

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

# ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых Республики Беларусь  
для специальностей переподготовки руководящих работников  
и специалистов, имеющих высшее образование, 9-09-0911-27 «Онкология»,  
9-09-0911-28 «Онкохирургия», 9-09-0911-40 «Радиология»,  
для образовательной программы повышения квалификации  
по профилю образования «Здравоохранение и социальная защита»,  
направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2026

УДК 618.15/.16-006(075.9)

ББК 56.694.71я78

П71

Авторы: канд. мед. наук, доц. С. Е. Шелкович; д-р мед. наук, доц. О. П. Мартылевич; д-р мед. наук, проф. Т. М. Литвинова; канд. мед. наук, доц. Е. Ю. Демидчик

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., начальник образовательного отдела Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова И. А. Косенко; каф. акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета

**Предраковые** заболевания вульвы и влагалища : учебно-методическое пособие / С. Е. Шелкович, О. П. Мартылевич, Т. М. Литвинова, Е. Ю. Демидчик. – Минск : БГМУ, 2026. – 52 с.

ISBN 978-985-21-2186-6.

Изложены основные вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, принципов лечения и методов профилактики предраковых заболеваний вульвы и влагалища.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Онкология», «Онкохирургия», «Радиология», для повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-онкохирургов, врачей-радиологов, врачей — акушеров-гинекологов.

УДК 618.15/.16-006(075.9)

ББК 56.694.71я78

---

Учебное издание

**Шелкович** Светлана Евгеньевна  
**Мартылевич** Ольга Павловна  
**Литвинова** Татьяна Михайловна  
**Демидчик** Евгений Юрьевич

## **ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Жуковец

Редактор Н. В. Оношко

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 04.03.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес». Ризография. Гарнитура «Times». Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 2,82. Тираж 45 экз. Заказ 135.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-2186-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2026

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВПЧ — вирус папилломы человека  
САЛВ — склероатрофический лишай вульвы  
ТКС — топические кортикостероиды  
ФДТ — фотодинамическая терапия  
ФС — фотосенсибилизатор  
CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия  
dVIN — дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия  
HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокого риска  
ISSVD — Международное общество по изучению патологии вульвы и влагалища  
LSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкого риска  
SIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение  
VaIN — вагинальная интраэпителиальная неоплазия  
VHSIL — вульварное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокого риска  
VIN — вульварная интраэпителиальная неоплазия

## ВВЕДЕНИЕ

Органы женской репродуктивной системы, расположенные снаружи, называют вульвой. *Вульва* — это анатомическая область, включающая в себя лобок, большие и малые половые губы, клитор, преддверие влагалища и его железы, девственную плеву, а также наружное отверстие мочеиспускательного канала (уретры).

*Влагалище* — часть женской репродуктивной системы, вход в которую расположен в углублении между малыми половыми губами. Влагалище — мышечно-эластичное трубчатое образование. Своим верхним концом оно охватывает часть шейки матки, выделяя ее влагалищную порцию и образуя вокруг этой области так называемый свод влагалища. Нижним концом стенки влагалища открываются в преддверие. Слизистая оболочка влагалища выстлана многослойным плоским эпителием, который образует многочисленные поперечные складки.

За последнее десятилетие наблюдается тенденции роста заболеваемости редкими и малораспространенными формами ВПЧ-ассоциированного рака вульвы. Причин для развития данной ситуации несколько. Рак

вульвы часто развивается на фоне длительно существующих предшествующих дистрофических заболеваний вульвы (САЛВ, плоскоклеточная гиперплазия вульвы). Предраковые заболевания вульвы (vulvar intraepithelial neoplasia — VIN) часто развиваются вместе с предраковыми заболеваниями шейки матки (CIN) и влагалища (VaIN), которые протекают бессимптомно, и их сложно диагностировать на ранних стадиях заболевания. Также отмечается рост заболеваемости предраком вульвы, особенно у молодых женщин репродуктивного возраста. VIN представляет собой поражение многослойного плоского эпителия вульвы без разрушения базальной мембраны, характеризующееся расстройством созревания клеток, потерей ими полярности ядер, наличием на различных уровнях патологических митозов.

Проблема профилактики и лечения рака вульвы и влагалища относится к одному из трудных разделов онкогинекологии. До настоящего времени не разработана концепция патогенеза данного заболевания, можно найти много спорных моментов в трактовке фоновых и предраковых состояний. Опухоль вульвы чаще всего развивается на фоне дистрофических процессов, и если раньше эта патология считалась прерогативой женщин климактерического и постменопаузального периода, то в настоящее время она все чаще диагностируется в репродуктивном возрасте. Возможность предотвратить развитие опухоли и попытаться излечить фоновые процессы заставляет онкологов активно разрабатывать вопросы диагностики и лечения предопухолевых заболеваний вульвы.

Особую группу в структуре гинекологической патологии занимают неопухолевые поражения вульвы, именовавшиеся ранее хроническими дистрофическими заболеваниями. Долгое время их относили к предраковым процессам, в настоящее время эти поражения считаются доброкачественными. Однако следует учитывать, что риск их малигнизации колеблется от 10 до 35 %. Ранее подобные изменения классифицировали как «крауроз» и «лейкоплакия», позже их выделили в группу «вульварная дистрофия», нозологическими формами которой являются склероатрофический лишай (lichen sclerosus) и плоскоклеточная гиперплазия (squamous cell hyperplasia).

Истинными предраковыми патологиями области вульвы и влагалища считают интраэпителиальные неоплазии. Гистологическая природа этих изменений имеет плоскоклеточное, железистое или пигментное происхождение. Самой часто встречающейся формой является плоскоклеточная — до 75 %, редкими вариантами считаются меланома, экстрамаммарная болезнь Педжета, карцинома бартолиновой железы и саркома вульвы. Несмотря на визуальную доступность наружных половых органов, данные диагнозы выставляют крайне редко. Вероятно, это свидетельствует о недостаточно эффективно выстроенной диагностической тактике. Важный аспект

при лечении таких пациенток — сохранение качества жизни, так как состояние наружных половых органов женщины вместе с ухудшением самочувствия вызывает значительный психологический дискомфорт, а в некоторых случаях приводит к тяжелым нарушениям нервно-психической сферы женщины и социальной дезадаптации.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

САЛВ — один из медленно развивающихся хронических воспалительных дерматозов с выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек, наиболее часто поражающих вульву и приводящих к ее деформации и последующим функциональным нарушениям. Это заболевание вульвы неизвестной этиологии с периодами обострений и ремиссий. Встречается в препубертатном, пери- и постменопаузальном возрасте. Распространенность у женщин в среднем составляет 1,7 %, а в детском возрасте — около 0,1 % из числа обследованных; при этом распространенность САЛВ колеблется в пределах от 1 : 30 до 1 : 1000 у женщин, 1 : 900 у девочек. Выделяют два пика заболеваемости САЛВ: девочки до периода полового созревания и женщины в постменопаузальном периоде. Средний возраст дебюта заболевания у девочек — 5,4 года, а у женщин — 55,1 года. Частота склероатрофического лишая составляет 14,6 на 100 000 женщин ежегодно.

Вульварный кондиломатоз, LSIL обычно связаны с ВПЧ-инфекцией низкого риска (в 90 % случаев ВПЧ 6-го и 11-го типов). Распространенность составляет около 107–229 случаев на 100 000 женщин, и, как правило, они не прогрессируют в инвазивный рак. За последние десятилетия встречаемость вульварных дисплазий резко возросла. Вместе в этом постепенно снижается средний возраст пациенток при установлении диагноза. С 1992 по 2005 г. заболеваемость VIN обычного типа почти удвоилась — с 1,2 до 2,1 на 100 000, в то время как заболеваемость инвазивным раком вульвы оставалась стабильной. Пик заболеваемости приходится на пациенток в возрасте от 40 до 44 лет и старше 55.

Предшественники рака вульвы известны как VIN, которая может быть как ассоциированной с ВПЧ (вульварное HSIL), так и независимой от него (dVIN).

VHSIL наблюдаются с частотой 3,8 на 100 000 женщин в год и имеют риск трансформации в инвазивную карциному. Причем период времени между диагностикой VIN обычного типа и плоскоклеточного рака вульвы значительно сокращается с увеличением возраста, то есть составляет 4–5 лет для возрастной группы 15—29 лет и 2 года для возрастной группы старше

75 лет. Риск прогрессии интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака у женщин репродуктивного возраста составляет 6–7 %. Сочетание VIN3 и инвазивного плоскоклеточного рака наблюдается у 2–18 % пациентов. Рак вульвы, ассоциированный с ВПЧ-инфекцией, чаще встречается у женщин моложе 56 лет (75 %), чем у пациенток 56 лет и старше (40 %). Сочетание VIN и CIN наблюдается в 35–60 % случаев. Средний возраст развития VIN составляет от 30 до 40 лет.

В то же время dVIN составляет менее 10 % всех SIL вульвы с частотой выявляемости 0,13 на 100 000 женщин в год и имеет больший потенциал к злокачественной трансформации, чем VHSIL (50,8 % у пожилых женщин с dVIN против 5,7 % при VHSIL у молодых пациенток). Обычно dVIN является вторичной, возникает на фоне хронических дерматозов вульвы, в частности на фоне САЛВ и, возможно, плоского лишая.

Важно также отметить, что у женщин с диагнозом VHSIL риск возникновения плоскоклеточного рака анального канала увеличивается в 42 раза. Средний временной интервал между VIN и возникновением рака анального канала составляет 8,9 года.

Среди пациенток женского пола более 80 % случаев экстрамаммарной болезни Педжета локализуются на вульве, в Европе заболеваемость оценивается примерно в 0,6 на 100 000 человек в год. Из всех случаев первичной болезни Педжета вульвы с инвазивной аденокарциномой регистрируется 16–19 % случаев.

Меланома вульвы составляет от 6 до 10 % злокачественных новообразований данной области и лишь около 3 % от всех меланом. Меланома *in situ* встречается реже, чем меланома вульвы, средний возраст на момент постановки диагноза — 63 года и 66 лет соответственно.

