Xu J, et al. *Betapapillomaviruses* in p16-Negative Vulvar Intraepithelial Lesions Associated with Squamous Cell Carcinoma. *Viruses*. 2023 Sep 19;15(9):1950. doi: 10.3390/v15091950.
76. Espinoza H, Ha KT, Pham TT, Espinoza JL. Genetic Predisposition to Persistent Human Papillomavirus-Infection and Virus-Induced Cancers. *Microorganisms*. 2021 Oct 3;9(10):2092. doi: 10.3390/microorganisms9102092.
77. von Knebel Doeberitz M, Prigge ES. Role of DNA methylation in HPV associated lesions. *Papillomavirus Res*. 2019 Jun;7:180-183. doi: 10.1016/j.pvr.2019.03.005.
78. Del Pino M, Sierra A, Marimon L, Martí Delgado C, Rodriguez-Trujillo A, Barnadas E, et al. CADM1, MAL, and miR124 Promoter Methylation as

Biomarkers of Transforming Cervical Intraepithelial Lesions. *Int J Mol Sci.* 2019 May 7;20(9):2262. doi: 10.3390/ijms20092262.

79. Phillips S, Cassells K, Garland SM, Machalek DA, Roberts JM, Templeton DJ, et al. Gene methylation of CADM1 and MAL identified as a biomarker of high grade anal intraepithelial neoplasia. *Sci Rep.* 2022 Mar 3;12(1):3565. doi: 10.1038/s41598-022-07258-5.

80. Thuijs NB, Berkhof J, Özer M, Duin S, van Splunter AP, Snoek BC, et al. DNA methylation markers for cancer risk prediction of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2021 May 15;148(10):2481-2488. doi: 10.1002/ijc.33459.

81. Swarts DRA, Voorham QJM, van Splunter AP, Wilting SM, Sie D, Pronk D, et al. Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med.* 2018 Sep;7(9):4542-4553. doi: 10.1002/cam4.1633.

82. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Aug;25(8):1224-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.

83. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013 Jan;62(1):161-75. doi: 10.1111/his.12034.

84. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol.* 2020 Aug;33(8):1595-1605. doi: 10.1038/s41379-020-0524-1.

85. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit VTHBM, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 15;23(22):6781-6789. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1302.

86. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are

genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol.* 2017 Mar;30(3):448-458. doi: 10.1038/modpathol.2016.187.

87. Woelber L, Prieske K, Eulenburg C, Oliveira-Ferrer L, de Gregorio N, Klapdor R, et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jun;224(6):595.e1-595.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1220.

88. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016 Jun;48(4):291-302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.

89. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):698-707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057.

90. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer.* 2018 Jan 1;142(1):18-22. doi: 10.1002/ijc.31025.

91. Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. *Br J Dermatol.* 1994 Nov;131(5):703-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb04987.x.

92. Zaki I, Dalziel KL, Solomonsz FA, Stevens A. The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva. *Clin Exp Dermatol.* 1996 Sep;21(5):334-7.

93. Jones RW, Rowan DM, Kirker J, Wilkinson EJ. Vulval lichen planus: progression of pseudoepitheliomatous hyperplasia to invasive vulval carcinomas. *BJOG.* 2001 Jun;108(6):665-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00134.x.

94. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1217-23. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03891.x.

95. Regauer S, Reich O, Beham-Schmid C. Monoclonal gamma-T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol.* 2002 Mar;160(3):1035-45. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64924-3.
96. Fatałska A, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, Kowalik A, Zięba S, Wroblewska A, et al. Inflammatory Proteins HMGA2 and PRTN3 as Drivers of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Progression. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 23;13(1):27. doi: 10.3390/cancers13010027.
97. Fatałska A, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, Kowalik A, Zięba S, Wroblewska A, et al. Inflammatory Proteins HMGA2 and PRTN3 as Drivers of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Progression. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 23;13(1):27. doi: 10.3390/cancers13010027.
98. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016 Jun;48(4):291-302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
99. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):698-707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057.
100. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
101. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015 Nov 17;5:16865. doi: 10.1038/srep16865.
102. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, Vanden Broeck D. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.

103. Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Pcolkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I, et al. Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 9;11(1):97. doi: 10.3390/diagnostics11010097.
104. Kyrgiou M, Moscicki AB. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 3):189-198. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.005.
105. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
106. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brüsselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020 Jan;127(2):171-180. doi: 10.1111/1471-0528.15854.
107. Zhou FY, Zhou Q, Zhu ZY, Hua KQ, Chen LM, Ding JX. Types and viral load of human papillomavirus, and vaginal microbiota in vaginal intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2020 Nov;8(21):1408. doi: 10.21037/atm-20-622.
108. Mitra A, MacIntyre DA, Paraskevaïdi M, Moscicki AB, Mahajan V, Smith A, et al. The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Genome Med*. 2021 Nov 4;13(1):176. doi: 10.1186/s13073-021-00977-w.
109. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
110. Mitrović-Jovanović A, Stanimirović B, Nikolić B, Zamurović M, Perisić Z, Pantić-Aksentijević S. Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms. *Vojnosanit Pregl*. 2011 Dec;68(12):1051-6.

111. van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, van Beurden M, Ewing PC, Zijlstra FJ, et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res.* 2008 Aug 15;68(16):6617-22. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0327.
112. van Esch EM, van Poelgeest MI, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES, van der Burg SH. Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia. *Int J Cancer.* 2015 Feb 15;136(4):E85-94. doi: 10.1002/ijc.29173.
113. Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med.* 2003 Oct;9(10):1269-74. doi: 10.1038/nm934.
114. Abdulrahman Z, Kortekaas KE, De Vos Van Steenwijk PJ, Van Der Burg SH, Van Poelgeest MI. The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Dec;18(12):1223-1233. doi: 10.1080/14712598.2018.1542426.
115. Terlou A, van Seters M, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Santegoets LA, Beckmann I, et al. Imiquimod-induced clearance of HPV is associated with normalization of immune cell counts in usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2831-40. doi: 10.1002/ijc.25302.
116. van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, van Beurden M, Ewing PC, Zijlstra FJ, et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res.* 2008 Aug 15;68(16):6617-22. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0327.
117. Singh K, Yeo Y, Honest H, Ganesan R, Luesley D. Antigen processing and correlation with immunological response in vulval intraepithelial neoplasia--a study of CD1a, CD54 and LN3 expression. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):489-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.036.

118. van Esch EM, van Poelgeest MI, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES, van der Burg SH. Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):E85-94. doi: 10.1002/ijc.29173.
119. Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med*. 2003 Oct;9(10):1269-74. doi: 10.1038/nm934.
120. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res*. 2001 Jan 1;61(1):192-6.
121. Abdulrahman Z, Kortekaas KE, De Vos Van Steenwijk PJ, Van Der Burg SH, Van Poelgeest MI. The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Dec;18(12):1223-1233. doi: 10.1080/14712598.2018.1542426.
122. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1838-47. doi: 10.1056/NEJMoa0810097.
123. van Poelgeest MI, Welters MJ, Vermeij R, Stynenbosch LF, Loof NM, Berends-van der Meer DM, et al. Vaccination against Oncoproteins of HPV16 for Noninvasive Vulvar/Vaginal Lesions: Lesion Clearance Is Related to the Strength of the T-Cell Response. *Clin Cancer Res*. 2016 May 15;22(10):2342-50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2594.
124. Press JZ, Allison KH, Garcia R, Everett EN, Pizer E, Swensen RE, et al. FOXP3+ regulatory T-cells are abundant in vulvar Paget's disease and are associated with recurrence. *Gynecol Oncol*. 2011 Feb;120(2):296-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.019.

