

Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.І.Кривчанський, І.М.Кривчанський

## ЛІКУВАННЯ ДИСТРОФІЙ ВУЛЬВИ. НОВІ ПІДХОДИ

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

**Резюме.** Топічні кортикостероїди, інгібітори кальціоневрину (такролімус) та імуномодулятор імікімод ефективні приблизно в 50 % жінок із дистрофією вульви.

**Ключові слова:** вульва, лікування, дистрофія.

У попередніх оглядових роботах ми зупинилися на питаннях класифікації та морфологічної характеристики дистрофій вульви, патогенезі цього захворювання. У даній статті представлено огляд літератури, який характеризує сучасні методи лікування цієї патології. Огляд проведено за матеріалами сайту PubMed.

Щодо ефективності лікування дистрофії вульви, тут існує широкий діапазон думок [7, 21, 33, 42, 48].

Враховуючи основні шляхи патогенезу дистрофії вульви (вірусна інфекція, гіпоестрогенемія, порушення в гіпоталамічних центрах, порушення функції печінки та щитоподібної залози) і впливу на цей патогенетичний ланцюг вдається досягнути виліковування в 97,3% випадків.

Auhan et al. [2], відмічаючи добрий симптоматичний ефект кортикостероїдної терапії та терапії тестостероном, вказують на низьку ефективність цих заходів в усуненні морфологічних проявів захворювання. Це важливий і суттєвий підхід до проблеми лікування дистрофій вульви, оскільки усунення клінічних симптомів захворювання (болі, свербіж) не завжди супроводжується поверненням слизової оболонки вульви до первісного анатомічного стану.

В останні роки багато досліджень присвячено з'ясуванню ефективності нових лікарських форм, у першу чергу, нових форм місцевого застосування високоактивних кортикостероїдів – topical corticosteroids [9, 16].

Renaud-Vilmer et al. [36] пролікували 0,05 % маззю клобетазолу (clobetasol propionate ointment) 83 жінки із склерозивним лишаєм вульви. Повна ремісія була досягнута в 45 жінок (54 %), причому вона залежала від віку. Через 3 роки ремісії спостерігались у 72 % жінок молодших від 50 років, 23 % жінок віком 50-70 років і жодної жінки старшої 70 років. У жінок, які не приймали регулярного лікування, карциноми розвинулись у 9,6 %. Рецидиви протягом 16 місяців розвинулись у 50 % хворих, а через 4 роки – у 84 %. Автори приходять до висновку, що стероїдні креми покращують, але не виліковують склерозивний лишай у жінок старше 70 років. У молодших жінок, які мали повні ремісії, ефект був тимчасовий.

Cooper et al. [8] у 168 хворих (66 %) досягнули повного зникнення симптомів, 30 % жінок мали часткові ремісії. Повні ремісії, коли шкіра вульви повер-

талася до нормального стану, виявлені лише у 23 %. Плоскоклітинний рак розвинувся у 2,4 % жінок, що одержували лікування топічними стероїдами.

Auhan et al. [2] гістологічні ремісії після лікування топічними кортикостероїдами при сквамозній гіперплазії спостерігали у 74,8 % хворих через 6 місяців, 42 % – при склерозивному лишаї і 34 % – при комбінації склерозивного лишаю з лейкоплакією. Ті ж автори в повідомленні 2007 року порівняли місцеве застосування топічних кортикостероїдів з аплікаціями 2 % тестостерону пропіонату. Рецидиви після лікування тестостероном спостерігали у 20 % хворих, після клобетазолу – 6,7 %.

Mazdisnian et al. [30] вважають, що ін'єкції тріамцинолону у вогнища ураження такі ж ефективні, як місцеве застосування кортикостероїдів.

Cattaneo et al. [6] виявили, що після доброго ефекту досягнутого застосуванням клобетазолу, продовжувати лікування тестостероновими мазями недоцільно. Перші повідомлення про добру ефективність лікування склерозивного лишаю локальними аплікаціями тестостерону з'явилися у 1987 році [39].

Останнім часом увага онкологів спрямована на застосування імуносупресивних препаратів із класу інгібіторів кальціоневрину – циклоспорину та такролімусу, які застосовуються сьогодні широко для запобігання відторгненню трансплантованих органів, у першу чергу нирки [11, 15, 34].