VaIN является редким заболеванием, которое трудно диагностируется и лечится, обладает высокой тенденцией к прогрессированию в инвазивный рак. Патология составляет всего 0,4 % от общего числа предраковых поражений нижних отделов женского полового тракта. Частота встречаемости составляет 0,2–2 случая на 100 000 женского населения. Частота прогрессирования VaIN в инвазивный плоскоклеточный рак колеблется от 2 до 7 %.

## КЛАССИФИКАЦИИ

Для обозначения заболеваний вульвы используют различные термины, которые по-разному истолковываются клиницистами и патоморфологами. Аббревиатура VIN была введена в начале 80-х гг. прошлого века, а классификация VIN принята в 1986 г. ISSVD и включает VIN трех категорий в зави-

симости от толщины эпителия с клеточной атипией, болезнь Педжета и меланому вульвы *in situ*. В основе классификации лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов:

*1. Доброкачественные поражения вульвы:*

- 1) САЛВ;
- 2) плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия);
- 3) красный плоский лишай;
- 4) другие дерматозы.

*2. VIN:*

1) плоскоклеточная:

- VIN1 — соответствует легкой дисплазии вульвы;
- VIN2 — соответствует умеренно выраженной дисплазии вульвы;
- VIN3 — соответствует тяжелой дисплазии и карциноме *in situ*.

2) неплоскоклеточная:

- болезнь Педжета;
- меланома *in situ*.

*3. Инвазивный рак.*

САЛВ и плоскоклеточная гиперплазия могут сочетаться друг с другом, тогда это сочетание будет классифицироваться как смешанная дистрофия. Сочетание плоскоклеточной гиперплазии и VIN будет классифицироваться как гиперпластическая дистрофия с атипией. Такое сочетание зачастую диагностируется как просто дисплазия разной степени выраженности (VIN).

В 2004 г. классификация ISSVD была пересмотрена. В новой редакции диагностическая категория VIN1 была упразднена, а гистологические изменения, ранее включенные в термин VIN1, описаны как кондилома и/или эффекты ВПЧ-инфекции. Термин VIN был зарезервирован только для поражений, ранее классифицированных как VIN2, VIN3 и dVIN.

В соответствии с обновленной классификацией выделяют три типа поражений:

- плоские кондиломы вследствие ВПЧ-инфекции;
- VIN обычного типа;
- dVIN.

Обычный является наиболее распространенным типом VIN и связан с наличием ВПЧ, встречается преимущественно у молодых женщин. VIN обычного типа подразделяют на три группы: кондиломатозная, базалоидная и смешанная. Реже встречается dVIN (2–10 % всех зарегистрированных VIN), который не связан с ВПЧ и наблюдается у пожилых женщин с сопутствующими хроническими дерматозами длительного течения.

Начиная с 2015 г., терминология ISSVD содержит термины «LSIL» и «HSIL», слово «неоплазия» заменено на «поражение», а также указано,

что LSIL является проявлением продуктивной ВПЧ-инфекции, плоской кондиломы или эффекта воздействия ВПЧ. Третьей категорией, как и в предыдущих терминологиях ISSVD, является «dVIN». Эволюция терминологии представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Эволюция терминологии ISSVD**

<b>Е. G. Friedrich (1976)</b>	<b>Е. J. Wilkinson и соавторы (1986)</b>	<b>М. Sideri и соавторы (2004)</b>	<b>Ж. Bornstein и соавторы (2015)</b>
Атипия вульвы	–	Плоская кондилома или поражение ВПЧ	–
– без дистрофии	VIN1		LSIL
– с дистрофией	VIN2	VIN обычного типа: – кондиломатозный; – базалоидный; – смешанный	HSIL
Плоскоклеточная карцинома	VIN3		HSIL
–	dVIN		dVIN

За последние годы также изменились гистологическая классификация и номенклатура, так как появились обновленные сведения о патогенезе и связи данного заболевания с ВПЧ-инфекцией.

Первоначально меланома *in situ* была включена в классификацию ISSVD 1986 г. как неплоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия. В соответствии с системой стадирования меланомы Американского объединенного комитета по онкологическим заболеваниям (AJCC) меланома кожи подразделяется на стадии. Эта же система стадирования была утверждена для меланомы и меланомы *in situ* вульвы.

Еще одна классификация, разделяющая ВПЧ-ассоциированные плоскоклеточные поражения всего нижнего аногенитального тракта, была представлена в 2012 г. (Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization — The LAST Project), и в ней используется двухуровневая терминология — низкая (LSIL) и высокая (HSIL) степень SIL, а также других половых органов. Основным ограничением данной классификации является отсутствие в ней dVIN, несмотря на ее более злокачественный потенциал.

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (2018) для статистических данных по заболеваемости и смертности по-прежнему используется термин «карцинома *in situ*» вульвы как для плоскоклеточных, так и для неплоскоклеточных преинвазивных поражений (болезнь Педжета), где лишь подозрение на рак может привести к ненужному радикальному удалению каждого интраэпителиального неопластического поражения.

ВОЗ в 2014 г. использовала термины «LSIL», «HSIL», а также «dVIN». В то же время классификация опухолей ВОЗ 2020 г. делит поражения вуль-

вы на «связанные с ВПЧ SIL» и «ВПЧ-независимые SIL». Наряду с dVIN, дифференцированное экзофитное интраэпителиальное поражение вульвы и акантоз вульвы с измененной дифференцировкой были описаны как подтипы ВПЧ-независимой VIN.

Классификация опухолей ВОЗ 2014 г. определяет болезнь Педжета вульвы как интраэпителиальное новообразование эпителиального происхождения. Оно проявляется апокринными или эккринными железистыми признаками и отличается характерными крупными клетками с выступающей цитоплазмой, называемыми клетками Педжета. Это определение было повторено в классификации опухолей ВОЗ в 2020 г., в которой болезнь Педжета вульвы рассматривается как аденокарцинома *in situ* кожи вульвы с инвазивной аденокарциномой или без нее. Вторичное поражение кожи вульвы карциномой прямой кишки, мочевого пузыря или шейки матки определяется как вторичная болезнь Педжета.

Терминология предраковых поражений влагалища, принятая ВОЗ в 2020 г., аналогична терминологии, применяемой для других органов женского полового тракта. SIL является номенклатурой, которая отличается синонимическим применением трехуровневой системы интраэпителиальных неоплазий: LSIL включает инфекцию ВПЧ и VaIN1, а HSIL — VaIN2 и VaIN3.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез как фоновых, так и предраковых заболеваний вульвы и влагалища по настоящий день остается не до конца изученным, что связано с полиэтиологическим характером их возникновения. Существует множество теорий развития данных патологий, но в последние годы наибольшее внимание в литературе привлекает нейрогенно-эндокринная. В научных работах разных авторов представлены данные, доказывающие роль сдвигов нейроэндокринных и обменных процессов в организме женщин, которые приводят к изменениям иннервации гипоталамических центров и последующим трофическим нарушениям в области наружных половых органов. Также имеются свидетельства о нарушениях в гипофизарно-надпочечниковой системе, проявляющихся повышением в крови у пациенток кортизола и снижением адренокортикотропного гормона и эстрогенов. Некоторые авторы выдвигают гипотезы о возможной связи данных патологий с блоком фермента, превращающего тестостерон в дигидротестостерон, и снижением активности 5- $\alpha$ -редуктазы. Два предраковых поражения — HSIL и dVIN — могут привести к плоскоклеточному раку вульвы. Эти состояния являются совершенно разными в отношении этиологии, онкопотенциала и лечения. Наиболее агрессивными факторами риска развития VIN являются курение

и иммунодефицитные состояния. Курение повышает риск развития VIN и инвазивного рака вульвы. Еще одной причиной возникновения заболеваний наружных половых органов у женщин является инфицирование или хроническое носительство ВПЧ, в основном 16-го и 18-го типов, которые вызывают снижение активности клеточного звена иммунитета. С. Orlandi и S. Costa еще в 1989 г. показали, что у 62 % больных раком вульвы имеется анамнестическая связь с вирусной патологией половых органов. Выявленная частота поражения ВПЧ 16-го и 18-го типов при VIN3 и раке вульвы колеблется в зависимости от применяемой тест-системы от 50 до 70 % случаев. В работах Park и соавторов пациентки с предраковыми заболеваниями вульвы, у которых был выявлен ВПЧ, были моложе, чем пациентки, у которых ВПЧ не определялся (49 и 60 лет соответственно). Многочисленные исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологии) в 15–28 % случаев в последующем может развиваться интраэпителиальная карцинома, а у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ неоплазия развивается лишь в 1–3 % наблюдений. При морфологическом исследовании у ВПЧ-положительных пациенток чаще присутствовал койлоцитоз на фоне атипических клеток (94 %). Наличие койлоцитов, появляющихся в результате воздействия ВПЧ, рассматривается в настоящее время в качестве общепризнанного маркера ВПЧ-инфекции как при цитологической, так и при гистологической идентификации этой патологии. Временные рамки канцерогенного действия на фоне вирусного поражения на данный момент достоверно не определены.

За последние 20 лет выдвинуто много теорий развития дистрофических заболеваний и рака вульвы. Одни из них носят характер априорных рассуждений, другие не имеют веских аргументаций, третьи не могут объяснить всю картину развития опухоли, а только часть ее. Таким образом, единой этиологической теории развития опухоли пока не существует.

Целесообразно охарактеризовать основные фоновые процессы, влияющие на течение опухолевой патологии.

### СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН

Впервые описание крауроза привел в 1885 г. чешский гинеколог Август Брейски (August Breisky). Этиологию довольно долгое время связывали с инволютивными процессами наружных женских половых органов, но последующее наблюдение и выявление данной патологии в препубертатном, пубертатном и репродуктивном возрасте развеяло эту теорию. Единой классификации заболевания нет. Выделяют следующие формы САЛВ:

– *папулезная* — характеризуется наличием отдельных плоских папул, оставляющих после себя белесоватые участки поверхностной атрофии, субъективные ощущения обычно выражены слабо;

– *эритематозно-отечная* — сопровождается наличием участков атрофии кожи белесоватого цвета на фоне выраженной гиперемии и отека;

– *витилигинозная* — проявляется очагами поверхностной атрофии и депигментации, трещинами слизистой оболочки, часто ошибочно расценивается как лейкоплакия или витилиго, также протекает без субъективных ощущений;

– *атрофическая* — определяется наличием четко отграниченной атрофии слизистой оболочки по типу «папиросной бумаги» с радиальной складчатостью тканей, протекает либо без субъективных ощущений, либо с жалобами на сухость и дискомфорт;

– *буллезная* — характеризуется упорным течением с возникновением субэпидермальных пузырей с серозным и/или геморрагическим содержимым на фоне атрофии и гиперемии слизистой оболочки, появляются жалобы на жжение, зуд;

– *эрозивно-язвенная* — отличается спонтанным образованием кровоточащих болезненных эрозий или язвенных дефектов на фоне гиперемии и атрофии слизистой оболочки без предшествующего образования пузырей.

САЛВ поражает наружные половые органы частично или полностью; нередко патологические изменения окружают преддверие влагалища и захватывают клитор, малые половые губы, внутреннюю поверхность больших половых губ и кожу вокруг ануса в форме «восьмерки» (рис. 1).

Этиология САЛВ остается невыясненной. Поражение вульвы и перианальной зоны зачастую появляется без определенных причин. Развитие заболевания обусловлено множеством составляющих — наследственных, относящихся к клеточному иммунитету, аутоиммунных, гормональных, инфекционных, местных. Роль гормональных факторов подтверждается тем, что заболевание чаще начинается на фоне дефицита эстрогенов в детстве и постменопаузе, а также расстройства метаболизма андрогенов. При этом было доказано, что андрогеночувствительные фибробласты в коже вульвы ответственны за склероз. Во время менархе происходит повышенный метаболизм тестостерона в коже половых органов, что может быть причиной развития САЛВ у детей. Согласно данным современных исследований, прослеживается довольно четкая связь между САЛВ и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, такими как очаговая алопеция, тиреоидит, витилиго, ревматоидный артрит, билиарный цирроз печени, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, системная красная волчанка, рассеянный склероз и локализованная склеродермия. Кроме того, развитие САЛВ связывают с присутствием патогенных микроорганизмов, в частности спирохет *Borrelia burgdorferi*, инфекций, передаваемых половым путем, ВПЧ, вирусов простого герпеса I и II типов, Эпштейна–Барр, а также цитомегаловируса.



*Рис. 1.* Склероатрофический лихен

Кожа состоит из трех слоев: поверхностного эпидермиса, среднего слоя, представленного дермой, и подкожно-жировой клетчатки. Первые изменения происходят в поверхностном слое под воздействием факторов воспаления. Эпидермис постепенно истончается, кожа теряет пигмент, ее легко повредить. Затем изменения затрагивают дерму, в которой расположены кровеносные сосуды. В результате нарушается питание кожи. Коллаген, обеспечивающий прочность кожи, также разрушается. Кожа становится очень хрупкой. В настоящее время в патогенезе САЛВ большое внимание отводится дисфункции белка внеклеточного матрикса 1, который локализуется на границе дермы и эпидермиса. Поскольку данный белок действует как «биологический клей», который отвечает за структурную организацию и целостность кожи человека, то любое нарушение в его синтезе приводит к патологическим изменениям. Запускающиеся сосудистые, аутоиммунные и обменные нарушения приводят к нарушению метаболизма в соединительной ткани, что обуславливает гиперпродукцию коллагена I, III, IV и VII типов, а также фибробластов, которые откладываются в коже и подлежащих тканях. Однако при САЛВ может наблюдаться и нарушение процессов деградации коллагена за счет недостаточного синтеза фермента деструкции коллагена — интерстициальной коллагеназы.

При исследовании биоптата: эпидермис нормальный, сосочковый слой сглажен, поверхностные слои кожи отечны, наблюдается гиалинизация, в глубоких слоях кожи, как и при гиперпластической дистрофии, присутствует хроническое воспаление. Отмечается отсутствие подкожной жировой клетчатки.

Злокачественная трансформация наблюдается редко. Такой процесс возможен при особой форме САЛВ (так называемая гиперпластическая форма), при которой гистологически выявляется гиперкератоз без атипии или с атипией клеток. Отличительных клинических признаков эта форма не имеет. Малигнизация наблюдается у 4–8 % пациентов.

### Плоскоклеточная гиперплазия

Плоскоклеточная гиперплазия, ранее известная как «лейкоплакия» или «гиперпластическая дистрофия», представляет собой неспецифическую гиперплазию эпителия, возникающую в эпидермисе в виде неадекватной пролиферативной реакции эпителия вульвы на широкий круг раздражающих факторов. Может наблюдаться в любом возрасте, но чаще в пре- и постменопаузе. Как правило, поражения локализуются в области больших половых губ, преддверия входа во влагалище, клитора и складки между большими и малыми половыми губами. Патологические очаги могут быть одиночными или множественными (рис. 2).



Рис. 2. Плоскоклеточная гиперплазия вульвы

Микроскопически в дерме имеет место наличие хронического воспалительного клеточного инфильтрата, удлинение и уплощение эпидермальных сосочков, а также признаки акантоза и гиперкератоза; нередко отмечается паракератоз. Вероятность малигнизации плоскоклеточной гиперплазии составляет от 5 до 35 %.

### СМЕШАННАЯ ДИСТРОФИЯ

Смешанная дистрофия — это сочетание плоскоклеточной гиперплазии с САЛВ. При смешанной дистрофии риск развития клеточной атипии и прогрессирования ее в инвазивную карциному повышается (рис. 3).



Рис. 3. Смешанная дистрофия вульвы

### ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ВУЛЬВАРНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Интраэпителиальная неоплазия — это аномальные изменения в эпителиальном слое вульвы или влагалища, не проникающие в базальную мембрану. При микроскопическом исследовании выявляются фигуры митоза и ядерный полиморфизм с потерей нормальной дифференциации эпителиального пласта. VIN обычного типа гистологически характеризуется патологическим ростом эпителия, в котором отмечаются отсутствие или нарушение созревания клеток, анеуплоидия и патологические фигуры митоза. Образование, которое состоит из однородных недифференцированных базалоидных клеток, относится к базалоидной VIN. О бородавчатой VIN говорят, если очаг образован высокоплеоморфной популяцией клеток, в которой определяются отдельные ороговевшие или многоядерные клетки с выраженным гиперкератозом на поверхности. В большинстве случаев эти два вида VIN существуют одновременно. С клинической точки зрения дифференцировать их необязательно, поскольку оба они обусловлены высокоонкогенными ВПЧ 16-го и 18-го типов, реже — другими типами ВПЧ с онкогенным риском (33, 35, 51, 52 и 68-й тип).

За последнее время были получены данные, свидетельствующие о сходстве механизмов развития предраковых состояний вульвы, влагалища и шейки матки. Поэтому ISSVD и Международным обществом по гинекологи-

ческой патологии (ISGP) с 1986 г. дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN), а влагалища как вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VaIN) по аналогии с CIN. Она подразделяется на три гистологических типа, по степени тяжести.

VIN/VaIN1 соответствует легкой степени дисплазии, характеризуется умеренной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия (не более  $\frac{1}{3}$  всего эпителиального пласта). Морфологические особенности — полиморфизм клеток нижней трети эпителиального пласта (базальный и парабазальный слои), акантоз, выраженный зернистый слой с пара- и гиперкератозом. В поверхностных слоях эпителия — койлоцитоз и другие признаки ВПЧ.

VIN/VaIN2 соответствует умеренной степени дисплазии. Патологические изменения распространяются до  $\frac{2}{3}$  многослойного плоского эпителия. Морфологические особенности — изредка уже могут встречаться патологические митозы. Характерен акантоз, выраженный зернистый слой с пара- и гиперкератозом.

VIN/VaIN3 — тяжелая дисплазия и рак *in situ*. Поражения захватывают более  $\frac{2}{3}$  или весь эпителиальный пласт, выявляется ядерно-клеточный атипизм (рис. 4).

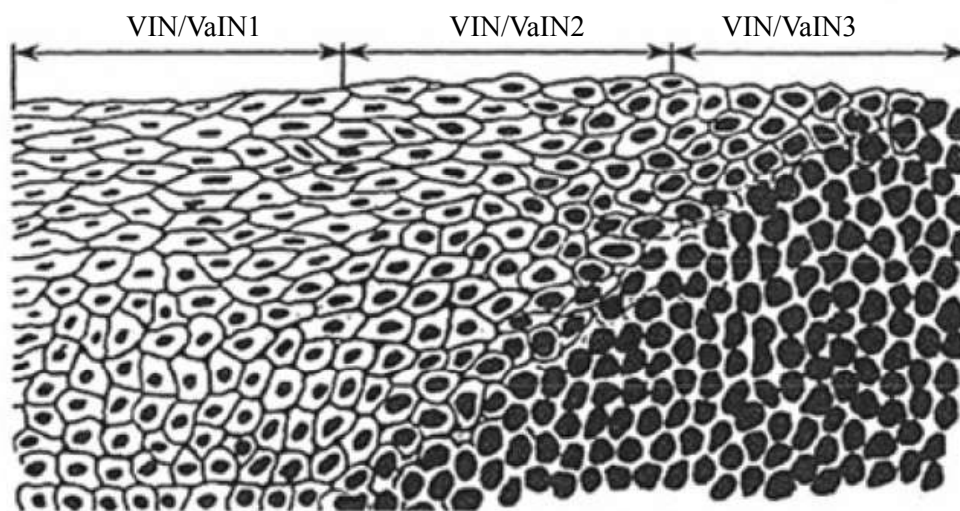


Рис. 4. Гистологические критерии различной степени тяжести VIN/VaIN

VIN ранее считалась патологией женщин старше 40 лет, однако все чаще в последние годы она диагностируется и у более молодого контингента (25–40 лет). Одной из причин формирования дисплазии многослойного плоского эпителия вульвы является длительная персистенция ВПЧ. Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16-го и 18-го типов в тканях вульвы и наличием VIN у молодых женщин. Причем сочетание VIN и CIN

наблюдается в 35–60 % случае. Риск прогрессии интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака у женщин репродуктивного возраста оценивается примерно в 7 %. Сочетание VIN3 и инвазивного плоскоклеточного рака наблюдается у 2–18 % пациентов. Частота прогрессирования VIN возрастает у женщин старше 45 лет и у пациенток с иммунодефицитом, при этом возраст играет роль фактора риска развития опухоли.

