

## СОСТОЯНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ВУЛЬВЫ ПРИ СКЛЕРОТИЧЕСКОМ ЛИШАЕ

**Л.А. АШРАФЯН, Н.В. ХАРЧЕНКО, Н.А. БАБАЕВА,  
С.В. ИВАШИНА, Л.З. ХУНОВА**

Российский научный центр рентгенрадиологии МЗ РФ Москва 117997  
ул. Профсоюзная д.86

В рамках нашего исследования изучен уровень эстроген- и прогестерон - рецепторов в ткани вульвы у 54 пациенток основной группы со склеротическим лишаем вульвы и у 64 пациенток контрольной группы без признаков патологии вульвы.

В последнее время отмечается прогрессивное увеличение мировой женской популяции, и 10% ее на сегодняшний день составляют женщины постменопаузального возраста. Период постменопаузы характеризуется общими инволютивными процессами в организме, на фоне которых происходят возрастные изменения в репродуктивной системе [8].

Симптомы уrogenитальных нарушений возникают приблизительно через 4-5 лет после прекращения менструаций почти у 80% женщин и в дальнейшем прогрессируют, приводя к функциональным и анатомическим изменениям вульвы и влагалища [3]. Дефицит эстрогенов закономерно вызывает нарушение пролиферативных процессов эпителия вульвы и влагалища, подавление митотической активности клеток, в первую очередь базального и парабазального слоев, эпителий атрофируется и истончается, происходит изменение чувствительности рецепторного аппарата [3, 8].

Одним из заболеваний, встречающимся чаще всего в постменопаузе, является склеротический лишай, обозначаемый ранее как крауроз вульвы, – патологический процесс, характеризующийся прогрессирующей атрофией наружных половых органов, с последующим развитием склеротических процессов, сопровождающийся симптомами нейроэндокринных и психоэмоциональных расстройств [8].

Склеротический лишай, в морфологическом понимании, является точной копией инволютивно - дистрофического процесса, сопровождающего постменопаузу.

У 2-10% больных, обращающихся за помощью в женскую консультацию, диагностируется склеротический лишай, от 1/2 до 2/3 пациенток с данной патологией – женщины в постменопаузе.

Согласно классификации, принятой в 1993г., при сотрудничестве Международного общества по изучению патологии вульвы и Международного общества по гинекологической патологии на основании патоморфологических изменений наружных половых органов, склеротический лишай относится к доброкачественным поражениям вульвы наряду с плоскоклеточной гиперплазией и смешанными поражениями.

В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, на фоне которых возникают злокачественные опухоли. Соотношение рака вульвы на измененном и неизмененном фоне составляет 1:1 [2]. Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествую-

ших дистрофических процессов позволяет считать эту проблему актуальной с позиции не только своевременной диагностики, но и профилактики злокачественных опухолей. Эффективно проводимая терапия может являться основой профилактики возникновения рака вульвы, занимающего в структуре злокачественных опухолей женских половых органов четвертое место, его удельный вес составляет 3-8%. Кожа вульвы относится к тканям с особо сильной гормональной зависимостью. Снижение содержания стероидных гормонов на фоне нарушения их гомеостаза играет важную роль в возникновении дистрофических процессов вульвы [7,9]. С развитием молекулярной биологии, вирусологии, иммунологии появилось много новых фактов, объясняющих ранее непонятные моменты в этиологии и патогенезе нейродистрофических изменений и рака вульвы. Исследования показали, что у 70% больных дистрофией и раком вульвы имеется анамнестическая связь с вирусной патологией половых путей. Длительное вирусобусловленное изменение нервных ганглиев и способность вируса трансформироваться и разрушать нервные стволы может вести к снижению кровообращения и трофики, в частности, к нейродистрофическим изменениям вульвы [3, 10].

Для адекватной реализации гормонального эффекта (в рамках интегральной эндокринной системы) необходимы два фактора: наличие гормона в периферической крови и достаточный уровень специфических рецепторов в тканях-мишенях [1,5,6]. Если для репродуктивного периода жизни сведения о рецепторном статусе не столь актуальны, то в постменопаузе этот вопрос приобретает большую значимость, ввиду возможных молекулярных и биохимических изменений на клеточном уровне в результате реализации программы старения. В постменопаузальном периоде имеет место значительная вариабельность уровня рецепторов в органах-мишенях. Развитие инволютивно - атрофических процессов и, в том числе, склеротического лишая может происходить и при достойном уровне эндогенных эстрогенов. Патогенетические механизмы развития заболевания, вероятнее всего, связаны с дефицитом специфических рецепторов в ткани вульвы.