Strittmatter et al. [41] вказують, що склерозивний лишай є хронічним запальним процесом. Збільшена активність фібробластів спричиняє склероз шкіри. Автоантитіла до протеїну 1 сктрацелюлярних мембран наявні у 80 % хворих. У цьому аспекті застосування імуносупресивних препаратів повністю виправдано.

Bulbuyl et al. застосували циклоспорин у дозі 3-4 мг на 1 кг маси тіла протягом трьох місяців у п'яти пацієнтів [5]. Одержано покращання, однак без повної анатомічної регресії. Є повідомлення про місцеве застосування такролімусу у вигляді 0,1 % мазі [13, 29, 45]. Лікування проводилося протягом 6-14 тижнів, змазуванням шкіри вульви двічі на день. Досягнуто повного ефекту. Є повідомлення про добрі результати комбінованого лікування склерозивного лишаю клобетазолом та такролімусом [17].

Наступним препаратом, який привертає увагу онкологів, є імуномодулятор імікімод. Він

знайшов застосування для лікування різних дерматологічних захворювань, у тому числі базаліоми шкіри [23, 25, 44, 51].

Імікімод – препарат з групи імідазолхінолінамінів. Цей препарат спершу розглядався як суто протівірусний агент. Препарат активує антигенпредставляючі клітини (APCs), він діє як імунологічний ад'ювант, збуджує продукцію цитокінів (тригерний механізм), тим самим підвищує здатність APC клітин представляти вірусні або пухлинні антигени реактивним Т – лімфоцитам, збільшує число хелперних Т – лімфоцитів I типу та імунної реакції, що відбуваються з їх допомогою (продукція гамма-інтерферону). Клітинними рецепторами для імікімоду є toll-like receptors (TLR). Ці рецептори є частиною великої родини рецепторів, що задіяні в детекції небезпечних бактеріальних, вірусних, паразитарних та грибкових інфекцій. Американська адміністрація з питань продуктів та ліків дозволила застосування імікімоду для лікування кондилом зовнішніх статевих органів, актинічних кератозів. Однак він застосовується сьогодні набагато ширше.

Le Menard et al. [25] пролікували імікімодом 36 хворих з інтраепітеліальною неоплазією вульви III ступеня. Повна гістологічно підтверджена ремісія спостерігалась у 21 хворого, загальні ремісії – 77 %. Не спостерігали переходу ІВН у рак. При термінах спостережень 16 місяців спостерігали 8 рецидивів (20,5 %). Після первинного хірургічного лікування рецидиви виникли в 53,5 % жінок.

Marchitelli et al. [28] пролікували імікімодом вісім жінок, у тому числі двох із рецидивами після хірургічного лікування. Крем наносили 3 рази в тиждень, протягом 16 тижнів. Наприкінці лікування виконували біопсії. Повне зникнення хвороби спостерігали у шести хворих, у двох – частковий ефект. Біопсія показала зникнення передракових захворювань у двох хворих. Одну хвору довелося прооперувати.

Про добрі результати лікування імікімодом повідомляють інші дослідники [31, 49]. У той же час Todd et al. [43] при лікуванні імікімодом 15 жінок зуміли досягнути клінічного покращання тільки в трьох жінок. Автори пояснюють це тим, що половина жінок застосовувала крем тільки раз у тиждень. Частота застосування крему була обмежена появою місцевих реакцій.

Вважаємо за необхідне згадати інші методи лікування дистрофій вульви, які сьогодні застосовуються рідше. Romppanen et al. [37] лікували склерозивний лишай етретинатом (вітаміном А) і спостерігали покращання у 93 % хворих.

У той же час, Neuhofer et al. [32] майже не відмітили ефекту від такого лікування. Деяке покращання відмічалось тільки в час прийому препарату, після його відміни наступав рецидив.

Останнім часом чимало дослідників відзначають ефективність фотодинамічної терапії. Однак Fehr et al. [10], пролікувавши 38 хворих шляхом нанесення на зону ураження 10 % розчину 5 – амінолевулонової кислоти у вигляді гелю та наступного (через 2 години) лазерного опромінення її

(80-125 Дж/см<sup>2</sup>, λ=635 нм) відзначають, що при кондиломах ефективність фотодинамічної терапії становить лише 66 %, а при ІВН – 57 %. Практично не було покращання у хворих на гіперкератоз. Перевагою методу, на думку авторів, є добрі косметичні результати.