Преинвазивный рак (интраэпителиальный рак, carcinoma in situ) характеризуется ядерно-клеточной атипией клеток эпителия кожи и слизистой оболочки вульвы по всей толще при отсутствии инвазии через базальную мембрану в строму.

Обобщая сказанное выше, можно отметить, что этиология и патогенез фоновых и предраковых заболеваний вульвы и влагалища чрезмерно сложны и по-прежнему продолжают активно изучаться.

Факторами риска развития заболеваний вульвы и влагалища являются:

- постменопаузальный возраст;
- позднее менархе, ранняя менопауза;
- хроническое ВПЧ-инфицирование или носительство;
- хронические воспалительные процессы половых органов;
- меланома или атипичные невусы на коже любой локализации;
- гипоестрогемия;
- сахарный диабет, ожирение;
- частая смена половых партнеров;
- несоблюдение личной гигиены;
- отягощенная наследственность по онкогинекологическим заболеваниям.

К рискам возникновения дисплазии вульвы у молодых пациенток относится инфицирование ВПЧ 16, 33, 18-го типов, курение, иммунодефицитные состояния или длительное применение оральных контрацептивов. К иммуносупрессивным пациентам относят ВИЧ-инфицированных женщин, реципиентов органов, а также женщин, проходящих иммуносупрессивную терапию по поводу ревматологических или аутоиммунных заболеваний. Иммуносупрессия является фактором риска развития преинвазивных поражений, связанных с ВПЧ, и инвазивного рака. ВПЧ и ВИЧ имеют тесные иммунные взаимодействия, последний способствует инфицированию ВПЧ. Кроме того, дефекты иммунной системы, такие как потеря CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, могут приводить к нарушению элиминации или реактивации латентных инфекций ВПЧ. ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокие показатели заболеваемости VIN в более молодом возрасте и часто первично-множественные и многоочаговые поражения (рис. 5).



Рис. 5. VIN3 на фоне кондилломатоза промежности у ВИЧ-инфицированной пациентки

У ВИЧ-положительных женщин частота рецидивов и прогрессирования намного выше, а безрецидивный период короче, чем у ВИЧ-отрицательных пациенток, при этом более низкое количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов связано с более коротким временем до рецидива. Высокоактивная антиретровирусная терапия может снизить заболеваемость кондиломами и LSIL, но не влияет на заболеваемость VHSIL.

Иммуносупрессивные препараты для реципиентов почечного трансплантата могут увеличить риск канцерогенеза ВПЧ. Реципиенты подвержены более высокому риску VHSIL, VaIN, HSIL и анального рака.

В старшей группе пациенток, где средний возраст составляет 67 лет, процесс ассоциирован с хроническими дерматозами, такими как САЛВ (lichen sclerosus). ВПЧ-независимый метаболический путь менее изучен, и, хотя примерно 80 % карцином вульвы в Европе ВПЧ-негативны, менее 10 % преинвазивных поражений вульвы имеют дифференцированную VIN. ВПЧ-негативный плоскоклеточный рак вульвы и dVIN возникают преимущественно на фоне склероатрофического или плоского лишая, а также хронических воспалительных лимфоцит-опосредованных кожных заболеваний. Воспаление является движущей силой прогрессирования, поскольку хроническая воспалительная среда при склероатрофическом и плоском лишае является основным фактором, способствующим окислительному повреждению и местной иммунной дисрегуляции. Нарушения вульвовагинального микробиома также являются триггером воспалительной реакции, изменяющим баланс комменсальных микробов инфицированного организма.

Болезнь Педжета вульвы представляет собой аденокарциному кожи вульвы *in situ*, которая может привести к инвазивной аденокарциноме, возникает из интраэпидермальных плюрипотентных стволовых клеток в волосяном фолликуле или в придаточных структурах.

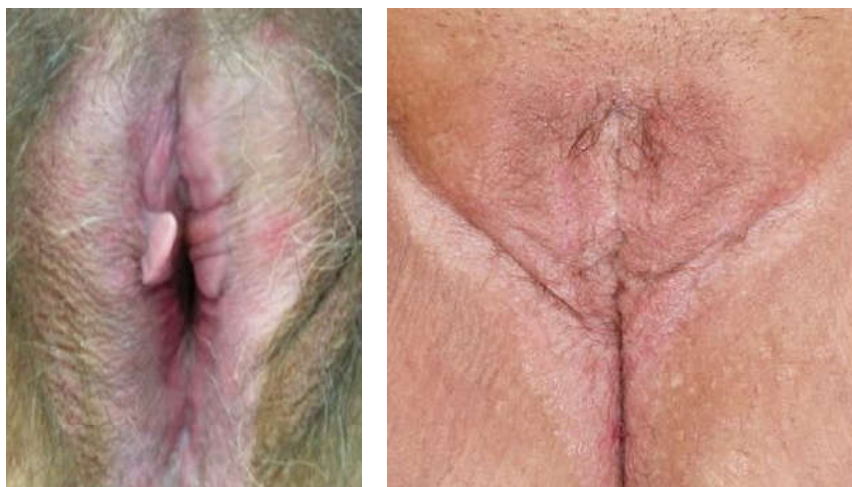
Меланомы кожи и слизистых вульвы развиваются из меланоцитов. Меланома *in situ* состоит из злокачественных меланоцитов, которые распространяются вдоль эпидермиса, но не проникают в сосочковый слой дермы. Меланомы вульвы могут развиваться *de novo* или из существовавших ранее доброкачественных или атипичных пигментных поражений. Этиология и патогенез во многом неизвестны. Ультрафиолетовое излучение как причина возникновения меланомы маловероятно, поскольку большинство опухолей возникает на поверхностях, не подвергающихся воздействию солнца.

Подавляющее большинство новообразований влагалища представлено плоскоклеточным ВПЧ-ассоциированным раком, который развивается через фазу VaIN. Очень небольшой процент инвазивных плоскоклеточных карцином шейки матки и влагалища может развиваться независимо от инфекции ВПЧ. Предрак/рак влагалища также встречается у пациенток, перенесших в анамнезе лучевую терапию органов малого таза по поводу других злокачественных новообразований гениталий, таких как рак шейки матки или рак эндометрия. Механизм ВПЧ-независимого канцерогенеза поражений влагалища неизвестен. Аденоз влагалища может быть причиной редких форм вагинальной аденомы и аденокарциномы.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина при САЛВ, плоскоклеточной гиперплазии, VIN и VaIN варьирует. Малосимптомное течение, а в некоторых случаях и полное отсутствие каких-либо проявлений значительно затрудняет диагностику этих патологий на ранних этапах развития, что приводит к увеличению процента тяжелого течения, рецидивирования и их малигнизации. Иногда САЛВ может протекать бессимптомно. Классические симптомы: выраженный зуд, болезненность и жжение в области наружных половых органов из-за изменений в нервных рецепторах вульвы и дисфункциональных нарушений в системе ацетилхолин – холинэстераза, истончение кожи промежности за счет исчезновения подкожно-жировой клетчатки, обеднение волосяного покрова, дизурические явления, диспареуния (болевые ощущения при половой жизни), ощущение сухости, лихенификации, нарушение сна, снижение работоспособности. Зуд при плоскоклеточной гиперплазии менее выражен и приносит значительно меньше страданий. Патологический процесс может быть как изолированным, охватывающим только большие или малые половые губы, клитор, преддверие влагалища, так и распространяющимся на всю промежность, захватывая кожу вокруг ануса. При осмотре кожный покров и слизистые бледные, белого или восково-желтого цвета, местами с петехиями, сморщены и атрофичны, приобретают вид пергаментной бумаги, возможна

утрата пигментации, мацерация, сухие бляшки белесоватого или желтоватого цвета с перламутровым блеском и гладким или мелкозернистым рельефом, слегка возвышаются над окружающей слизистой оболочкой (рис. 6).



*Рис. 6. Склероатрофический лишай*

На начальных стадиях заболевания женщин беспокоят парестезии с легким покалыванием и ощущением «ползающих мурашек». Вариант первого проявления САЛВ — ярко выраженный зуд в области наружных половых органов. Ведущим симптомом является спорадически проявляющийся (чаще в ночное время суток) упорный, длительный зуд вульвы. На поздних этапах заболевания могут наблюдаться анатомические деформации вульвы, ее сморщивание, сужение входа во влагалище и наружного отверстия мочеиспускательного канала. Большинство женщин отмечают вульводинию — болезненность, жжение, чувство сухости, напряжения и стягивания кожно-слизистых покровов вульвы. Прогрессируя, бляшки утолщаются и изъязвляются, обнаруживается экскориация в области вульвы, что ведет к присоединению вторичной инфекции, сопровождающейся гиперемией и отеком. Также может развиваться вагинизм — непроизвольные сокращения мышц влагалища при попытке полового акта. Склеротический лишай не распространяется на влагалище. Из-за прогрессирующей атрофии постепенно уменьшаются и исчезают клитор и малые половые губы. В конечной стадии заболевания вход во влагалище сужается и даже полностью закрывается. При этом кожа мацерированная, тонкая, «пергаментобразная», легко трескается, становится похожей на смятую «папиросную бумагу». Расчески приводят к вторичным изменениям — кровоизлияниям, эрозиям, ссадинам, трещинам, коркам. Обусловленная расчесами травма способствует расширению области поражения в промежности. Возникает утолщение кожи, иногда — бородавчатые разрастания. Длительное течение заболевания чревато развитием ряда осложнений, среди которых: рубцы в области половых органов; атрофия

малых половых губ; сужение входа во влагалище и уретры; озлокачествление тканей с развитием рака вульвы или анального канала. Кроме того, на фоне склеротического лишая ухудшается местная иммунная защита, что приводит к усилению других инфекций половых органов. В частности, это грибковые, бактериальные инфекции, герпес, а также активизация условно-патогенной микрофлоры (микоплазмы и хламидии).