В рамках нашего исследования проведено исследование уровня эстроген- и прогестерон-рецепторов в ткани вульвы у 118 женщин постменопаузального периода, из которых 54 пациентки со склеротическим лишаем вульвы составили основную группу, 64 пациентки без патологии вульвы – контрольную группу.

Средний возраст обследуемых пациенток в основной группе составил  $64,9 \pm 0,2$  года, в контрольной –  $59,8 \pm 0,5$  года.

Длительность периода постменопаузы колебалась от 1 до 35 лет. Средняя продолжительность периода постменопаузы составила в основной группе  $13,2 \pm 0,6$  лет, в контрольной группе  $10,5 \pm 0,3$  лет.

Для исследования уровня эстроген- и прогестерон-рецепторов в тканях вульвы гистологический материал сразу же после ножевой биопсии фиксировали строго 24 часа в 10% нейтральном формалине, затем заливали в парафин. Материал для иммуногистохимического исследования отбирался после рутинного гистологического исследования. Иммуногистохимические ре-

Таблица 1

**Уровень эстроген-рецепторов (%) ткани вульвы в зависимости от продолжительности постменопаузы у пациенток контрольной группы**

| Продолжительность постменопаузы | Число пациенток | ER - | Уровень эстроген-рецепторов |       |        |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------------------|-------|--------|
|                                 |                 |      | ER +                        | ER ++ | ER +++ |
| Меньше 5 лет                    | 20              | 45,4 | 16,2                        | 2,2   | 36,2   |
| 5 – 15 лет                      | 26              | 24,1 | 40,2                        | 4,7   | 31,0   |
| Больше 15 лет                   | 18              | 25   | 33,3                        | 8,4   | 33,3   |
| Всего                           | 64              | 31,5 | 28,6                        | 6,4   | 33,5   |

акции для выявления рецепторов эстрогенов и прогестерона проводили на парафиновых срезах с моноклональными антителами Anti-human estrogen receptors и Anti-human progesterone receptors, клон 1Д 5, фирмы «Dakopatts».

Реакцию с рецепторами считали отрицательной (-), если она обнаруживалась в от 0% до 5-10% клеток, слабоположительной (+) – менее чем в  $\frac{1}{3}$  клеток (10-20%), умеренно выраженной (++) – более чем в  $\frac{1}{3}$ , но менее чем в  $\frac{2}{3}$  клеток (20-40%), и сильно выраженной (+++) - более чем в  $\frac{2}{3}$  клеток (50-100%).

Таблица 2

**Уровень эстроген-рецепторов (%) ткани вульвы у пациенток со склеротическим лишаем в зависимости от продолжительности постменопаузы**

| Продолжительность постменопаузы | Число пациенток | ER -  | Уровень эстроген-рецепторов |       |        |
|---------------------------------|-----------------|-------|-----------------------------|-------|--------|
|                                 |                 |       | ER +                        | ER ++ | ER +++ |
| Меньше 5 лет                    | 9               | 33,3  | 44,5                        | 11,1  | 11,1   |
| 5 – 15 лет                      | 25              | 56,0* | 32,0                        | 8,0   | 4,0*   |
| Больше 15 лет                   | 20              | 60,0* | 35,0                        | 5,0   | 0,0*   |
| Всего                           | 54              | 53,7* | 35,2                        | 7,4   | 3,7**  |

Примечание: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$  в сравнении с контрольной группой

Анализируя полученные данные, необходимо сразу отметить существенные различия уровня рецепторов в нормальной и дистрофически измененной ткани вульвы. К моменту формирования стойкой постменопаузы и далее на протяжении всего постменопаузального периода число наблюдений с высокой концентрацией эстроген-рецепторов в нормальной ткани вульвы (табл. 1) относительно стабильны (36,2%, 31,0%, 33,3% соответственно). Таким образом, у трети пациенток постменопаузального периода ткань вульвы сохраняет высокий уровень рецепторов вне зависимости от продолжительности постменопаузы.