Суперечливі дані існують щодо застосування кріотерапії для лікування передракових захворювань вульви. Ще в 1985 році Sommer et al. вказували, що цей метод не є засобом вибору і може доповнювати медикаментозне лікування [40]. У той же час Kastner et al. [18] зазначає, що метод корисний і може бути застосований у дітей.

Лазерна вапоризація склеротичних уражень вульви застосовується ще з 90-х років [19, 20, 35, 47]. Терапія проводилася шляхом лазерної вапоризації окремих ділянок склерозивного лишая.

Kachuk et al. [42] лікували дистрофію вульви комбінацією антивірусних препаратів (зофран, лаферон, ловір і т.д.) з декарисом і досягли ефекту в 98,5 % випадків. Це унікальні досягнення, які не вдалося повторити жодному досліднику. Ефективність цих антивірусних препаратів при дистрофії вульви зарубіжні онкологи оцінюють скептично.

Робіт щодо застосування лазерної терапії при лікуванні краурозу вульви ми не знайшли і це зрозуміло, бо процес звичайно поширюється на весь орган і деструкція обох великих і малих губ, клітора, травматичне втручання і можливе утворення грубих деформацій та стенозів вульви.

З «екзотичних» методів лікування слід відмітити застосування β – терапії [46], електротермоакупунктури [38, 50].

Хірургічне лікування – найбільш радикальний метод лікування поширених передракових захворювань вульви, особливо у варіанті так званої підшкірної вульвектомії. Це спотворююче втручання, яке вимагає видалення великих та малих губ і призводить до сексуальних порушень [24]. Тому хірургічні операції застосовуються у вигляді обмежених втручань за наявності стенозів та спайок, спричинених цією хворобою [4, 14, 22, 27] застосовується електрохірургічна техніка [3].

Загалом, як зазначено вище, надійного методу лікування дистрофій вульви на сьогоднішній день немає.

## Література

1. Topical testosterone versus clobetasol for vulvar lichen sclerosus / A.Ayhan, S.Guven, E.S.Guvendag Guven [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – V. 96, № 2. – P. 117-121.
2. Ayhan A. Vulvar dystrophy: an evaluation of 285 cases / A.Ayhan, Z.S.Tuncer, H.Kaya // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1997. – V. 18, № 2. – P. 139-140.
3. Bloss J.D. The use of electrosurgical techniques in the management of premalignant diseases of the vulva, vagina, and cervix: an excisional rather than an ablative approach / J.D.Bloss // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – V. 169, № 5. – P. 1081-1085.
4. Breech L.L., Laufer M.R. Surgery in the management of labial and clitoral hood adhesions in adolescents with lichen sclerosus / L.L.Breech,