При внешнем осмотре очага поражения необходимо дифференцировать патологические изменения с различными дерматозами (экзема, нейродермит, псориаз, плоский лишай и др.).

Плоский лишай — это дерматоз вульвы, который встречается примерно у 3–6 % пациентов с патологией вульвы. Вклад плоского лишая в рак вульвы неоднозначен. Плоский лишай имеет различные подтипы. Наиболее распространенный тип — это эрозивный плоский лишай, который проявляется болезненностью и диспареунией. Эрозии наблюдаются в преддверии влагалища и могут переходить на влагалище (рис. 7).



*Рис. 7. Плоский лишай*

Гипертрофический тип плоского лишая — редкое, но важное заболевание, поскольку этот тип может быть связан со злокачественностью. Он проявляется сильно зудящими узелками, чаще всего на больших половых губах вульвы.

При VIN и VaIN жалобы сходны с таковыми при САЛВ и плоскоклеточной гиперплазии; следовательно, предраковые заболевания (VIN и VaIN) и начальные формы рака вульвы могут «скрываться под маской» дистрофических заболеваний вульвы. VIN не имеет специфических диагностических признаков. Для нее характерно бессимптомное течение более чем в 50 % наблюдений; у 18–40 % пациенток основными проявлениями являются зуд, жжение, боль, ощущение инородного тела. Визуальные проявления VIN варьируют со значительными различиями в количестве, размере, форме, цвете, поверхности, толщине и расположении. Поражения могут быть одиночными

или множественными. Они характеризуются папулезными изменениями с приподнятыми четкими границами и ороговевшей, шероховатой поверхностью (рис. 8).



Рис. 8. VHSIL

При оценке подозрительных участков вульвы для постановки диагноза необходимо описать определенные клинические характеристики поражения:

- 1) очаговость — одиночное или многоочаговое;
- 2) толщина — плоское или возвышается над поверхностью;
- 3) поверхность — гладкая или шероховатая;
- 4) цвет — белый, красный или коричневый.

При VIN обычного типа наблюдается многоочаговость поражения различной локализации — шейка матки, влагалище, анус. Наиболее часто изменения находятся в области больших и малых половых губ, задней спайки, реже — клитора, лобка и вокруг ануса. Многоочаговость поражения с возрастом уменьшается — с 60 % в возрасте 20–34 лет до 10 % у женщин старше 50 лет. Поверхность VIN обычного типа может иметь вид небольших папул или крупных «сидячих» бляшек, слегка возвышающихся над окружающими тканями, с неровными асимметричными четкими краями. По цвету очаги VIN обычного типа могут быть белыми, серыми, красными или коричневыми. Тщательный осмотр кожи вульвы с помощью лупы или кольпоскопа может позволить лучше определить степень поражения, выявить область с наиболее клинически выраженными проявлениями для забора биопсии.

VHSIL обычно является многоочаговым, локализуется вокруг входа и часто поражает малые половые губы. При данной патологии необходим тщательный осмотр шейки матки, влагалища и всей аногенитальной области.

У пожилых женщин чаще наблюдается dVIN (средний возраст 67,0 года против 47,8 года при VHSIL). Клинически dVIN иногда трудно отличить от ассоциированного дерматоза, обычно он проявляется в виде одноочаговых

и одноцентровых плохо отграниченных розовых или серо-белых шероховатых бляшек узлового строения, с наличием зон инфильтрации. Очаг поражения характеризуется резкими и приподнятыми краями, грубой и неравномерной поверхностью с гиперкератозом серо-белого цвета, наличием участков изъязвления красного цвета (рис. 9).



*Рис. 9. dVIN на фоне САЛВ*

Длительные симптомы и резистентные к лечению дерматозы требуют тщательного обследования для исключения dVIN и своевременного проведения биопсии. Ранний инвазивный плоскоклеточный рак может присутствовать у 20 % пациентов с VHSIL, при dVIN этот процент еще выше.

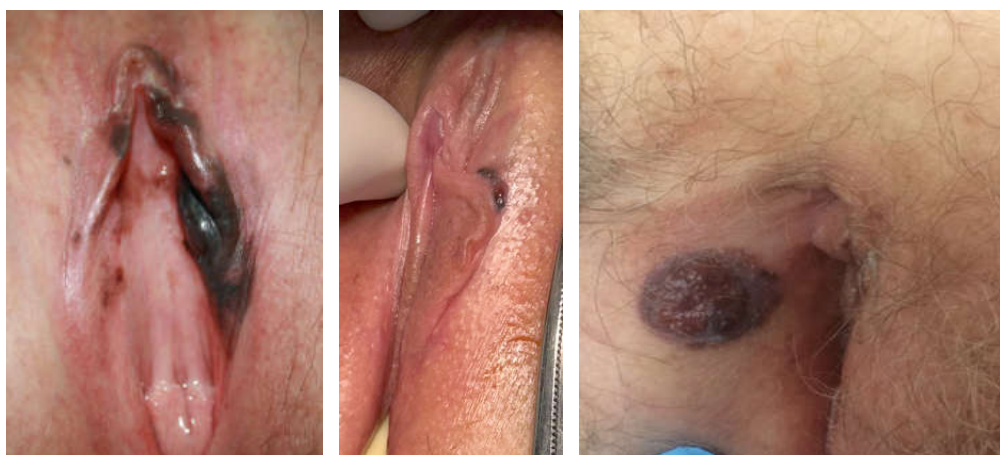
Для окончательного диагноза поражения вульвы необходимо выполнение биопсии (инцизионная/punch-биопсия). При множественном характере необходима документация всех очагов поражения.

Болезнь Педжета вульвы часто имитирует другую патологию. Поражения могут быть ошибочно приняты за хронический дерматит или дерматоз, что задерживает гистологическую диагностику заболевания. При осмотре поражение может выглядеть красным или иметь различные оттенки белого и серого цвета, обычно оно экзематозное, изъязвленное или покрытое коркой и редко бывает пигментированным. Большинство поражений находятся на больших половых губах и различаются по размеру. Болезнь Педжета вульвы может поражать малые половые губы, клитор, паховые складки, мочеиспускательный канал и промежность. Видимые границы в основном неровные, слегка приподнятые, резко очерченные; болезнь часто имеет широкие границы. При периуретральных и перианальных поражениях необходимо исключить поражение кожи некожным фоновым новообразованием (рис. 10).



*Рис. 10.* Внемаммарная болезнь Педжета вульвы

Меланома *in situ* вульвы часто не отличима от более распространенных доброкачественных пигментных поражений, таких как меланоз. Асимметрия, нечеткие границы, пестрый цвет и большой диаметр (> 6 мм) сходны для обоих образований (рис. 11). Для диагностики необходимо выполнять эксцизионную биопсию.



*Рис. 11.* Меланома вульвы

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика заболеваний вульвы представляет значительные трудности в связи с отсутствием у большинства пациентов специфических жалоб и типичных клинических проявлений. Скрининговым методом диагностики всех фоновых и предраковых процессов вульвы и влагалища считается цитологическое исследование с применением дерматоскопии (рис. 12), вульво- и вагиноскопии (простой и расширенной) и выполнением биопсии с гистологическим исследованием.



*a*

*б*

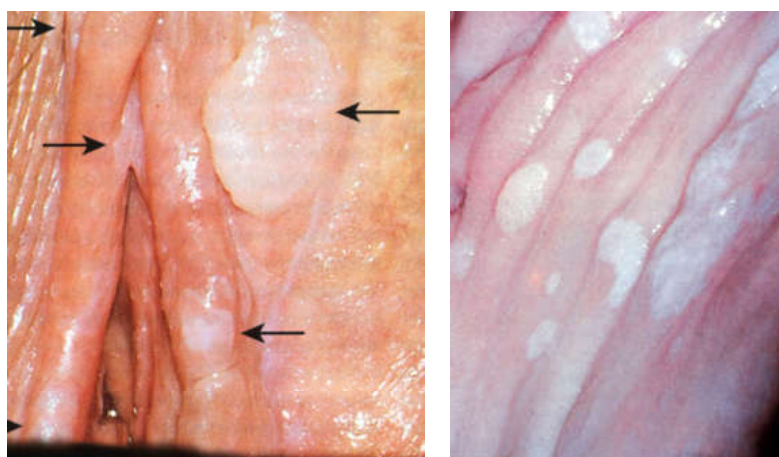
*Рис. 12.* Дерматоскопия:

*a* — плоского лишая; *б* — склероатрофического лишена

При плоском лишае выявляется сетка Уикхема, при САЛВ — белесоватые бесструктурные зоны, указывающие на гиперкератоз и атрофию эпидермиса, а также телеангиэктазии и точечные сосуды, которые представляют собой атрофический эпидермис с расширенными кровеносными сосудами, а также роговые пробки и структуры по типу хризалид.

Необходимо отметить, что диагностическая ценность цитологического исследования относительно невысокая, но возрастает параллельно степени тяжести процесса. И только гистологическое исследование позволяет поставить истинный диагноз.

При проведении вульвоскопии можно применить 3–5%-ную уксусную кислоту: резко очерченный и приподнятый ацетобелый эпителий обычно соответствует VHSIL, тогда как dVIN не реагирует на уксусную кислоту. Однако стоит иметь в виду также высокий процент ложноположительных результатов (рис. 13).