Совершенно иная ситуация складывается у пациенток со склеротическим лишаем вульвы (табл. 2). Количество наблюдений с высоким уровнем рецепторов составляет всего 3,7%, в то время как в неизмененной ткани вульвы этот процент достоверно выше – 33,5% ( $P < 0,01$ ).

По мере увеличения продолжительности постменопаузы растет количество эстроген - негативных результатов при склеротическом лишае, составляя в общей сложности 53,7% от всех исследований.

Надо отметить, что количество наблюдений с умеренной концентрацией эстроген-рецепторов существенно не различается ( $P > 0,05$ ) при склеротическом лишае и в группе контроля (7,4% и 6,4% соответственно). В то же время при дистрофических процессах вульвы по мере удлинения постменопаузы число таких случаев снижается, а в нормальной ткани - увеличивается.

При увеличении длительности постменопаузального периода отмечено незначительное уменьшение числа наблюдений с высоким уровнем эстроген - рецепторов с 36, 2% (менопауза < 5 лет) до 33,3% (менопауза > 15 лет) в нормальной ткани, при склеротическом лишае: с 11,1% (менопауза < 5 лет) до полного их отсутствия при длительности постменопаузы более 15 лет.

Когда речь идет о вульве, как органе-мишени для эстрогенов, следует четко представлять те слои ткани вульвы, которые ответственны за реализацию гормонального эффекта, в клетках какого из слоев ткани вульвы сконцентрированы эстроген - рецепторы. Для ответа на эти вопросы мы изучили уровень эстроген - рецепторов в базальном слое, дерме, а также их возможное сочетание в различных слоях ткани вульвы.

Нами установлено, что основной пул рецепторов, как в нормальной ткани вульвы, так и в дистрофически измененной, сконцентрирован в базальном слое. Отметим тот факт, что как в нормальной ткани вульвы, так и при склеротическом лишае, с увеличением длительности постменопаузы появляются рецепторы в базальном слое и дерме, а также только в дерме. Так, в неизменной ткани вульвы обнаружена высокая концентрация эстроген - рецепторов в базальном слое и дерме в 3,4% наблюдений при менопаузе 5-15 лет и в 8,3% - при менопаузе более 15 лет. ER+++ в дерме обнаруживаются при менопаузе > 15 лет в 16, 7% случаев. При дистрофических процессах в ткани вульвы высокий уровень рецепторов в дерме не выявлен, но имеется умеренное количество эстроген - рецепторов в базальном слое и дерме при продолжительности постменопаузы до 5 лет в 11,1% и в 4% при длительности ее от 5 до 15 лет.

Низкие концентрации рецепторов эстрогенов в базальном слое и дерме и только в дерме обнаруживаются в разные сроки постменопаузы, но наибольший уровень их остается при постменопаузе более 15 лет: в нормальной ткани 5,6% и 16,7% соответственно, а в патологически измененной - 5% и 10% соответственно. Достоверные различия в локализации эстрогенных рецепторов в нормальной и дистрофически измененной ткани вульвы выявлены только в базальном слое эпидермиса при высоком уровне рецепторов. Для детальной интерпретации полученных данных необходимо проведение целенаправленных исследований.

Параллельно с изучением уровня эстроген - рецепторов в ткани вульвы у женщин постменопаузального периода со склеротическим лишаем и в контрольной группе, нами изучен уровень рецепторов прогестерона у данного контингента пациенток (табл. 3).

Проводя анализ полученных данных о состоянии рецепторов прогестерона в ткани вульвы, мы обнаружили, что у большинства пациенток как в основной группе (61%), так и в группе контроля (68,8%) прогестероновые ре-

Таблица 3

**Уровень прогестерон-рецепторов (%) ткани вульвы у пациенток со склеротическим лишаем в зависимости от продолжительности постменопаузы**

| Продолжительность постменопаузы | Число пациенток | ER - | Уровень эстроген-рецепторов |       |        |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------------------|-------|--------|
|                                 |                 |      | ER +                        | ER ++ | ER +++ |
| Меньше 5 лет                    | 9               | 55,6 | 11,1                        | 11,1  | 22,3   |
| 5 – 15 лет                      | 25              | 64,0 | 20,0                        | 8,0   | 8,0    |
| Больше 15 лет                   | 20              | 60,0 | 35,0                        | 5,0   | 0,0    |
| Всего                           | 54              | 61,0 | 24,0                        | 7,5   | 7,5    |

цепторы не обнаруживаются. Интересен тот факт, что при продолжительности постменопаузы менее 5 лет количество прогестерон – негативных наблюдений в контрольной группе (табл. 4) несколько выше (75%), чем при большей продолжительности периода постменопаузы.