- M.R.Laufer // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2000. – V. 13, №1. – P. 21-22.
5. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus / E.Bulbul Baskan, H.Turan, S.Tunali [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – № 16. – P. 4-7.
  6. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate / A.Cattaneo, P.Carli, A.De Marco [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1996. – V. 41, № 2. – P. 99-102.
  7. Genital lichen sclerosus in a case of male-to-female gender reassignment / S.I.Chaudhry, P.Craig, E.Calonje [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2006. – V. 31, № 5. – P. 656-658.
  8. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? / S.M.Cooper, X.H.Gao, J.J.Powell [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2004. – V. 140, № 6. – P. 702-706.
  9. Emtestam L. Evaluation of the effects of topical clobetasol propionate by visual score, electrical impedance and laser Doppler flowmetry / L.Emtestam, N.Kuzmina, T.Talme // *Skin. Res. Technol.* – 2007. – V. 13, № 1. – P. 73-78.
  10. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid / M.K.Fehr, R.Hornung, A.Degen [et al.] // *Laser. Surg. Med.* – 2002. – V. 30, № 4. – P. 273-279.
  11. Fukudo M. Individualized dosage regimen of immunosuppressive drugs based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis / M.Fukudo // *Yakugaku. Zasshi.* – 2007. – V. 127, № 7. – P. 1081-1089.
  12. Gaspari A.A. Mechanism of action and other potential roles of an immune response modifier / A.A.Gaspari // *Cutis.* 2007. – V. 79, № 4. – P. 36-45.
  13. Ginarte M. Vulvar lichen sclerosus successfully treated with topical tacrolimus / M.Ginarte, J.Toribio // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – V. 123, № 1. – P. 123-124.
  14. Goldstein A.T. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus / A.T.Goldstein, L.J.Burrows // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. V. 196, № 2. – P. 126-124.
  15. Guerrai G. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation / G.Guerrai, T.R.Srinivas, H.U.Meier-Kriesche // *Transpl. Int.* – 2007. – № 20. – P. 38-41.
  16. A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids / X.Huang, H.Tanojo, J.Lenn [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – V. 53, № 1. – P. 26-38.
  17. Jensen J.T. Patient satisfaction after the treatment of vulvovaginal erosive lichen planus with topical clobetasol and tacrolimus: a survey study / J.T.Jensen, M.Bird, C.M.Leclair // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 190, № 6. – P. 1759-1763.
  18. Kastner U. Cryosurgery – the last report or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva (LSAV)? / U.Kastner, P.Altmeyer // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2003. – V. 1, № 3. – P. 206-211.
  19. Kaufman R.H. The carbon dioxide laser in the treatment of vulvar disease / R.H.Kaufman, E.G.Friedrich // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1985. – V. 28, № 1. – P. 220-229.
  20. Khusainova I.S. Effect of laser therapy on the vulvar tissue of patients with kraurosis and leukoplakia / I.S.Khusainova, V.V.Poliakov, A.A.Kpzhin // *Akush. Ginekol. (Mosk).* – 1986. – № 1. – P. 72-74.
  21. Kiriushchenkov A.P. Kraurosis and leukoplakia of the external female genitalia / A.P.Kiriushchenkov // *Feldsher. Akush.* – 1982. – V. 47, № 1. – P. 23-7.
  22. Kortekangas-Savplainen O. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate / O.Kortekangas-Savplainen, P.Kiilholma // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – V. 86, № 3. – P. 339-343.
  23. Kunte C. Current recommendations in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin / C.Kunte, B.Konz // *Hautarzt.* – 2007. – V. 58, № 5. – P. 419-426.
  24. Kupperts V. Principles of surgical treatment of vulvar cancer and precancerous lesions / V.Kupperts, H.G.Bender // *Gynakologe.* – 1993. – V. 26, № 4. – P. 293-297.
  25. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia / T.Le, C.Menard, W.Hicks-Boucher [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – № 18. – P. 201-207.
  26. Pharmacological treatments for basal cell carcinoma / S.Lee, D.Selva, S.C.Huilgol [et al.] // *Drugs.* – 2007. – V. 67, № 6. – P. 915-934.
  27. Maessen-Visch M.B. Plastic surgery as a last resort in lichen sclerosus / M.B.Maessen-Visch, H.A.Neumann // *Ned. Tijdschr. Geneesk. L.* – 1997. – V. 141, № 32. – P. 1583.
  28. Treatment of bowenoid and basaloid vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod 5 % cream / C.Marchitelli, G.Secco, M.Perrotta [et al.] // *J. Reprod. Med.* 2004. V. 49, № 11. P. 876-882.
  29. Successful treatment of vulvar lichen sclerosus in a child with low-concentration topical tacrolimus ointment / Y.Matsumoto, T.Yamamoto, T.Isobe [et al.] // *J. Dermatol.* – 2007. – V. 34, № 2. – P. 114-116.
  30. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosus / F.Mazdisnian, F.Degregorio, F.Mazdisnian [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1999. – V. 44, № 4. – P. 332-334.
  31. McQuillan O. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia using topical imiquimod 5 % cream in a genitourinary medicine clinic setting / O.McQuillan, E.Morgan // *Int. J. STD. AIDS.* – 2007. – V. 18, № 1. – P. 63-64.
  32. Neuhofer J. Treatment of localized scleroderma and lichen sclerosus with etretinate / J.Neuhofer, P.Fritsch // *Acta. Derm. Venereol.* – 1984. – V. 64, № 2. – P. 171-174.