*a*

*б*

*Рис. 13.* Кольпоскопия при HSIL:

*a* — вульвы; *б* — влагалища

В пользу наличия заболевания свидетельствуют выявление малопрозрачной ороговевающей поверхности белесоватого, желтоватого или кирпичного цвета, бугристость, отсутствие сосудистого рисунка или его слабая выраженность.

Лучше всего проводить вульвоскопию за 1–3 дня до менструации или через 1–3 дня после ее окончания в связи с минимальной секрецией в интересующей зоне. Вульвоскопия имеет ряд важных особенностей. Область вульвы крайне индивидуальна и богата на всевозможные образования, складки, пигментные пятна, что зачастую принимается врачом за патологию. В связи с этим возможна также обратная ситуация, когда врач может пропустить патологическое образование. В области вульвы располагается стык слизистой оболочки вульвы и кожи промежности, а, как известно, любая переходная зона наиболее подвержена онкологическому поражению. Существуют определенные рекомендации при проведении расширенной вульвоскопии:

- использование минимального 7,5–8-кратного увеличения для оценки всех структур вульвы;
- при проведении пробы с уксусной кислотой экспозиция составляет 3–5 мин (однако следует помнить, что реакция на уксусную кислоту вульвы не всегда сопоставима с реакцией на шейке матки, следовательно, не всегда достоверно отражает степень поражения);
- проведение пробы Шиллера.

Проба Шиллера заключается в нанесении на слизистую вульвы раствора Люголя и основана на способности гликогена, который содержится в здоровых клетках эпителия, окрашиваться йодом. В патологических же клетках гликогена мало, и они практически не меняют цвет (рис. 14). Следует учитывать, что при атрофии или воспалении эпидермиса сосуды более заметны, а при его гиперкератозе и гипертрофии визуализация сосудов отсутствует. Измененный эпидермис менее прозрачен, с патологически ветвящимися атипичными сосудами, с увеличенным расстоянием между капиллярами и аваскулярными участками.



*Рис. 14. Проба Шиллера*

Для диагностики предраковых заболеваний вульвы проводится также тест Коллинза, при котором используется раствор 2%-ного толуидинового синего ядерного красителя. Он наносится ватным тампоном на 2–3 мин, а затем удаляется 3%-ным раствором уксусной кислоты. С нормальных тканей краситель легко смывается, а на пораженных тканях из клеток с аномальными ядрами остается и дает синее окрашивание (рис. 15). Основная цель данного теста заключается в определении участков будущей биопсии вульвы. Однако при паракератозе незрелые клетки могут обеспечивать ложноположительный результат.



Рис. 15. Проба Коллинза при проведении вульвоскопии

В настоящее время нет общепринятой вульвоскопической классификации поражений вульвы, однако ISSVD предлагает пользоваться классификацией аномальных поражений вульвы соответственно цвету поражения:

1. *Красные поражения вульвы (Red Lesion)*. Причинами гиперемии вульвы могут быть:

- расширение сосудов вследствие иммунной или воспалительной реакции (дерматиты, экзема);
- истончение эпителия (атрофия вульвы);
- дерматозы (красный плоский лишай, псориаз и др.);
- неоваскулярная неоплазия (VIN, болезнь Педжета, рак вульвы).

Диффузная гиперемия более характерна для доброкачественных процессов, в то время как очаговые локализованные поражения могут свидетельствовать о злокачественных поражениях.

2. *Белые поражения вульвы (White Lesion)*. Причинами данных поражений могут быть:

- кератинизация (физиологическая реакция в ответ на любой раздражитель, лейкоплакия вульвы);

– слабая васкуляризация и ацетобелая реакция (ВПЧ-инфекция, склерозирующий лишай, VIN);

– депигментация (витилиго, лейкодерма на фоне рубца).

3. *Темные поражения вульвы (Dark Lesion)*. Причинами гиперпигментации вульвы могут быть:

– повышение концентрации меланина после травматизации, локального применения эстрогенов, на фоне приема гормонов;

– экзофитные кондиломы;

– гемангиомы;

– VIN;

– злокачественная меланома;

– врожденные невусы, лентиго, себорейный кератоз.

Диагноз «склероатрофический лишай», «плоскоклеточная гиперплазия», «VIN», «VaIN» выставляется на основании:

1) характерных жалоб;

2) результатов гинекологического осмотра — при наличии типичной клинической картины;

3) результатов расширенной вульвоскопии, которую проводят с применением пробы Шиллера, позволяющей точно определить границы атипичных участков, поскольку они не окрашиваются йодом;

4) цитологического исследования мазков;

5) полимеразной цепной реакции — выявление ВПЧ или другой хронической инфекции;

6) биопсии и гистологического исследования — при необходимости.

Существует множество методик проведения биопсии: с помощью скальпеля, специальных щипцов, электропетли. Биопсия проводится под местной анестезией. С помощью мелких игл и инсулиновых шприцев анестетик вводится в субэпителиальную дерму. Возможно использование анальгезирующего крема типа EMLA (eutectic mixtures of low cal anesthetic) в течение 40 мин в виде окклюзионной повязки в области вульвы.

Выполнение *биопсии вульвы с помощью радиоволновой петли* («Сургитрон») проводится с минимальной травматизацией ткани. После предварительной анестезии участок ткани, подлежащий биопсии, приподнимается над поверхностью с помощью иглы инсулинового шприца. Под иглу заводится петлевой электрод на режущем режиме: в момент максимального поднятия ткани отсекается кусочек эпителия с подлежащей стромой. Место биопсии обрабатывается бриллиантовым зеленым.

Методика выполнения *биопсии вульвы с помощью дерматома Кейса* подразумевает циркулярную биопсию круговым скальпелем. Диаметр биоптата варьируется в зависимости от размера инструмента. После обезболивания на место предполагаемой биопсии устанавливается дерматом Кейса,

вращательными движениями с легким нажимом вырезается маленький участок эпителия, который затем приподнимается с помощью пинцета или иглы и отсекается скальпелем или ножницами (рис. 16).

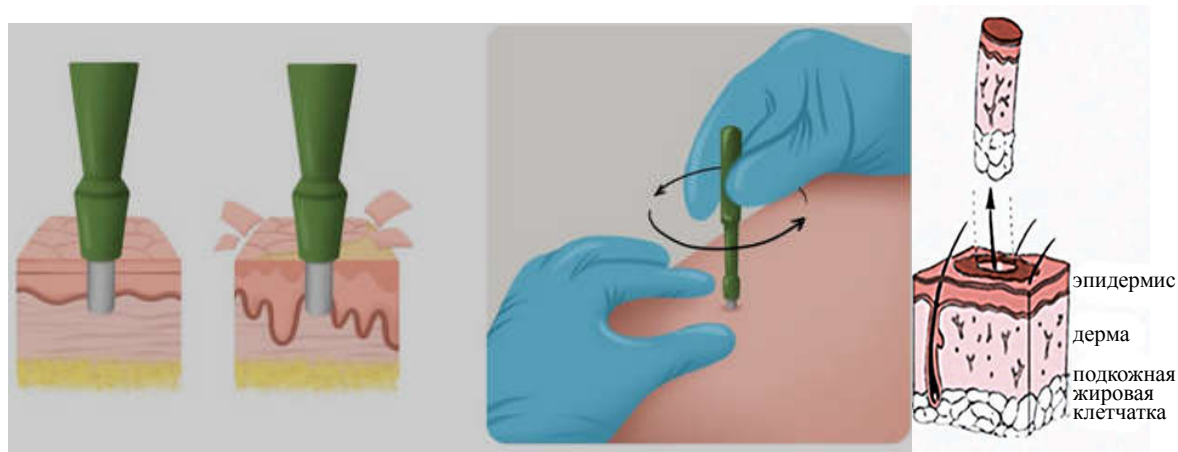


Рис. 16. Схема выполнения биопсии с помощью инструмента Dermo Punch

С помощью этой инцизионной процедуры удастся получить цилиндрические образцы глубоко расположенных тканей разного диаметра без травмирования обширных участков кожи.

*Биопсия щипцами.* После предварительной анестезии участок ткани, подлежащий биопсии, приподнимается над поверхностью с помощью той же иглы. Раскрытые щипцы погружаются боковой поверхностью в ткань, окружающую поражение, при этом само поражение оказывается между браншами щипцов и легко и точно биопсируется.

Необходимо получить оптимальные образцы с минимальной шириной 4 мм, глубиной 5 мм для волосистых участков кожи и 3 мм — для безволосых, а также образцы слизистых оболочек. В случае язвы или трещины биопсию следует проводить там, где имеется неповрежденный эпителий.

При САЛВ в биоптате выявляют патогномичный симптом, открытый М. А. Fung и Р. Е. Leboit в 1998 г. и названный термином «базальный эпидермолиз», который включает четыре составляющие: исчезновение сосочков дермы; исчезновение эластических волокон; эпидермальную атрофию; утолщение базальной мембраны. Гистологические изменения при САЛВ включают лихеноидный инфильтрат в дермо-эпидермальном соединении, компактный гиперкератоз с закупоркой фолликулов, атрофию мальпигиевого слоя с гидropической дегенерацией базальных клеток, уплощение сетчатых гребней, выраженный отек и гомогенизацию коллагена в верхних слоях дермы с лимфоцитарным инфильтратом в средних ее слоях. Выраженный отек в папиллярном слое дермы сменяется плотным гомогенным фиброзом по мере нарастания тяжести поражения кожи.

В зависимости от типа распространения процесса (очаговый или мультифокальный) может быть произведена биопсия в нескольких очагах поражения. Важно понимать, что около 23 % всех предраков, диагностированных при визуальном осмотре и вульвоскопии, на самом деле маскируют скрытый инвазивный рак, поэтому окончательно диагноз возможно поставить только на основании гистологического заключения.