125. Fujimura T, Kambayashi Y, Hidaka T, Hashimoto A, Haga T, Aiba S. Comparison of Foxp3⁺ regulatory T cells and CD163⁺ macrophages in invasive and non-invasive extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol.* 2012 Nov;92(6):625-8. doi: 10.2340/00015555-1453.
126. van der Linden M, van Esch E, Bulten J, Dreef E, Massuger L, van der Steen S, et al. The immune cell infiltrate in the microenvironment of vulvar Paget disease. *Gynecol Oncol.* 2018 Dec;151(3):453-459. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.09.026.
127. Regauer S. Extramammary Paget's disease--a proliferation of adnexal origin? *Histopathology.* 2006 May;48(6):723-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02405.x.
128. Reich O, Liegl B, Tamussino K, Regauer S. p185HER2 overexpression and HER2 oncogene amplification in recurrent vulvar Paget's disease. *Mod Pathol.* 2005 Mar;18(3):354-7. doi: 10.1038/modpathol.3800243.
129. Horn LC, Purz S, Krumpe C, Bilek K. COX-2 and Her-2/neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Feb;277(2):135-8. doi: 10.1007/s00404-007-0434-1.
130. Tessier-Cloutier B, Asleh-Aburaya K, Shah V, McCluggage WG, Tinker A, Gilks CB. Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas. *Histopathology.* 2017 Sep;71(3):446-452. doi: 10.1111/his.13239.
131. Kang Z, Xu F, Zhang QA, Wu Z, Zhang X, Xu J, et al. Oncogenic mutations in extramammary Paget's disease and their clinical relevance. *Int J Cancer.* 2013 Feb 15;132(4):824-31. doi: 10.1002/ijc.27738.
132. Lee MW, Jee KJ, Gong GY, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Comparative genomic hybridization in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):290-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06589.x.

133. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2018 Jul;150(1):180-189. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.562.
134. Schindler AE, Hormone replacement therapy (HRT) in women after genital cancer. *Maturitas.* 2002 April;41:105-111. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00018-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00018-X).
135. Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, Chu J. Hormonal factors in vulvar cancer: A case-control study. *J Reprod Med Obstet, Gynecol.* 1994;39:857-86. doi: 10.1016/0378-5122(95)91220-9.
136. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinez-de-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosis? *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):263-8. doi: 10.1159/000367788.
137. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):803-6. doi: 10.1067/mjd.2001.113474.
138. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists, Guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br J Dermatol.* 2002 Oct;147(4):640-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05012.x.
139. Powell JJ, Wojnarowska F, Lichen sclerosis. *Lancet.* 1999 May 22;353(9166):1777-83. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08228-2.
140. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinez-de-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosis? *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):263-8. doi: 10.1159/000367788.
141. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005 Jul;50(7):477-80.
142. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer*

Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Aug;25(8):1224-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.

143. Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumpo O, Privitera SS, et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Apr;20(2):180-3. doi: 10.1097/LGT,0000000000000186.

144. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1061-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0643.

145. Friedrich EG Jr, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med.* 1984 Feb 23;310(8):488-91. doi: 10.1056/NEJM198402233100803.

146. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jul;41(1):43-6. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70404-4. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan;42(1 Pt 1):148.

147. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Feb;105(2):216-22. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10056.x.

148. Carlson JA, Murphy M. Androgen receptors and lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Sep;43(3):559-60. doi: 10.1067/mjd,2000.109276.

149. Günthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S, Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Mar;137(1):56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.10.005.

150. Murphy R. Lichen sclerosus, *Dermatol Clin.* 2010 Oct;28(4):707-15. doi: 10.1016/j.det.2010.07.006.

151. Caruso G, Barcellini A, Mazzeo R, Gallo R, Vitale MG, Passarelli A, et al. Vulvar Paget's Disease: A Systematic Review of the MITO Rare Cancer Group, *Cancers* (Basel). 2023 Mar 16;15(6):1803. doi: 10.3390/cancers15061803.
152. Angelico G, Santoro A, Inzani F, Straccia P, Arciuolo D, Mulè A, et al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis with Clinical Considerations. *Diagnostics* (Basel). 2020 Dec 3;10(12):1040. doi: 10.3390/diagnostics10121040.
153. Garganese G, Inzani F, Fragomeni SM, Mantovani G, Della Corte L, Piermattei A, et al. The Vulvar Immunohistochemical Panel (VIP) Project: Molecular Profiles of Vulvar Squamous Cell Carcinoma, *Cancers* (Basel). 2021 Dec 19;13(24):6373. doi: 10.3390/cancers13246373.
154. Chiavarini M, Naldini G, Giacchetta I, Fabiani R. Effect of Exogenous Hormones and Reproductive Factors in Female Melanoma: A Meta-Analysis [Letter]. *Clin Epidemiol*. 2022 Feb 22;14:211-212. doi: 10.2147/CLEP.S356205.
155. Dika E, Patrizi A, Lambertini M, Manuelpillai N, Fiorentino M, Altimari A, et al. Estrogen Receptors and Melanoma: A Review. *Cells*. 2019 Nov 19;8(11):1463. doi: 10.3390/cells8111463.
156. Kemeny MM, Busch E, Stewart AK, Menck HR. Superior survival of young women with malignant melanoma. *Am J Surg*. 1998 Jun;175(6):437-44; discussion 444-5. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00070-1.
157. Mervic L, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Forschner A, Metzler G, et al. Sex differences in survival of cutaneous melanoma are age dependent: an analysis of 7338 patients. *Melanoma Res*. 2011 Jun;21(3):244-52. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834577c8.
158. Donley GM, Liu WT, Pfeiffer RM, McDonald EC, Peters KO, Tucker MA, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and incidence of melanoma among women in the United States. *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(7):754-760. doi:10.1038/s41416-019-0411-z.

159. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Oral contraceptive use and malignant melanoma in Australia. *Br J Cancer*. 1984 Nov;50(5):681-5. doi: 10.1038/bjc.1984.236.
160. Sun Q, Sun H, Cong L, Zheng Y, Wu N, Cong X. Effects of Exogenous Hormones and Reproductive Factors on Female Melanoma: A Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2020 Oct 29;12:1183-1203. doi: 10.2147/CLEP.S273566.
161. Smith AJB, Varma S, Rositch AF, Levinson K. Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep;221(3):194-207.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.022.
162. van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ, Tjong-A-Hung SP, ten Kate FJ, ter Schegget J, et al. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Mar;104(3):320-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11461.x.
163. Ayakannu T, Murugesu S, Taylor AH, Sokhal P, Ratnasekera L, Wilhelm-Benartzi CSM, et al. The Impact of Focality and Centricity on Vulvar Intraepithelial Neoplasia on Disease Progression in HIV+ Patients: A 10-Year Retrospective Study. *Dermatology*. 2019;235(4):327-333. doi: 10.1159/000500469.
164. Blitz S, Baxter J, Raboud J, Walmsley S, Rachlis A, Smaill F, et al. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):454-62. doi: 10.1093/infdis/jit181.
165. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessel N, Palefsky JM, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1241-8. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.037.
166. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the

introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):414-20. doi: 10.1097/QAI.0b013e318282a189.

167. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KAP, IntHout J, Quint WGV, Hoitsma AJ, et al. Reactivation of Latent HPV Infections After Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Jun;17(6):1563-1573. doi: 10.1111/ajt.14181.

168. Meeuwis KA, Hilbrands LB, IntHout J, Slangen BF, Hendriks IM, Hinten F, et al. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant*. 2015 Mar;15(3):723-33. doi: 10.1111/ajt.13053.

169. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, McGoogan E et al. Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(1):8–11. doi: 10.1097/01.lgt.0000229566.57482.f3.

170. Piaton E, Fabre M, Goubin-Versini I, Bretz-Grenier MF, Courtade-Saïdi M, Vincent S, et al. Recommandations techniques et règles de bonne pratique pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa : revue de la littérature et apport de l'assurance qualité [Technical recommendations and best practice guidelines for May-Grünwald-Giemsa staining: literature review and insights from the quality assurance]. *Ann Pathol*. 2015 Aug;35(4):294-305. French. doi: 10.1016/j.annpat.2015.05.019.

171. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, van Kemenade FJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, Koljenović S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN): the most helpful histological features and the utility of cytokeratins 13 and 17. *Virchows Arch*. 2018 Dec;473(6):739-747. doi: 10.1007/s00428-018-2436-8.

172. Lai M, Lü B. 3.04 - Tissue Preparation for Microscopy and Histology. Comprehensive Sampling and Sample Preparation. *Analytical Techniques for Scientists*. 2012 Dec;3:53-93. doi:10.1016/B978-0-12-381373-2.00070-3.

173. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LFAG, Bulten J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared

with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Dec;112(6):1327-1334. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818c2b20.

174. Iaconis L, Hyjek E, Ellenson LH, Pirog EC. p16 and Ki-67 immunostaining in atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Sep;131(9):1343-9. doi: 10.5858/2007-131-1343-PAKIIA.

175. Sari Aslani F, Safaei A, Pourjabali M, Momtahan M. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 Markers in Differentiating Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benign Lesions. *Iran J Med Sci.* 2013 Mar;38(1):15-21.