Таблица 4

**Уровень прогестерон-рецепторов (%) ткани вульвы в зависимости от продолжительности постменопаузы у пациенток контрольной группы**

| Продолжительность постменопаузы | Число пациенток | ER - | Уровень эстроген-рецепторов |       |        |
|---------------------------------|-----------------|------|-----------------------------|-------|--------|
|                                 |                 |      | ER +                        | ER ++ | ER +++ |
| Меньше 5 лет                    | 20              | 75,0 | 10,0                        | 5,0   | 10,0   |
| 5 – 15 лет                      | 26              | 65,4 | 19,2                        | 7,7   | 7,7    |
| Больше 15 лет                   | 18              | 66,7 | 22,2                        | 5,6   | 5,6    |
| Всего                           | 64              | 68,8 | 17,2                        | 6,2   | 7,8    |

В основной группе пациенток число PR - случаев растет при увеличении длительности постменопаузы, с 55,6% (менопауза < 5 лет) до 60% (> 15 лет).

Низкий уровень прогестерон – рецепторов в основной группе пациенток обнаруживается при постменопаузе < 5 лет в 11,1% случаев, от 5 до 15 лет в 20%, а при длительности постменопаузы более 15 лет, – уже в 34% наблюдений. В группе контроля количество PR+ образцов ткани вульвы возрастает с 10% (менопауза менее 5 лет) до 22,2% - при постменопаузе более 15 лет. Что касается случаев, где уровень определяемых прогестероновых рецепторов умеренный и высокий, то при склеротическом лишае этот процент снижается по мере увеличения продолжительности периода постменопаузы: PR + + - с 11,1% до 5%, PR +++ - с 22,0% до 0%. В контрольной группе также отмечено уменьшение количества случаев с высоким и умеренным уровнем PR. Отметим, что процент наблюдений с выраженной положительной реакцией прогестерон – рецепторов при склеротическом лишае, у пациенток в ранней постменопаузе несколько выше, чем в группе контроля – 22,3%, против 10% соответственно, однако эти различия не достоверны, учитывая небольшое количество наблюдений в каждой подгруппе. Всего же процент случаев с высоким уровнем прогестерон – рецепторов при склеротическом лишае и в группе контроля достоверно не различается и составляет 7,5% и 7,8% соответственно.

Для того чтобы определить, в клетках какого из слоев вульвы сконцентрированы рецепторы прогестерона, нами детализирован уровень рецепторов в базальном слое и дерме, а также их возможное сочетание.

Как удалось установить в наших наблюдениях, небольшие уровни прогестерон – рецепторов определяются в базальном слое, в дерме, и в обоих слоях эпителия у женщин с постменопаузой более 5 лет. Общее количество PR+ в базальном слое у пациенток с дистрофией вульвы составило 14,8%, в дерме 5,6%, в базальном слое и дерме 5,6%. Что касается среднего и высокого уровня прогестерон – рецепторов, концентрации их определялись лишь в базальном слое на всем протяжении периода постменопаузы. Только в одном наблюдении (4%) высокий уровень PR был выявлен в дерме у пациентки с продолжительностью постменопаузы более 5 лет. Высокий уровень прогестерон-рецепторов в базальном слое был отмечен у 5,6% пациенток, средний уровень – у 7,4% пациенток.

В контрольной группе результаты достоверно не отличались от таковых при склеротическом лишае. Низкие концентрации рецепторов прогестерона определялись в различных слоях вульвы на протяжении всего периода постменопаузы и составили: в базальном слое 10,9%, в дерме – 4,7%, в базальном слое и дерме – 1,5%. Высокие и средние уровни рецепторов имелись только в базальном слое (PR++ в 6,3%, PR+++ в 6,3%). Так же как и при склеротическом лишае, в периоде от 5 до 15 лет постменопаузы у 1 пациентки (1,5%) определялся высокий уровень прогестерон – рецепторов. Несмотря на небольшое количество наблюдений, можно сделать вывод, что основной пул рецепторов прогестерона, как и эстроген – рецепторов, содержится в базальном слое ткани вульвы.