В 90-х гг. XX ст. появились опухолеспецифичные ФС, способные избирательно поглощать свет определенной длины волны, флюоресцировать в возбужденном состоянии и запускать процессы свободнорадикального окисления путем последовательного превращения световой энергии в химическую. Главным преимуществом метода флюоресцентной диагностики являются точность определения границ опухоли, выявление невидимых глазом очагов поражения, возможность применения на ранних стадиях развития неоплазий, а также отсутствие тяжелых побочных эффектов.

Иммуногистохимическое исследование является важным для выявления сложных случаев. В случае LSIL вульвы аномальное созревание и диспластические признаки выявляются в нижней трети эпителия, в то время как при VHSIL они поражают области выше нижней трети эпителия. Иммуногистохимия с p16 может помочь отличить LSIL или атрофию от VHSIL, так как при VHSIL отмечается позитивность белка, что не свойственно другим поражениям. Гистологические особенности dVIN могут быть трудноопределяемыми, а гистологический диагноз может быть осложнен сопутствующими состояниями, такими САЛВ. Как утверждают Ван Де Ньювенхофф и соавторы, недостаточная диагностика dVIN частично объясняется сложностями гистологической диагностики. Так, результаты 42 % биопсий, первоначально диагностированных как САЛВ, после пересмотра были переклассифицированы в dVIN. При dVIN обнаруживается базальная атипия с ранним созреванием гиперэозинофильных кератиноцитов, базальным спонгиозом, отсутствием зернистого слоя и паракератозом. Может наблюдаться атипия ядра с увеличенными и угловатыми гиперхромными ядрами и повышенной митотической активностью вместе с ранней кератинизацией гиперэозинофильными кератиноцитами. Другими чертами dVIN являются: удлинение сетчатых гребней с выраженными межклеточными мостиками в нижней части эпителия; отсутствие зернистого слоя; сочетание гиперкератоза с паракератозом. В дисплазированных клетках dVIN часто p53 показывает измененную картину окрашивания.

Болезнь Педжета вульвы обычно представляет собой интраэпителиальное поражение. Гистологически клетки Педжета видны преимущественно на стыке дермы и эпидермиса, просачиваясь вверх по эпителию в виде отдельных клеток в так называемом педжетоидном разбросе. Клетки Педжета крупные, с выраженной эозинофильной, базофильной, амфифильной или прозрачной цитоплазмой и везикулярными ядрами с выраженными ядрышками.

От болезни Педжета следует отличать меланому *in situ* вульвы. Последняя будет окрашиваться маркерами меланомы, включая s100, Melan-A.

VaIN является труднодиагностируемым заболеванием из-за отсутствия симптомов. Большинство поражений слизистой влагалища диагностируется в результате аномального цервикального скринингового теста. При положительной цитологии и отсутствии патологии шейки матки необходимо провести обследование на наличие патологии слизистой влагалища. В сочетании с тестом на ВПЧ высококанцерогенного риска цитологическое исследование может повысить точность обнаружения патологии влагалища до 95 %. Для дифференциальной диагностики доброкачественной атрофии слизистой влагалища с истинными предопухолевыми изменениями женщинам в постменопаузе перед кольпоскопией назначают курс местной эстрогенной терапии. Золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование материала, полученного при биопсии.

## ЛЕЧЕНИЕ

### ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ

Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания. Лечение делят на консервативное и хирургическое. В настоящее время преобладает тенденция к совершенствованию консервативных методов лечения в связи с высоким процентом рецидивов после различных хирургических вмешательств. Кроме того, до сих пор не сформированы патогенетические подходы в методах лечения. Для достижения наилучшего результата терапия должна быть комплексной, курсовой, индивидуальной с учетом сопутствующих патологий и течения заболевания. Все лечебные мероприятия проводятся только после получения результатов вирусологического, бактериологического и гистологического исследований, подтверждающих диагноз. Терапия пациенток, страдающих САЛВ, должна помочь устранить одновременно явления атрофии, гиперкератоза, уменьшить микроциркуляторные нарушения, воспаление, улучшить заживление эрозий на коже вульвы и промежности.

Одной из первоначальных мер является устранение раздражающих факторов, бережный уход за вульвой, лечение вторичной инфекции, местное применение эстрогенов, препятствующее атрофии вульвы и влагалища. Соблюдение диеты (исключение острой, соленой, сладкой пищи, кофеинсодержащих продуктов, алкоголя) и правил интимной гигиены (ограничение/исключение мылосодержащих средств, дезодорантов, синтетического белья, прокладок, тампонов). При выраженных проявлениях зуда рекомендовано назначение десенсибилизирующей терапии и седативных средств. Важным эле-

ментом консервативной терапии является также коррекция психоэмоционального напряжения с помощью методик, рекомендованных психотерапевтом.

Терапия у пациенток с САЛВ должна начинаться с использования глюкокортикоидных препаратов высокой степени активности — клобетазола или галобетазола в виде 0,05%-ных мазей. Противовоспалительные свойства клобетазола наиболее эффективны, что выражается в уменьшении воспаления и предотвращении прогрессирования состояния и последующего рубцевания. Поскольку рецидивы могут быть частыми, длительными и приводящими к атрофии и рубцеванию, рекомендуется долгосрочная поддерживающая терапия, считающаяся более безопасной. Частоту применения и длительность лечения каждому пациенту подбирают на индивидуальной основе. В зависимости от выраженности клинического эффекта современные ТКС разделяют на четыре группы (табл. 2). Среди кортикостероидов выделяют галогенизированные (фторированные) и негалогенизированные. Фторированные кортикостероиды (дексаметазон, бетаметазон, флуметазон, триамцинолон, клобетазол, флутиказон, флуоцинолон, флуметазон), как правило, обладают большей противовоспалительной активностью, но чаще приводят к возникновению побочных эффектов. К негалогенизированным кортикостероидам относят производные преднизолона (мометазона фуорат, метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона ацетат и гидрокортизона 17-бутират).

Таблица 2

#### Современные ТКС

Действующее вещество	Форма выпуска, концентрация	Пример торгового названия
<i>Класс I (слабая степень активности)</i>		
Гидрокортизона ацетат	Мазь, крем 1 %	Гидрокортизон
Преднизолон	Мазь 0,5 %	Преднизолон
Мазипредон	Мазь 0,25 %	Деперзолон
<i>Класс II (умеренная степень активности)</i>		
Аклометазон	Крем, мазь 0,05 %	Афлодерм
Флуметазон	Лосьон 0,3 %, крем 2 %	Лоринден А/С
Предникарбат	Крем, мазь 0,25 %	Дерматол
Гидрокортизона-17-бутират	Эмульсия, лосьон, крем, мазь 0,1 %	Локоид
Триамцинолона ацетонид	Крем, мазь 0,1 %	Фторокорт
Флуоокртолон	Мазь 0,5 %	Ультралан
<i>Класс III (высокая степень активности)</i>		
Беклометазона дипропионат	Крем, мазь 0,1 %	Мезодерм
Бетаметазона валерат	Крем, мазь 0,1 %	Целестодерм-В
Бетаметазона дипропионат	Крем, мазь 0,05 %	Акридерм
Мометазона фуорат	Лосьон, крем, мазь 0,1 %	Элоком

Действующее вещество	Форма выпуска, концентрация	Пример торгового названия
Метилпреднизолона ацетонат	Эмульсия, крем, мазь 0,1 %	Адвантан
Флуоцинолона ацетонид	Гель, крем, мазь 0,025 %	Флуцинар
Флутиказона пропионат	Крем 0,05 %, мазь 0,005 %	Кутивейт
<b>Класс IV (максимальная степень активности)</b>		
Клобетазола пропионат	Крем, мазь, шампунь 0,05 %	Дермовейт, Этривекс

Слизистые оболочки вульвы относительно устойчивы к стероидам, что предполагает для достижения хорошего эффекта использование мазей с максимальной стероидной потенцией. Их накладывают тонким слоем на вульву ежедневно на протяжении 2–3 месяцев, далее — 3 раза в неделю. В окружности заднего прохода, где кожа тоньше, мазь ежедневно накладывают в течение 4 недель с последующим переходом на трехкратное применение в неделю, а позднее — однократное или двукратное. Об эффективности лечения свидетельствует значительное уменьшение количества трещин, эрозий, кровоизлияний и утолщенных белых очагов. Полностью, даже при эффективном лечении, они исчезают не всегда (рис. 17). Непрерывное лечение индивидуально подобранным кортикостероидом предотвращает прогрессирование симптомов, дальнейшее рубцевание и развитие карциномы.



а

б

Рис. 17. Лечение САЛВ:

а — вид до лечения; б — вид после лечения ТКС

Применение ТКС в сочетании с антибактериальными (гентамицин или фузидовая кислота) и противогрибковыми средствами (нистатин или азольные противогрибковые средства) может быть целесообразным при присоеди-

нении вторичной инфекции. Данные препараты могут быть использованы на короткий период времени для элиминирования инфекции. Одним из представителей современного поколения ТКС является комбинированный препарат для наружного применения — Тетрадерм. По фармакологическому действию он обладает противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, противогрибковым, глюкокортикоидным действием. В состав препарата входят: гентамицин — антибиотик широкого спектра действия; декспантенол — производное пантотеновой кислоты (стимулирует регенерацию кожи); мометазон — синтетический кортикостероид (оказывает местное противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие); эконазол — синтетическое производное имидазола (оказывает противогрибковое и антибактериальное действие, тормозит биосинтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов). Длительность лечения индивидуальна, зависит от размера, локализации поражения и тяжести заболевания и обычно составляет 1–2 недели, но не более 4 недель.

Препараты второй линии терапии САЛВ — топические ингибиторы кальциневрина: пимекролимус (крем «Элидел» 1 %), такролимус (мазь «Протопик» 0,03 и 0,1 %). Крем пимекролимус 1%-ный является иммунодепрессантом, который ингибирует активацию Т-клеток, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, и таким образом значительно уменьшает зуд, жжение и воспаление. Применяют наружно 2 раза в сутки, наносят тонким слоем на пораженные участки кожи и осторожно втирают до полного впитывания. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов, но не более 6 недель.