176. van den Einden LC, Grefte JM, van der Avoort IA, Vedder JE, van Kempen LC, Massuger LF, et al. Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer.* 2012 Jan 17;106(2):269-73. doi: 10.1038/bjc.2011.533.

177. Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L. Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Jan;11(1):8-11. doi: 10.1097/01.lgt.0000229566.57482.f3.

178. Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B. Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. *Acta Cytol.* 2002 Jul-Aug;46(4):645-50. doi: 10.1159/000326969.

179. Stabile SA, Evangelista DH, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RG. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotoc cytology and liquid-based cytology. *Einstein (Sao Paulo).* 2012 Oct-Dec;10(4):466-72. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1679-45082012000400013.

180. Levine TS, Rolfe KJ, Crow J, Styles S, Perrett CW, Maclean AB, Reid WM. The use of cytospin monolayer technique in the cytological diagnosis of vulval and anal disease. *Cytopathology.* 2001 Oct;12(5):297-305. doi: 10.1046/j.1365-2303.2001.00348.x.

181. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to

clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Oct;16(4):339-44. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182494e8c.

182. Preti M, Micheletti L, Massobrio M, Ansai S, Wilkinson EJ. Vulvar paget disease: one century after first reported. *J Low Genit Tract Dis.* 2003 Apr;7(2):122-35. doi: 10.1097/00128360-200304000-00009.

183. Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJ, van Beurden M. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Jun;89(6):741-8. doi: 10.3109/00016341003739575.

184. Sadownik LA, Crawford RI. Post-surgical treatment of melanoma in situ of the vulva with imiquimod. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Aug;32(8):771-4. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34619-9.

185. Venkatesan A. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin.* 2010 Oct;28(4):795-805. doi: 10.1016/j.det.2010.08.007.

186. Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. *BJOG.* 2000 May;107(5):594-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13298.x.

187. Dasgupta S, de Jonge E, Van Bockstal MR, Wong-Alcala LSM, Wilhelmus S, Makkus LACF, et al. Histological interpretation of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) remains challenging-observations from a bi-national ring-study. *Virchows Arch.* 2021 Aug;479(2):305-315. doi: 10.1007/s00428-021-03070-0.

188. Singh N, Leen SL, Han G, Faruqi A, Kokka F, Rosenthal A, et al. Expanding the morphologic spectrum of differentiated VIN (dVIN) through detailed mapping of cases with p53 loss. *Am J Surg Pathol.* 2015 Jan;39(1):52-60. doi: 10.1097/PAS.0000000000000291.

189. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have

progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 Feb;24(2):297-305. doi: 10.1038/modpathol.2010.192.

190. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Nov;68(2):131-56. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.012.

191. Prigge ES, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Apr-Jun;772:51-66. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.06.005.

192. Koerber SA, Schoneweg C, Slynko A, Krug D, Haefner MF, Herfarth K, et al. Influence of human papillomavirus and p16(INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3):331-6. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.013.

193. Sznurkowski JJ, Żawrocki A, Biernat W. The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer. *BMC Cancer.* 2016 Jul 13;16:465. doi: 10.1186/s12885-016-2503-y.

194. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell.* 2006 Oct 20;127(2):265-75. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.003.

195. LaPak KM, Burd CE. The molecular balancing act of p16(INK4a) in cancer and aging. *Mol Cancer Res.* 2014 Feb;12(2):167-83. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0350.

196. Preti M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti L, Gallio N, McKay-Chopin S, et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer.* 2020 Apr 1;15:20. doi: 10.1186/s13027-020-00286-8.

197. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 2:S76-83. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002.

198. Woelber L, Prieske K, Eulenburg C, Oliveira-Ferrer L, de Gregorio N, Klapdor R, et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational

analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jun;224(6):595.e1-595.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1220.

199. Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul;35(4):385-93. doi: 10.1097/PGP.0000000000000263.

200. Santos M, Landolfi S, Olivella A, Lloveras B, Klaustermeier J, Suárez H, et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006 Nov;30(11):1347-56. doi: 10.1097/01.pas.0000213251.

201. Cao H, Wang S, Zhang Z, Lou J. Prognostic Value of Overexpressed p16INK4a in Vulvar Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 31;11(3):e0152459. doi: 10.1371/journal.pone.0152459.

202. Allo G, Yap ML, Cuartero J, Milosevic M, Ferguson S, Mackay H, et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2020 Jul;39(4):391-399. doi: 10.1097/PGP.0000000000000620.

203. Dohopolski MJ, Horne ZD, Pradhan D, Bhargava R, Edwards RP, Kelley JL, et al. The Prognostic Significance of p16 Status in Patients With Vulvar Cancer Treated With Vulvectomy and Adjuvant Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jan 1;103(1):152-160. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.014.

204. Proctor L, Hoang L, Moore J, Thompson E, Leung S, Natesan D, et al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan;30(1):100-106. doi: 10.1136/ijgc-2019-000793.

205. McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, Miller D, Talhouk A, Gilks CB, et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. *Histopathology*. 2017 Aug;71(2):238-246. doi: 10.1111/his.13205.

206. von Knebel Doeberitz M. The causal role of human papillomavirus infections in non-anogenital cancers. It's time to ask for the functional evidence. *Int J Cancer*. 2016 Jul 1;139(1):9-11. doi: 10.1002/ijc.30059.
207. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol*. 2020 Aug;33(8):1595-1605. doi: 10.1038/s41379-020-0524-1.
208. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, Rutten TA, Poelgeest MIE, Gilks CB, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2020 Jul;77(1):92-99. doi: 10.1111/his.14109.
209. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S123-S131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488.
210. Na K, Sung JY, Kim HS. *TP53* Mutation Status of Tubo-ovarian and Peritoneal High-grade Serous Carcinoma with a Wild-type p53 Immunostaining Pattern. *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):6697-6703. doi: 10.21873/anticancer.12128.
211. Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH, Rasmussen CL, Kjaer SK. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019 Jan;152(1):208-217. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.015.
212. Dong F, Kojiro S, Borger DR, Growdon WB, Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53, and EGFR). *Am J Surg Pathol*. 2015 Aug;39(8):1045-53. doi: 10.1097/PAS.0000000000000454.
213. Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, Smith KA, Jones MA. Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage

Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Jul;20(3):252-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000182.

214. Falcón MF, Paradedá MF, Kamermann FG, Maldonado V, Díaz L, Cardinal L. Immunohistochemistry of p16 and p53 in vulvar cancer. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(2): 127-133. Spanish.

215. Choschzick M, Hantaredja W, Tennstedt P, Gieseck F, Wölber L, Simon R. Role of TP53 mutations in vulvar carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2011 Sep;30(5):497-504. doi: 10.1097/PGP.0b013e3182184c7a.

216. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.

217. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:14-21. doi: 10.1002/ijgo.12610.

218. Day T, Wilkinson E, Rowan D, Scurry J; ISSVD Difficult Pathologic Diagnoses Committee*. Clinicopathologic Diagnostic Criteria for Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Jul;24(3):317-329. doi: 10.1097/LGT.0000000000000532.

219. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Mar;147:102866. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102866.

220. Konstantinova AM, Kazakov DV. Extramammary Paget disease of the vulva. *Semin Diagn Pathol.* 2021 Jan;38(1):50687. doi: 10.1053/j.semdp.2020.09.007.

221. Terlow F, Blok LJ, Helmerhorst TJM, Beurden MV. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar

Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2010 Dec; 89(6):741-748. Doi:10.3109/00016341003739575.

222. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2771-6. doi: 10.1001/jama.292.22.2771.

223. Kingston NJ, Jones RW, Baranyai J. Recurrent primary vulvovaginal malignant melanoma arising in melanoma in situ--the natural history of lesions followed for 23 years. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Jul-Aug;14(4):628-32. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14414.x.

224. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):852-71. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.

225. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ*. 2004 May 29;328(7451):1293. doi: 10.1136/bmj.328.7451.1293.

226. McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchener H, Patnick J, et al. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. *Int J Cancer*. 2020 Apr 15;146(8):2113-2121. doi: 10.1002/ijc.32540.

227. Likes WM, Stegbauer C, Hathaway D, Brown C, Tillmanns T. Use of the female sexual function index in women with vulvar intraepithelial neoplasia. *J Sex Marital Ther*. 2006 May-Jun;32(3):255-66. doi: 10.1080/00926230600575348.

228. Likes WM, Russell C, Tillmanns T. Women's experiences with vulvar intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 Nov-Dec;37(6):640-6. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00291.x.