33. Ambulatory care of vulvar diseases at the Vienna II. University Gynecologic CLinic: examinations, results and trends / R.Obwegeser, G.Gitsch, E.Muller-Tyl [et al.] // Gynakol. Rundsch. – 1990. – V. 30. – P. 224-226.
34. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: late influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms / R.A.Op den Buijsch, M.H.Christiaans, L.M.Stolk [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2007. – V. 21, № 4. – P. 427-435.
35. Laser therapy of dystrophic diseases of the vulva / V.V.Poliakov, E.P.Rymashevskaja, A.A.Kozhin // Akush. Ginekol. (Mosk). – 1989. – № 8. – P. 58-60.
36. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease / C.Renaud-Vilmer, B.Cavelier-Balloy, J.R.Porchejr [et al.] // Arch. Dermatol. – 2004. – V. 140, № 6. – P. 709-712.
37. Serum vitamin A and E levels in patients with lichen sclerosus and carcinoma of the vulva-effect of oral etretinate treatment / U.Romppanen, R.Tuimala, R.Punnonen [et al.] // Ann. Chir. Gynaecol. Suppl. – 1985. – № 197. – P. 27-29.
38. Shen Q.H. Treatment of vulvar dystrophy mainly with electrothermo-acupuncture / Q.H.Shen, K.Zheng // Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za. Zhi. – 1988. – V. 8, № 1. – P. 27-28.
39. Skierlo P. Testosterone propionate ointment – a therapeutic linchen sclerosus et atrophicus / P.Skierlo, H.Heise // Hautarzt. – 1987. – V. 38, № 5. – P. 295-297.
40. Cryotherapy of vulvar precancerous conditions-results of 12 years'treatment / J.Sommer, K.Renzichausen, H.Neuhauser [et al.]// Arch. Geschwulstforsch. – 1985. – V. 55, № 5. – P. 341-349.
41. Strittmatter H.J. Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosus / H.J.Strittmatter, U.R.Hengge, S.R.Blecken // Arch. Gynecol. Obstet. – 2006. – V. 274, № 5. – P. 266-270.
42. Tkachuk T.Ie. Treatment of dystrophy, dysplasia and initial stages of vulvar carcinoma in virus infections / T.Ie.Tkachuk // Lik. Sprava. – 2002. – № 1. – P. 80-84.
43. Todd R.W. The effects of 5 % imiquimod cream on high-grade vulval intraepithelial neoplasia / R.W.Todd, I.J.Etherington, D.M.Luesley // Gynecol. Oncol. – 2002. – V. 85, № 1. – P. 67-70.
44. van Meurs T. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5 % imiquimod cream / T.van Meurs, R.van Door, G.Kirtschig // Dermatol. Surg. – 2007. – V. 33, № 5. – P. 623-626.
45. Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0,1 % ointment / A.Virgili, M.M.Lauriola, L.Mantovani [et al.] // Acta. Derm. Venereol. – 2007. – V. 87, № 1. – P. 69-72.
46. Beta therapy of vulvar leukoplakia / N.Vlakhov, D.Parusheva, A.Kovachev [et al.] // Med. Radiol. (Mosk). – 1990. – V. 35, № 2. – P. 53.
47. Volz J. Treatment of therapy refractory squamous epithelial hyperplasia of the vulva by CO<sub>2</sub> laser vaporization / J.Volz, M.Blanke, F.Melchert // Geburtshilfe. Frauenheilkd. – 1994. – V. 54, № 7. – P. 406-408.
48. Vorobiova L.I. The diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva / L.I.Vorobiova, T.Ie.Tkachuk // Lik. Sprava. – 1999. – № 3. – P. 134-136.
49. Treatment of undifferentiated vulvar intraepithelial neoplasia with 5 % imiquimod cream: a prospective study of 12 cases / J.Wendling, P.Saiag, S.Berville-Levy [et al.] // Arch. Dermatol. – 2004. – V. 140, № 10. – P. 1220-1224.
50. Yan B. Clinical observation on electrothermal acupuncture in treatment of 16 cases of vulvar dystrophy / B.Yan, S.Liu // J. Tradit. Chin. Med. – 1999. – V. 19, № 4. – P. 290-291.
51. Experimental and theoretical study on the structure and electronic spectra of imiquimod and its synthetic intermediates / B.Zhao, Y.Z.Rong, X.H.Huang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – № 10. – P. 3-5.

### ЛЕЧЕНИЕ ДИСТРОФИЙ ВУЛЬВЫ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ

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

**Резюме.** Топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус) и иммуномодулятор имики-мод эффективны приблизительно в 50 % женщин с дистрофией вульвы.

**Ключевые слова:** вульва, лечение, дистрофия.

### TREATMENT OF VULVAL DYSTROPHIES: NEW APPROACHES

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

**Abstract.** Topical corticosteroids, calcineurin inhibitors (takrolimus) and imikimod immunomodulator are effective in about 50 % of female patients with vulval dystrophy.

**Key words:** vulva, dystrophy, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.В.Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №2.–P.118-121

Надійшла до редакції 20.11.2007 року