Таким образом, подводя итог результатам исследования рецепторного аппарата, при склеротическом лишае имеет место различная вариабельность уровня эстроген - и прогестерон - рецепторов в ткани вульвы. Имея относительно небольшое количество наблюдений с различными уровнями определяемых рецепторов, мы не можем делать выводы с высоким уровнем достоверности, однако необходимо отметить, что у больных с дистрофическими процессами вульвы преобладают наблюдения с эстроген – негативными (53,7%) и прогестерон – негативными (61%) результатами исследования рецепторов. Тогда как в нормальной ткани вульвы у женщин в постменопаузе процент эстроген – негативных результатов составляет лишь 31,5%, что достоверно ниже ( $P < 0,05$ ), чем при склеротическом лишае. Процент прогестерон – негативных наблюдений в группе контроля незначительно выше и составляет 68,8%. Количество случаев, где отмечен высокий уровень прогестерон – рецепторов, невелико и составляет 7,5% при склеротическом лишае и 7,8% в группе контроля. В то время как высокий уровень эстроген - рецепторов отмечен в нормальной ткани вульвы в 33,5% случаев, против 3,7% случаев при склеротическом лишае ( $P < 0,01$ ), и практически не изменяется на всем протяжении постменопаузы. Из всего сказанного можно сделать вывод, что в дистрофически измененной ткани вульвы резко снижается количество эстроген – рецепторов, в то время как уровень прогестерон – рецепторов не изменяет-

ся и остается одинаково низким в нормальной ткани и при склеротическом лишае вульвы. Полученные данные являются необходимыми для планирования и назначения гормональной терапии при данном заболевании.

### Литература

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. // Санкт-Петербург. 2000. - С. 133-138.
2. Жаров А.В. Особенности клинического течения и хирургическое лечение больных раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук.-Челябинск 1995г.
3. Кривец Н.А. Предрак и рак вульвы // Алма-Ата «Казахстан». 1983.
4. Прилепская В.Н. Влагалище и шейка матки в постменопаузе. Возможности заместительной гормонотерапии // Гормонозаместительная терапия: за и против» Тезисы 2-ого съезда
5. Всероссийской ассоциации акушеров-гинекологов. М.- 15 октября 1997. - С. 11.
6. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека под редакцией А.С. Басалык//М. Медицина. 1987.
7. Розен В.Б. Физиология гормональной рецепции. Л. 1986. - С. 5-33.
8. Сидоренко С.Ю. Эндокринные факторы в развитии лейкоплакии и крауроза вульвы. // Вопросы онкологии. 1990. том 36, № 10. С. 1210-1214.
9. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерий // Русский медицинский журнал. 2001. - Т. 9. - № 9..
10. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы // Кишинев: Штиинца, 1980.
11. Micheletti L., Borgno G. at all. Cellular atypia in vulvar dystrophies // J of Reproduct Med, June 1988, Vol 33, No 6; 539-41
12. Powell J.J., Woinarovska F. Lichen sclerosus//Lancet., 1999. - Vol. 22. - 1777-83

### RECEPTORS OF A VULVA TISSUE AT LICHEN SCLEROSIS

**L.A. ASHRAFYAN, N.V. HARCHENKO, N.A. BABAEVA,  
S.V. IVASHINA, L. Z. HUNOVA**

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, 117997,  
Profsovnaya st 86

In our investigation is research of a level an estrogen- and progesterone - receptors in a vulva at 54 patients of the basic group with lichen sclerosis, at 64 patients of control group without a pathology of a vulva. At third of patients in postmenopausal period the fabric of a vulva keeps a high level of receptors without dependence from duration of postmenopause. At patients with lichen sclerosis we deprive vulvas quantity of supervision with a high level of receptors makes only 3,7 %, while- in not changed vulvae tissue this percent authentically is higher - 33,5 %. In process of increase in duration postmenopausal period the quantity an estrogen - negative results grows at lichen sclerosis, making in total 53,7 % from all researches.

Key words: lichen sclerosis of a vulva, estrogen-receptors, progesteron-receptors, postmenopause