229. McFadden KM, Sharp L, Cruickshank ME. The prospective management of women with newly diagnosed vulval intraepithelial neoplasia: clinical outcome and quality of life. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Nov;29(8):749-53. doi: 10.3109/01443610903191285.

230. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breiteneker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. 2000 Aug;45(8):613-5.
231. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1018-22. doi: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1.
232. Nelson EL, Stockdale CK. Vulvar and vaginal HPV disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013 Jun;40(2):359-76. doi: 10.1016/j.ogc.2013.03.003.
233. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol*. 2001 Jan;20(1):16-30. doi: 10.1097/00004347-200101000-00003.
234. Andersen BL, Turnquist D, LaPolla J, Turner D. Sexual functioning after treatment of in situ vulvar cancer: preliminary report. *Obstet Gynecol*. 1988 Jan;71(1):15-9.
235. Thuesen B, Andreasson B, Bock JE. Sexual function and somatopsychic reactions after local excision of vulvar intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992 Feb;71(2):126-8. doi: 10.3109/00016349209007969.
236. Narayansingh GV, Cumming GP, Parkin DP, McConell DT, Honey E, Kolhe PS. Flap repair: an effective strategy for minimising sexual morbidity associated with the surgical management of vulval intra epithelial neoplasia. *J R Coll Surg Edinb*. 2000 Apr;45(2):81-4.
237. Shylasree TS, Karanjgaokar V, Tristram A, Wilkes AR, MacLean AB, Fiander AN. Contribution of demographic, psychological and disease-related factors to quality of life in women with high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):185-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.023.
238. Kobleder A, Nikolic N, Hechinger M, Denhaerynck K, Hampl M, Mueller MD, et al. Perceived Health-Related Quality of Life in Women With Vulvar

Neoplasia: A Cross Sectional Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1313-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000770.

239. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 5;2016(1):CD011837. doi: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.

240. Chin S, Scurry J, Bradford J, Lee G, Fischer G. Association of Topical Corticosteroids With Reduced Vulvar Squamous Cell Carcinoma Recurrence in Patients With Vulvar Lichen Sclerosus. *JAMA Dermatol*. 2020 Jul 1;156(7):813-814. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1074.

241. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018 Mar;148(3):622-631. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.006.

242. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):420-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.06.019.

243. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1061-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0643.

244. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Nov;35(6):574-584. doi: 10.1097/PGP.0000000000000280.

245. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol*. 2011 Nov;123(2):289-94. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.010.

246. Athavale R, Naik R, Godfrey KA, Cross P, Hatem MH, de Barros Lopes A. Vulvar intraepithelial neoplasia--the need for auditable measures of

management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Mar;137(1):97-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.02.009.

247. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoo B, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS.* 2016 Mar 27;30(6):859-68. doi: 10.1097/QAD.0000000000000984.

248. Bruchim I, Gotlieb WH, Mahmud S, Tunitsky E, Grzywacz K, Ferenczy A. HPV-related vulvar intraepithelial neoplasia: outcome of different management modalities. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Oct;99(1):23-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.03.023.

249. Fehr MK, Baumann M, Mueller M, Fink D, Heinzl S, Imesch P, et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2013 Jul;24(3):236-41. doi: 10.3802/jgo.2013.24.3.236.

250. Frega A, Sopracordevole F, Scirpa P, Biamonti A, Lorenzon L, Scarani S, et al. The re-infection rate of high-risk HPV and the recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) usual type after surgical treatment. *Med Sci Monit.* 2011 Sep;17(9):CR532-5. doi: 10.12659/msm.881941.

251. Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol.* 2013 May;129(2):412-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.029.

252. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):271-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.012.

253. Kesterson JP, Lele S. Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 in Women Less Than 35 Years. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Oct;13(4):196-199. doi: 10.1097/LGT.0b013e318196bd23.

254. Kushnir CL, Fleury AC, Hill MC, Silver DF, Spirtos NM. The use of argon beam coagulation in treating vulvar intraepithelial neoplasia III: a retrospective review. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):386-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.006.
255. Leufflen L, Baermann P Jr, Rauch P, Routiot T, Bezdetnava L, Guillemin F, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with CO(2) laser vaporization and excision surgery. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Oct;17(4):446-51. doi: 10.1097/LGT.0b013e318284c1ed.
256. Massad LS, Xie X, Darragh T, Minkoff H, Levine AM, Watts DH, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 2011 Oct;118(4):831-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821a0f4d.
257. Miller BE. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol.* 2002 Apr;85(1):114-8. doi: 10.1006/gyno.2001.6577.
258. Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, et al. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol.* 2009 Nov;28(6):559-62. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181a934d4.
259. Ribeiro F, Figueiredo A, Paula T, Borrego J. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):313-7. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182410544.
260. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan;148(1):126-131. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.029.
261. Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002 Feb;42(1):69-74. doi: 10.1111/j.0004-8666.2002.00075.x.

262. van Esch EM, Dam MC, Osse ME, Putter H, Trimbos BJ, Fleuren G, et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Oct;23(8):1476-83. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6.

263. Vlastos AT, Levy LB, Malpica A, Follen M. Loop electrosurgical excision procedure in vulvar intraepithelial neoplasia treatment. *J Low Genit Tract Dis*. 2002 Oct;6(4):232-8. doi: 10.1097/00128360-200210000-00008.

264. von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, Jenison EL, Hopkins MP. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):942-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000258783.49564.5c.

265. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2012 Nov;127(2):312-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.118.

266. Gu Y, Zhu L, Li X, Jin H, Wang C, Lang J. Surgical treatment of usual type vulvar intraepithelial neoplasia: a study at three academic hospitals. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):784-6.

267. Zawislak AA, Price JH, Dobbs SP, McClelland HR, McCluggage WG. The management of vulval intraepithelial neoplasia in Northern Ireland. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):780-5. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00375.x.

268. de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol*. 2015 Nov;139(2):377-84. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.08.018.

269. van Seters M, Fons G, van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med*. 2002 Sep;47(9):701-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380448>.

270. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2):219-22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.06.003.
271. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1465-73. doi: 10.1056/NEJMoa072685.
272. Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):157-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.340.
273. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT³VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1361-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70456-5.
274. Jones SEF, Hibbitts S, Hurt CN, Bryant D, Fiander AN, Powell N, et al. Human Papillomavirus DNA Methylation Predicts Response to Treatment Using Cidofovir and Imiquimod in Vulval Intraepithelial Neoplasia 3. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 15;23(18):5460-5468. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0040.
275. Westermann C, Fischer A, Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Mar;120(3):266-70. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.09.020.
276. Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, Hopkins L, Weberpals J, Fung-Kee-Fung M. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2007 Sep;106(3):579-84. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.05.019.
277. Yanovsky RL, Bartenstein DW, Rogers GS, Isakoff SJ, Chen ST. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Sep;35(5):295-303. doi: 10.1111/phpp.12489.

278. Aebisher D, Rogóż K, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Wiench R, Cieślak G, et al. The use of photodynamic therapy in medical practice. *Front Oncol.* 2024 May 8;14:1373263. doi: 10.3389/fonc.2024.1373263.
279. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011 Jul-Aug;61(4):250-81. doi: 10.3322/caac.20114.
280. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016 Feb 15;473(4):347-64. doi: 10.1042/BJ20150942.
281. Kou J, Dou D, Yang L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget.* 2017 Aug 11;8(46):81591-81603. doi: 10.18632/oncotarget.20189.
282. Bartusik-Aebisher D, Żołyński A, Barnaś E, Machorowska-Pieniążek A, Oleś P, Kawczyk-Krupka A, et al. The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors-A Review of the Literature. *Molecules.* 2022 Oct 13;27(20):6847. doi: 10.3390/molecules27206847.
283. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018 Oct;106:1098-1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
284. Suzuki T, Tanaka M, Sasaki M, Ichikawa H, Nishie H, Kataoka H. Vascular Shutdown by Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 21;12(9):2369. doi: 10.3390/cancers12092369.
285. Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? *Br J Pharmacol.* 2008 May;154(1):1-3. doi: 10.1038/bjp.2008.98.
286. Sivasubramanian M, Chuang YC, Lo LW. Evolution of Nanoparticle-Mediated Photodynamic Therapy: From Superficial to Deep-Seated Cancers. *Molecules.* 2019 Jan 31;24(3):520. doi: 10.3390/molecules24030520.

287. Истомин ЮП, Артемьева ТП, Церковский ДА. Фотодинамическая терапия в клинической онкологии: основные исторические аспекты и этапы становления метода. *Здравоохранение. Healthcare*. 2016;11:37-46.
288. Abder-Kader MH. Photodynamic therapy. From theory to application. Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer. 2014, 317 p.
289. Церковский ДА, Истомин ЮП. Фотодинамическая терапия: основные механизмы повреждения опухоли. *Онкологический журнал*. 2016;10(3):94-105.
290. Li X, Gao J, Wu C, Wang C, Zhang R, He J, et al. Precise modulation and use of reactive oxygen species for immunotherapy. *Sci Adv*. 2024 May 17;10(20):eadl0479. doi: 10.1126/sciadv.adl0479.
291. Rapozzi V, Jori G. Resistance to photodynamic therapy in cancer. Rapozzi, G. Jori. – Switzerland : Springer, 2015. 251 p.
292. Kessel D, Oleinick NL. Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. *Photochem Photobiol*. 2018 Mar;94(2):213-218. doi: 10.1111/php.12857.
293. Kessel D. Apoptosis, Paraptosis and Autophagy: Death and Survival Pathways Associated with Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol*. 2019 Jan;95(1):119-125. doi: 10.1111/php.12952.
294. Kubiak M, Łysenko L, Gerber H, Nowak R. Cell reactions and immune responses to photodynamic therapy in oncology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Jul 1;70(0):735-42. doi: 10.5604/17322693.1208196.
295. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*. 2002;30(4):273-9. doi: 10.1002/lsm.10048.
296. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, Price JH, McClelland HR, Woolfson AD, et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive

patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009 Mar;6(1):28-40. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.03.004.

297. Jones RW, MacLean AB. Re: "Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients". *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):371-2. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.12.015.

298. Buchanan TR, Zamorano AS, Massad LS, Liu J, Thaker PH, Powell MA, et al. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: A 6 year follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2019 Oct;155(1):88-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.017.

299. Ait Menguellet S, Collinet P, Houfflin Debarge V, Nayama M, Vinatier D, Leroy JL. Management of multicentric lesions of the lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 May;132(1):116-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.04.011.

300. Kuroki LM, Frolova AI, Wu N, Liu J, Powell M, Thaker PH, et al. Yield of Cytology Surveillance After High-Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia or Cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2017 Jul;21(3):193-197. doi: 10.1097/LGT.0000000000000321.

301. Jin C, Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Jun;143(6):768-771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.

302. Preti M, Bucchi L, Ghiringhello B, Privitera S, Frau V, Corvetto E, et al. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. *J Gynecol Oncol.* 2017 Jul;28(4):e27. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e27.

303. Maclean AB. Vulval cancer: prevention and screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Apr;20(2):379-95. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.11.001.

304. De Magnis A, Checcucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical

presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(2):104-10. doi: 10.1097/LGT.0b013e31826569a9.

305. Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar;104(3):547-50. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.017.

306. Liu G, Yuan B, Wang Y, Xue F. Clinicopathologic study of vulvar Paget's disease in China. *J Low Genit Tract Dis.* 2014 Jul;18(3):281-4. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182a64a58.

307. Borghi C, Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, et al. Invasive Paget Disease of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Jan;28(1):176-182. doi: 10.1097/IGC.0000000000001131.

308. van der Linden M, Meeuwis K, van Hees C, van Dorst E, Bulten J, Bosse T, et al The Paget Trial: A Multicenter, Observational Cohort Intervention Study for the Clinical Efficacy, Safety, and Immunological Response of Topical 5% Imiquimod Cream for Vulvar Paget Disease. *JMIR Res Protoc.* 2017 Sep 6;6(9):e178. doi: 10.2196/resprot.7503.

309. Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, Lorusso D, Grijuela B, Merola M, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol.* 2013 Jul;130(1):90-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.008.

310. Bartoli C, Bono A, Clemente C, Del Prato ID, Zurrida S, Cascinelli N. Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer.* 1996 Mar 1;77(5):888-92. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960301)77:5<888::aid-cncr12>3.0.co;2-#.

311. Heinzelmann-Schwarz VA, Nixdorf S, Valadan M, Diczbalis M, Olivier J, Otton G, et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker. *Int J Mol Med.* 2014 Apr;33(4):784-94. doi: 10.3892/ijmm.2014.1659.

312. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2771-6. doi: 10.1001/jama.292.22.2771.
313. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):852-71. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.027.
314. ACOG Practice Bulletin No. 93: diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol*. 2008 May;111(5):1243-53. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817578ba.
315. Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, et al. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):612-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.007.
316. Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK; Nomenclature Committee of International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):290-5. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825934c7.
317. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52. doi: 10.1002/acr.20543.
318. Papoutsis D, Antonakou A. The Q-tip test of the vulva as a diagnostic aid for vulvodynia: sensitivity, specificity and predictive values. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019 Jun;40(2):90. doi: 10.1080/0167482X.2017.1415882.
319. Scotti B, Vaccari S, Maltoni L, Robuffo S, Veronesi G, Dika E. Clinic and dermoscopy of genital basal cell carcinomas (gBCCs): a retrospective analysis

among 169 patients referred with genital skin neoplasms. *Arch Dermatol Res.* 2024 May 31;316(6):307. doi: 10.1007/s00403-024-03068-z.

320. Zampino MR, Borghi A, Corazza M, Virgili A. A preliminary evaluation of polyvinyl chloride film use in dermoscopic analysis of mucosal areas. *Arch Dermatol.* 2005 Aug;141(8):1044-5. doi: 10.1001/archderm.141.8.1044.

321. Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, Apalla Z, Argenziano G, Bakos R, et al. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2020 Feb;182(2):454-467. doi: 10.1111/bjd.18125.

322. Makde MM, Sathawane P. Liquid-based cytology: Technical aspects. *Cytojournal.* 2022 Jun 14;19:41. doi: 10.25259/CMAS_03_16_2021.

323. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Oct;136(10):1266-97. doi: 10.5858/arpa.LGT200570.

324. 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.

325. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ. Склероатрофічний ліхен вульви у пацієнток з обмеженою склеродермією. *Клінічна та профілактична медицина.* 2020; 3(13): 45-52. doi: 10.31612/2616-4868.3(13). 2020.05.

326. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський 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.

327. 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). HEALTH OF WOMAN. 2020;8(154): 76–82. DOI: 10.15574/HW.2020.154.76.

328. Татарчук ТФ, Дунаєвська ВВ, Косей НВ. Особливості клінічного перебігу передраку і раку вульви у жінок репродуктивного віку. 2020.9-10(155-156): 28-32. DOI: 10.15574/HW.2020.155-156.28.

329. 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.

330. 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.

331. 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.

332. Дунаєвська ВВ, Савлук ОМ. Вплив щитовидної залози на розвиток ючого ліхену вульви у жінок репродуктивного віку. Клінічна та профілактична медицина. 2022; 1(19):51-58. doi: 10.31612/2616-4868.1(19).2022.07.

333. 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.

334. 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>.

335. 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>.

336. 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>.

337. 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.

338. 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.

339. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоякісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. Медична та клінічна хімія. 2022;24(2):92-99. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212.

340. 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>.

341. Terlow F, Blok LJ, Helmerhorst TJM, Beurden MV. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2010 Dec; 89(6):741-748. Doi:10.3109/00016341003739575.

342. Reutter JC, Walters RA, Selim MA. Differentiated Vulvar

Intraepithelial Neoplasia: What Criteria Do We Use in Practice? J Low Genit Tract Dis. 2016 Jul;20(3):261-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000211.

343. Dunaevskaya VV, Med VV, Krotevych M S. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.53.021>, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/53044>, <https://zenodo.org/records/12635716>.

344. Дунаєвська ВВ, Церковський ДО, Татарчук ТФ, Гончарук ІВ. Фотодинамічна терапія в клінічній онкології. Клінічна онкологія. 2020, Т. 10, № 3–4 (39–40): 120–127. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27393.

345. 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: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.22-26>.

346. 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. <https://doi.org/10.35339/msz.2020.86.01.09>.

347. 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>.

348. 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.

349. 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>.

350. 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.

351. 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.

352. Патент на корисну модель № 142312 Україна, МПК (2020.01): A61K31/00 A61N5/067 A61P15/00. 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.

353. Zubor P, Wang Y, Liskova A, Samec M, Koklesova L, Dankova Z, et al. Cold Atmospheric Pressure Plasma (CAP) as a New Tool for the Management of Vulva Cancer and Vulvar Premalignant Lesions in Gynaecological Oncology. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 27;21(21):7988. doi: 10.3390/ijms21217988.

354. Mikó E, Sipos A, Tóth E, Lehoczki A, Fekete M, Sebő É, et al. Guideline for designing microbiome studies in neoplastic diseases. *Geroscience.* 2024 Jun 26. doi: 10.1007/s11357-024-01255-4.

355. Thomas RM, Jobin C. The Microbiome and Cancer: Is the 'Oncobiome' Mirage Real? *Trends Cancer.* 2015 Sep 1;1(1):24-35. doi: 10.1016/j.trecan.2015.07.005.

356. Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, Yousef H, Csontos V, Uray K, et al. The involvement of oncobiosis and bacterial metabolite signaling in metastasis formation in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021 Dec;40(4):1223-1249. doi: 10.1007/s10555-021-10013-3.

357. Sipos A, Ujlaki G, Mikó E, Maka E, Szabó J, Uray K, et al. The role of the microbiome in ovarian cancer: mechanistic insights into oncobiosis and to bacterial metabolite signaling. *Mol Med*. 2021 Apr 1;27(1):33. doi: 10.1186/s10020-021-00295-2.
358. Kiss B, Miko E, Sebo E, Toth J, Ujlaki G, Szabó J, et al. Oncobiosis and Microbial Metabolite Signaling in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers* 2020, 12, 1068; doi:10.3390/cancers12051068.
359. Pacha-Herrera D, Erazo-Garcia MP, Cueva DF, Orellana M, Borja-Serrano P, Arboleda C, et al. Clustering Analysis of the Multi-Microbial Consortium by *Lactobacillus* Species Against Vaginal Dysbiosis Among Ecuadorian Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 11;12:863208. doi: 10.3389/fcimb.2022.863208.
360. Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, Galarza JM, Barragán V, Machado A. Vaginal Microbiota Evaluation and Lactobacilli Quantification by qPCR in Pregnant and Non-pregnant Women: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 19;10:303. doi: 10.3389/fcimb.2020.00303.
361. Cangui-Panchi SP, Ñacato-Toapanta AL, Enríquez-Martínez LJ, Salinas-Delgado GA, Reyes J, Garzon-Chavez D, et al. Battle royale: Immune response on biofilms - host-pathogen interactions. *Curr Res Immunol*. 2023 Mar 28;4:100057. doi: 10.1016/j.crimmu.2023.100057.
362. Golińska E, Sowińska N, Tomusiak-Plebanek A, Szydło M, Witka N, Lenarczyk J, et al. The vaginal microflora changes in various stages of the estrous cycle of healthy female dogs and the ones with genital tract infections. *BMC Vet Res*. 2021 Jan 6;17(1):8. doi: 10.1186/s12917-020-02710-y.
363. Kim S, Seo H, Rahim MA, Tajdozian H, Kim YS, Song HY. Characteristics of Vaginal Microbiome in Women with Pelvic Inflammatory Disease in Korea. *Pol J Microbiol*. 2021 Sep;70(3):345-357. doi: 10.33073/pjm-2021-033.
364. Ma X, Wen G, Zhao Z, Lu L, Li T, Gao N, et al. Alternations in the human skin, gut and vaginal microbiomes in perimenopausal or postmenopausal Vulvar lichen sclerosis. *Sci Rep*. 2024 Apr 10;14(1):8429. doi: 10.1038/s41598-

024-58983-y.

365. Condrò G, Guerini M, Castello M, Perugini P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota-A Review. *Biomedicines*. 2022 Oct 9;10(10):2523. doi: 10.3390/biomedicines10102523.

366. Tao R, Li R, Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 2022 Mar;65(3):285-293. doi: 10.1111/myc.13402.

367. Tett A, Pasolli E, Masetti G, Ercolini D, Segata N. Prevootella diversity, niches and interactions with the human host. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Sep;19(9):585-599. doi: 10.1038/s41579-021-00559-y.

368. Alauzet C, Marchandin H, Lozniewski A. New insights into Prevootella diversity and medical microbiology. *Future Microbiol*. 2010 Nov;5(11):1695-718. doi: 10.2217/fmb.10.126.

369. Diop K, Diop A, Levasseur A, Mediannikov O, Robert C, Armstrong N, et al. Microbial Culturomics Broadens Human Vaginal Flora Diversity: Genome Sequence and Description of *Prevootella lascolaii* sp. nov. Isolated from a Patient with Bacterial Vaginosis. *OMICS*. 2018 Mar;22(3):210-222. doi: 10.1089/omi.2017.0151.

370. Alauzet C, Mory F, Carlier JP, Marchandin H, Jumas-Bilak E, Lozniewski A. *Prevootella nanceiensis* sp. nov., isolated from human clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007 Oct;57(Pt 10):2216-2220. doi: 10.1099/ijs.0.65173-0.

371. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med*. 2012 Oct 10;4(10):77. doi: 10.1186/gm378.

372. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May 29;324(5931):1190-2. doi: 10.1126/science.1171700.

373. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Del Pino M, Saco A, Quirós B, et al. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia-like and Lichen Sclerosus-like Lesions in HPV-associated Squamous Cell Carcinomas of the Vulva. *Am J Surg*

Pathol. 2018 Jun;42(6):828-835. doi: 10.1097/PAS.0000000000001047.

374. Watkins JC, Yang E, Crum CP, Herfs M, Gheit T, Tommasino M, et al. Classic Vulvar Intraepithelial Neoplasia With Superimposed Lichen Simplex Chronicus: A Unique Variant Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Mar;38(2):175-182. doi: 10.1097/PGP.0000000000000509.

375. Thuijs NB, van Beurden M, Duin S, Heideman DAM, Berkhof J, Steenbergen RDM, et al. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk. *Histopathology*. 2024 Jan;84(2):301-314. doi: 10.1111/his.15050.

376. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):2061-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209.

377. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quirós B, Lloveras B, et al. "Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases". *Int J Cancer*. 2017 Dec 15;141(12):2517-2527. doi: 10.1002/ijc.31006.

378. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, Lorenzatti Hiles G, Welch KC, Haefner HK, et al. Expanding the Morphologic, Immunohistochemical, and HPV Genotypic Features of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Vulva With Morphology Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and/or Lichen Sclerosus. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 May 1;40(3):205-213. doi: 10.1097/PGP.0000000000000708.

379. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol*. 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355.

380. Viarisis D, Gissmann L, Tommasino M. Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Curr Opin Virol*. 2017 Oct;26:56-62. doi: 10.1016/j.coviro.2017.07.014.

381. Hasche D, Stephan S, Braspenning-Wesch I, Mikulec J, Niebler M,

Gröne HJ, et al. The interplay of UV and cutaneous papillomavirus infection in skin cancer development. *PLoS Pathog.* 2017 Nov 30;13(11):e1006723. doi: 10.1371/journal.ppat.1006723.

382. Iwasaka T, Hayashi Y, Yokoyama M, Hara K, Matsuo N, Sugimori H. 'Hit and run' oncogenesis by human papillomavirus type 18 DNA. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992 Apr;71(3):219-23. doi: 10.3109/00016349209009922.

383. van Elsland D, Neefjes J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep.* 2018;19(11):e46632. doi: 10.15252/embr.201846632.

384. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Jul 29;82(16):5039-48. doi: 10.1128/AEM.01235-16.

385. El Tekle G, Garrett WS. Bacteria in cancer initiation, promotion and progression. *Nat Rev Cancer.* 2023 Sep;23(9):600-618. doi: 10.1038/s41568-023-00594-2.

386. Miko E, Kovacs T, Sebo E, Toth J, Csonka T, Ujlaki G, et al. Microbiome-microbial metabolome-cancer cell interactions in breast cancer-familiar, but unexplored. *Cells.* 2019 March;8(4):E293. doi: 10.3390/cells8040293.

387. Režen T, Rozman D, Kovács T, Kovács P, Sipos A, Bai P, et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Apr 16;79(5):243. doi: 10.1007/s00018-022-04278-2.

388. Buchta Rosean CM, Rutkowski MR. The influence of the commensal microbiota on distal tumor-promoting inflammation. *Semin Immunol.* 2017 Aug;32:62-73. doi: 10.1016/j.smim.2017.06.002.

389. Buchta Rosean C, Bostic RR, Ferey JCM, Feng TY, Azar FN, Tung KS, et al. Preexisting commensal dysbiosis is a host-intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer. *Can Res.* 2019;79(14):3662–75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3464.

390. Goedert JJ, Jones G, Hua X, Xu X, Yu G, Flores R, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study. *J Natl Cancer Inst.*

2015;107(8):djv147. doi: 10.1093/jnci/djv147.

391. Zare SY, Fard EV, Fadare O. GATA3 immunohistochemistry as a diagnostic adjunct for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: utility and limitations. *Hum Pathol.* 2023 Sep;139:55-64. doi: 10.1016/j.humpath.2023.07.005.

392. Goyal A, Zhang G, Yang B. Differential expression patterns of GATA3 in usual and differentiated types of vulvar intraepithelial neoplasia: potential diagnostic implications. *Mod Pathol.* 2018 Jul;31(7):1131-1140. doi: 10.1038/s41379-018-0021-y.

393. Dasgupta S, Koljenović S, van den Bosch TPP, Swagemakers SMA, van der Hoeven NMA, van Marion R, et al. Evaluation of Immunohistochemical Markers, CK17 and SOX2, as Adjuncts to p53 for the Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN). *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Apr 2;14(4):324. doi: 10.3390/ph14040324.

394. Leblebici C, Pasaoglu E, Kelten C, Darakci S, Dursun N. Cytokeratin 17 and Ki-67: Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2017 Apr;13(4):2539-2548. doi: 10.3892/ol.2017.5793.

395. Nazarian RM, Primiani A, Doyle LA, Linskey KR, Duncan LM, Odze RD, et al. Cytokeratin 17: an adjunctive marker of invasion in squamous neoplastic lesions of the anus. *Am J Surg Pathol.* 2014 Jan;38(1):78-85. doi: 10.1097/PAS.0000000000000111.

396. Sari Aslani F, Safaei A, Pourjabali M, Momtahan M. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 Markers in Differentiating Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benign Lesions. *Iran J Med Sci.* 2013 Mar;38(1):15-21.

397. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, van Kemenade FJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, Koljenović S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN): the most helpful histological features and the utility of cytokeratins 13 and 17. *Virchows Arch.* 2018 Dec;473(6):739-747. doi: 10.1007/s00428-018-2436-8.

398. Podoll MB, Singh N, Gilks CB, Moghadamfalahi M, Sanders MA. Assessment of CK17 as a Marker for the Diagnosis of Differentiated Vulvar

Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 2017 May;36(3):273-280. doi: 10.1097/PGP.0000000000000317. 398 Sibira R, Vu A, Giubellino A, Murugan P. Spitz melanoma with MAP3K8::ABLIM1 rearrangement: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*. 2024 Oct 3;19(1):133. doi: 10.1186/s13000-024-01551-9.

399. Sibira R, Vu A, Giubellino A, Murugan P. Spitz melanoma with MAP3K8::ABLIM1 rearrangement: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*. 2024 Oct 3;19(1):133. doi: 10.1186/s13000-024-01551-9.

400. Robertson CA, Evans DH, Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J Photochem Photobiol B*. 2009 Jul 17;96(1):1-8. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001.

401. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005 Mar;2(1):1-23. doi: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X.

402. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(12):1137-50.

403. Juzeniene A, Moan J. The history of PDT in Norway Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2007 Mar;4(1):3-11. doi: 10.1016/j.pdpdt.2006.11.002.

404. Fonseca SM, Pina J, Arnaut LG, Seixas de Melo J, Burrows HD, Chattopadhyay N, et al. Triplet-state and singlet oxygen formation in fluorene-based alternating copolymers. *J Phys Chem B*. 2006 Apr 27;110(16):8278-83. doi: 10.1021/jp060251f.

405. Kessel D, Oleinick NL. Photodynamic therapy and cell death pathways. *Methods Mol Biol*. 2010;635:35-46. doi: 10.1007/978-1-60761-697-9_3.

406. Ren F, Zhao S, Yang C, Liu J, Shang Q, Feng K, et al. Applications of photodynamic therapy in extramammary Paget's disease. *Am J Cancer Res*. 2023 Oct 15;13(10):4492-4507.

407. Xu H, Li YM, Ma H, Gu WT, Chen ZQ. Photodynamic Therapy Combined with Dermabrasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Concomitant with Psoriasis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Mar;37(3):191-193. doi: 10.1089/photob.2018.4552.

408. Malandrone F, Bevilacqua F, Merola M, Gallio N, Ostacoli L, Carletto S, et al. The Impact of Vulvar Cancer on Psychosocial and Sexual Functioning: A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 23;14(1):63. doi: 10.3390/cancers14010063.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

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)
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)
3. Дунаєвська ВВ, Манжалій ЕГ. Порушення нутритивного статусу в жінок зі склерозивним лишаєм вільви. Репродуктивна ендокринологія. 2021;6(62)/грудень: 75-79. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.62.75-79. (SCOPUS)
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)
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)
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.
7. Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський 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.

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). HEALTH OF WOMAN. 2020;8(154): 76–82. DOI: 10.15574/HW.2020.154.76.

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.

10. Татарчук ТФ, Дунаєвська ВВ, Косей НВ. Особливості клінічного перебігу передраку і раку вульви у жінок репродуктивного віку. 2020.9-10(155-156): 28-32. DOI: 10.15574/HW.2020.155-156.28.

11. Татарчук ТФ, Проценко ТВ, Дунаєвська ВВ. Склероатрофічний ліхен вульви у пацієнток з обмеженою склеродермією. Клінічна та профілактична медицина. 2020; 3(13): 45-52. DOI: 10.31612/2616-4868.3(13).2020.05.

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.

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.

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>.

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.

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.

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.

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.

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.

20. Дунаєвська ВВ, Шакало ІМ, Кротевич МС, Трохимович СС. Оцінка білкових маркерів злоякісного потенціалу при склерозуючому ліхені вульви. Медична та клінічна хімія. 2022;24(2):92-99. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13212.

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>

22. Dunaevskaya VV, Med VV, Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns 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>.

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>.

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>.

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>.

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.

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.

28. Патент на корисну модель № 142312 Україна, МПК (2020.01): A61K31/00 A61N5/067 A61P15/00. 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.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 3-4 жовтня 2019 р. *(усна доповідь)*;
- III Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 15-16 листопада 2019 р. *(усна доповідь)*;
- УАССР-сертифікований одноденний науково-практичний інтенсив «Від вульварних дерматозів до неоплазії. Суперечливі питання діагностики та лікування», м. Київ, 5 грудня 2019 р. *(усна доповідь)*;
- IV Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 6-7 листопада 2020 р. *(усна доповідь)*;
- III Міжнародний форум медицини, м. Даугавпілс, Латвія, 14-15 грудня 2018 р. *(тези)*;
- Республіканська науково-практична конференція, присвячена 60-річчю кафедри онкології БелМАПО «Науково-практичні аспекти сучасної онкології», аг. Лісний, Мінська область, Білорусь, 20 листопада 2020 р. *(тези)*;
- Науково-практична конференція «Актуальні питання застосування лазерів у медицині – 2020», м. Черкаси, Україна, 30-31 жовтня 2020 р. *(усна доповідь та тези)*.
- Науково-практичний семінар з онлайн трансляцією в режимі реального часу «Особливі ситуації в кольпоскопії «Метаплазія, репарація, атрофія, запалення»», м. Київ, 12 травня 2021 р. *(усна доповідь)*;
- Науково-практичний семінар «Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз. Сучасний погляд на проблему. Практичні аспекти лікування», м. Київ, 20 вересня 2021 р. *(усна доповідь)*;

- Науково-практичний семінар з онлайн трансляцією в режимі реального часу «ВПЛ-асоційовані захворювання шийки матки та вульви. Розбір клінічних випадків», м. Київ, 16 листопада 2021 р. *(усна доповідь)*;
- V Всеукраїнський Форум з міжнародною участю з онлайн трансляцією «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 19-20 листопада 2021 р. *(усна доповідь)*;
- Фахова міжнародна школа «Кольпоскопія на менеджмент вульвовагінальної патології», м. Київ, 24-25 червня 2022 р. *(усна доповідь)*;
- Одноденний фаховий семінар «GYN iSCHOOL: менопаузальні порушення та здоров'я жінки», м. Київ, 1-29 вересня 2022 р. *(усна доповідь)*;
- VI Всеукраїнський Форум з міжнародною участю з онлайн трансляцією «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 11-12 листопада 2022 р. р. *(усна доповідь)*;
- Фахова школа «Кольпоскопія та менеджмент вульвовагінальної патології. Інфекційний контроль», м. Львів 28-29 квітня 2023 р. *(усна доповідь)*;
- Вебінар HealthHUB «Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія від консенсусних висновків до узгодженої дії», м. Київ, 18 травня 2023 р. *(усна доповідь)*;
- Семінар «Калейдоскоп жіночого здоров'я з гінекологом-ендокринологом. Аспекти гіперандрогенії», м. Київ, 13 червня 2023 р. *(усна доповідь)*;
- Вебінар HealthHUB «Від аномальних вагінальних виділень до цервікальної патології: алгоритми обстеження та тактика ведення пацієнток в умовах сьогодення», м. Київ, 14 вересня 2023 р. р. *(усна доповідь)*;
- Вебінар HealthHUB «Лікування вульвовагінальної атрофії: мінімум, максимум, оптимум. Обираємо з думкою», м. Київ, 25 жовтня 2023 р. *(усна доповідь)*;

- VII Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 17-18 листопада 2023 р. *(усна доповідь)*;
- Майстер-клас «Життя без паузи. Актуальні питання під час гормональних змін», м. Київ, 28 листопада 2023 р. *(усна доповідь)*;
- Науково-практична конференція «Сучасні підходи до профілактики та ведення пацієнтів з передраковою патологією шийки матки», м. Київ, 15 грудня 2023 р. *(усна доповідь)*.
- VIII Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus: інфекція, запалення, неоплазія», м. Київ, 22-23 листопада 2024 р. *(усна доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

«Затверджую»

Директор

Комунальне некомерційне підприємство

«Київська міська клінічна лікарня 9»

Нечипорчик С.Л.

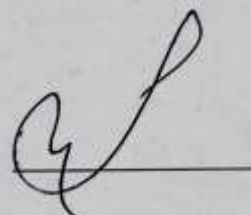
«14» 08 2024р.

АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: 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.
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.
4. Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня 9»
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищення діагностики та ефективності лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня 9».

Відповідальний за впровадження
Зав. Гінекологічним відділенням
КНП «КМКЛ №9»
Захаренко Н.Ф.



ДОДАТОК В.2



АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майбороди Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський ДО. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації; власний клінічний досвід застосування фото динамічного методу лікування. Львівський клінічний вісник. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020; 4(32);61-72.
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.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «КМПБІ»
5. Строки впровадження: з січня 2020 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищити діагностику та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу КНП «КМПБІ».

Відповідальний за впровадження

Зав. КДВ Лсонова В.В.

ДОДАТОК В.3



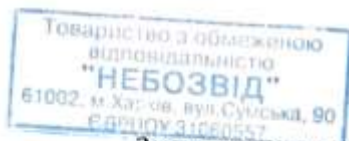
АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський ДО. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фото динамічного методу лікування. Львівський клінічний вісник. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020; 4(32);61-72.
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.
4. Ким і коли впроваджено: КНП МКБЛ №25ХМР 2024рік.
5. Строки впровадження: з травня 2024 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищена діагностика та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу.

Директор  Пархоменко К.Ю.

ДОДАТОК В.4



«Затверджую»

Заступник ген-директора з медичних та лікувальних питань ТОВ «Небозвід»
Фоміна С.О.

« 18 » 09 2024 р.

АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Церковський ДО. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фото динамічного методу лікування. Львівський клінічний вісник. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020; 4(32);61-72.
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.
4. Ким і коли впроваджено: МЦ«Евіва» ТОВ «Небозвід»
5. Строки впровадження: з травня 2022 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищена діагностика та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу.

Заступник ген. директора з медичних
та лікувальних питань ТОВ «Небозвід»

Фоміна С.О.

ДОДАТОК В.5



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Виконуючий обов’язки директора

ДНУ “Центр інноваційних медичних технологій

Національної академії наук України”

д.м.н., ст.д. Перехрестенко О.В.

 “23” 09 2024 р.
Керівник установи, в якій проводиться контроль

АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров’я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Dunaevska VV, Med VV Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269.
Дунаєвська ВВ, Горкавий ЄО. Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви. Запорізький медичний журнал. 2022;24: 1(130) / січень-лютий: 49-55.
4. Ким і коли впроваджено: Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України
5. Строки впровадження: з січня 2022 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищити діагностику та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гінекологічного відділення

ДНУ “Центр інноваційних медичних технологій НАН України”, к.м.н.

Пегеда С.І.

“23” 09 2024 р.

ДОДАТОК В.6

«Затверджую»

Генеральний директор

КП «Регіональний медичний центр

родинного здоров'я»

Дніпропетровської обласної ради,

Професор; д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ



Керуючий установою, в якій проведено впровадження

10 2024 р.

АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. **Автори впровадження:** Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», 04050, місто Київ, вулиця Майбороди Платона, будинок 8. Дунаєвська В.В., Татарчук Т.Ф.
3. **Джерела інформації:**
 - 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.
 - Дунаєвська В.В., Татарчук Т.Ф., Церковський Д.О. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фото динамічного методу лікування. Львівський клінічний вісник. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020; 4(32):61-72.
4. **Де і коли впроваджено:** Центр сімейного здоров'я КП «РМЦРЗ» ДОР з жовтня 2022 р. по вересень 2024 р.
5. **Результат впровадження:** удосконалена діагностика інтраепітеліальної неоплазії вульви шляхом вульвоскопії, цитологічного дослідження та гістологічного дослідження біоптатів.
6. **Ефективність впровадження:** відповідає критеріям, вказаним в джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження,

медичний директор

з акушерсько-гінекологічної допомоги,

к. мед. н.

Олександр ПУЗІЙ

ДОДАТОК В.7

«Затверджую»

Директор КНП «Хмельницький
обласний протипухлинний центр» ХОРВ'ячеслав МОРОЗ
Керівник установи, в якій проводиться впровадження
«2» 2022 р.

АКТ

Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви»;
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8;
3. Джерело інформації: Дунаєвська ВВ, Горкавий ЄО. Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви. Запорізький медичний журнал. 2022;24; 1(130) / січень-лютий: 49-55.
Dunaevska VV, Med VV Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269;
4. Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницький обласний протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради;
5. Строки впровадження: 3 січня 2022 р. по вересень 2024 р;
6. Форма впровадження: «Оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви»;
7. Ефективність впровадження: Підвищити діагностику та лікування передпухлинної патології вульви;
8. Зауваження, додатки: Відсутні. Пропонується для впровадження в роботу Комунальним некомерційним підприємством «Хмельницький обласний протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради.

Лікар – гінеколог – онколог
КНП «Хмельницький обласний
протипухлинний центр» ХОР

Тетяна П'ЯТНИЦЬКА

ДОДАТОК В.8

«Затверджую»

Директор

КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

ЛЕВЧУК РостиславКористуючись, я ній привласню відповідальність

«21» _____ 2024 р.

АКТ

Про впровадження в практичну охорону здоров'я

матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Дунаєвська ВВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Відновлювальна терапія після фото динамічної терапії фонових і передракових захворювань вульви. Медицина сьогодні і завтра. 2020; 1 (86):69-77.
Dunaevska VV, Med VV Krotevych MS. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», м.Тернопіль, вул. Романа Купчинського, 14, (2020-2024 р).
5. Строки впровадження: з січня 2020 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищити діагностику та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу

Директор КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

ЛЕВЧУК Ростислав

Завідувач гінекологічного відділення
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»

ДАНИЛЮК Олег



Handwritten signature of Oleg Daniluk.

ДОДАТОК В.9

«Затверджую»

Директор

КНП «Житомирський обласний
онкологічний диспансер» ЖОР
Сабадаш І. І.
05 2024р.

АКТ

**Про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України, 04050, місто Київ, вулиця Майборода Платона, будинок 8.
3. Джерело інформації: Дунаєвська В.В., Татарчук Т.Ф., Церковський Д.О. Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фото динамічного методу лікування. Львівський клінічний вісник. Український спеціалізований науково-практичний журнал. 2020; 4(32);61-72.
Dunaevska V.V, Med V.V Krotevych M.S. Immunohistochemistry in pre-invasive vulvar lesions: observations, concerns and an algorithmic approach. Journal of Education, Health and Sport. 2024;53: 256-269.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Житомирський обласний онкологічний диспансер» ЖОР.
5. Строки впровадження: з січня 2020 р. по вересень 2024 р.
6. Форма впровадження: оптимізація діагностики та лікування передпухлинної патології вульви.
7. Ефективність впровадження: підвищити діагностику та лікування передпухлинної патології вульви.
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу КНП «Житомирський обласний онкологічний диспансер» ЖОР.

Директор