Одним из важных компонентов терапии САЛВ являются эмоленты (англ. emollient — смягчающий) — смягчающие и увлажняющие средства. Они могут минимизировать местное воспаление, увеличивают содержание влаги в роговом слое кожи, усиливают ослабленную барьерную функцию кожи и уменьшают субклиническое воспаление. По источнику происхождения эмоленты делятся на растительные (натуральные), химические и синтетические. Растительные эмоленты — это прежде всего натуральные масла. Они смягчают кожу и защищают ее, делают упругой. Сюда можно отнести популярные косметические масла: персиковое, оливковое, жожоба. К химическим эмолентам относят парафин, вазелин и мази на его основе («Прополисная», «Календула»), минеральные масла. Синтетические эмоленты получают в промышленных условиях путем проведения различных реакций и смешивания жирных кислот, эфиров и других составляющих. Это циклометиконы, диметиконы и синтетические масла. Наиболее известными и изученными являются средства линейки «Эмолиум», «Локобейзрипеа», «Липикар».

Эстрогенсодержащие препараты местного применения (суппозитории: Эстринорм 0,5 мг, Овестин 0,5 мг; крем «Овестин») обладают пролиферативным действием, не оказывая системного эффекта на эндометрий и молочные

железы. Эффективны при лечении урогенитальных нарушений. В случае атрофии эпителия вульвы и влагалища, что имеет место при САЛВ, эстриол купирует эти нарушения, способствует восстановлению нормальной микрофлоры и физиологического рН влагалища, тем самым повышая устойчивость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам. Курс лечения заключается в назначении эстриола в дозе 500 мкг/сут в течение 2–3 недель ежедневно, далее переходят на поддерживающий режим — 1–2 раза в неделю.

После курса базовой терапии для снижения потребности в гормональных препаратах и удлинения ремиссии возможно применение ФДТ, фракционного CO<sub>2</sub>-лазера, аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, — PRP-методики, инъекций гиалуроновой кислоты (биоревитализация), радиоволнового воздействия или высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

ФДТ основана на локальной активации накопившегося в пораженной коже специального вещества (ФС) видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции и разрушению патологических клеток, устранению огрубевшей кожи, гиперплазии. Фотосенсибилизирующее средство применяют в виде внутривенных инъекций. Через 2 ч проводится воздействие специальным красным лазером (рис. 18).

В течение 3 суток после проведения ФДТ пациентке следует избегать солнечного (ультрафиолетового) облучения. Вследствие малой проникающей способности излучения и незначительного повреждения тканей не образуются грубые рубцы и стенозы, уменьшается отек, сокращаются сроки заживления. Повторный сеанс ФДТ в случае внутривенного введения — не ранее, чем через 3 месяца.

Лечение микроаблятивным фракционным CO<sub>2</sub>-лазером наиболее эффективно на длительно существующих плотных участках с САЛВ. Воздействие CO<sub>2</sub>-лазера достигает базального слоя эпидермиса и сосочкового слоя дермы, в которых и наблюдаются основные изменения при САЛВ (такие как гиперкератоз, перестройка и дезорганизация коллагена), поэтому имеет более выраженный и устойчивый клинический эффект. С помощью микроповреждений удаляется старая кожа, пораженная САЛВ, и запускается синтез белка теплового шока в фибробластах, продукция тканевыми макрофагами провоспалительных цитокинов, то есть возникает реакция асептического воспаления, что приводит к синтезу коллагена, металлопротеиназ и ангиогенезу. В репаративной фазе происходят увеличение фибробластов, восстановление межклеточного матрикса, неоколлагенез I и III типов. Клинически отмечается значительное уменьшение боли, жжения и диспареунии, существенное улучшение состояния. Курс лечения занимает в среднем 4–6 месяцев и включает в себя минимум 4 сеанса лазерного воздействия с интервалом в 4–8 недель.



*a*



*б*



*в*



*г*



*д*



*е*

*Рис. 18.* ФДТ склероатрофического лишена:

*a* — вид до лечения; *б* — на второй день после терапии; *в* — через 7 дней (формирование фибриновых отложений); *г* — через 2 недели (начало очищения раны и эпителизации); *д* — через месяц (формирование грануляций); *е* — через 2 месяца (восстановление нормальных тканей)

Для улучшения кровоснабжения и регенерации эффективным методом является введение инъекций с собственной плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия). Плазма готовится непосредственно перед процедурой с помощью специальной пробирки, позволяющей четко отделить ценные тромбоциты и плазму от других элементов крови. Инъекции в область патологического участка выполняют с интервалом в 4–8 недель в зависимости от динамики болезни. В среднем необходимо 3–6 процедур. Можно применять PRP-терапию в комбинации с гиалуроновой кислотой. Известно, что в процессе активации тромбоцит высвобождает более 300 биологически активных веществ, основными из которых являются факторы роста (IGF-I, PDGF, VEGF, TGF $\beta$ ,  $\beta$ FGF, IGF-I, PDGF, HGF), стимулирующие асептическое воспаление и выработку цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8), которые улучшают ангиогенез, способствуют ускорению восстановительного потенциала тканей, а также обладают противовоспалительными и обезболивающими свойствами, сопоставимыми с действием глюкокортикоидов. Кроме того, PRP-терапия способствует синтезу антибактериальных и фунгицидных белков, активных в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* и др. При этом добавление к PRP-терапии гиалуроновой кислоты улучшает увлажненность и эластичность тканей, а также способствует синтезу фибробластов.

Если консервативная терапия не дает желаемого эффекта, можно рекомендовать хирургическую операцию: удаление участков с патологией скальпелем, радиножом, лазером или в ходе криодеструкции. В тяжелых случаях, когда у пациентки часто случаются рецидивы, рекомендуется пластическая операция по замещению пораженных тканей вульвы здоровой кожей с бедра, так как она не имеет эстрогеновых рецепторов. В большинстве случаев данное лечение приводит к полному выздоровлению с минимальным риском развития рецидивов заболевания.

Прогноз благоприятный при своевременном начале лечения.

### **ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВУЛЬВЫ**

Для VHSIL могут использоваться как эксцизионные и абляционные процедуры, так и медикаментозные средства (имиквимод или цидофовир).

Цель терапии VIN главным образом составляет полное удаление всех очагов поражения, избавление пациентки от симптомов заболевания с сохранением нормальной анатомии и функции половых органов и вместе с этим — минимизация рисков развития инвазивного рака в области удаления. Обнадеживающим является тот факт, что, несмотря на тенденцию роста новых случаев дисплазии вульвы у молодых женщин, прогрессирование заболевания вплоть до развития рака происходит в очень малом проценте случаев. Это позволяет наблюдать пациенток, избегая необоснованных хи-

рургических вмешательств с нарушением эстетики и качества половой жизни женщин. При выборе лечебной стратегии подход должен быть индивидуальным. Очевидно, пациенткам с высокой вероятностью развития инвазивного рака по данным вульвоскопии или находящимся в группе высокого риска (рецидивирующая дисплазия, иммуносупрессия на фоне сопутствующих заболеваний или получаемого лечения, курение, возраст старше 45 лет) всегда показана хирургическая резекция. Пациенткам же, находящимся в группе с низким риском развития инвазивного процесса, может быть показано локальное лечение или использование аблятивных технологий. Среднее время прогрессирования VIN до рака составляет 4,1 года для VHSIL и 1,4 года для dVIN. При dVIN всегда следует применять эксцизионную процедуру. По данным некоторых авторов, у женщин с плоскоклеточным раком вульвы, возникающим в области САЛВ (по пути dVIN), повышенный риск рецидива снижается при лечении сильнодействующими местными кортикостероидами. При лечении ТКС женщин с клиническими проявлениями САЛВ прогрессирование в инвазивный плоскоклеточный рак наблюдается редко. В то же время около 80 % случаев инвазивного плоскоклеточного рака у женщин пожилого возраста развивалось на фоне таких длительно существующих нелеченых заболеваний, как плоскоклеточная гиперплазия или САЛВ.

Хирургические вмешательства при VHSIL включают как хирургическое удаление, так и абляционную терапию:

- ножевое иссечение (cold knife excision);
- петлевую электроэксцизию (Loop Electrosurgical Excision Procedure — LEEP);
- CO<sub>2</sub>-лазер;
- ФДТ.

Цель *хирургического лечения* — удаление пораженного участка целиком до «чистых» краев резекции, что значительно снижает риск возможного рецидива. При этом важно учитывать сохранение качества жизни пациентки. В целом предраковые поражения вульвы удаляются щадящим способом, с максимальным сохранением анатомии и функции вульвы. Хирургия варьирует от местного иссечения до поверхностной вульвэктомии с удалением капюшона клитора. Если местная анатомия не искажена, большинство ран после локального иссечения не требует использования реконструктивной хирургии. В случаях, когда первичное закрытие без натяжения невозможно, дефект можно устранить ротированными или транспозированными местными кожными лоскутами. В последнее время в реконструктивной хирургии начинают применять дермальные заменители, менее склонные к стягиванию раны и более гибкие, чем трансплантаты.

Стратегию выбирает гинеколог на основании данных осмотра и индивидуальных предпочтений женщины после обсуждения вариантов терапии

и возможных осложнений. В случае положительных краев после хирургического вмешательства при VHSIL и при отсутствии клинических признаков остаточного поражения пациенты подлежат диспансерному наблюдению, а немедленное повторное удаление не рекомендуется. Кроме случаев с dVIN, когда существует риск прогрессирования в инвазивную плоскоклеточную карциному вульвы в течение короткого интервала времени, удаление очага должно быть выполнено с достижением отрицательных хирургических краев резекции.

Частота рецидивов VIN колеблется от 6 до 50 % и зависит от типа VIN, состояния краев отсечения, факторов, связанных с пациентом (мультифокальность заболевания, иммуносупрессия и курение). Требуется более тщательное наблюдение в течение первых 2 лет после операции, особенно у пациентов старше 50 лет.

*Лазерная CO<sub>2</sub>-вапоризация* — альтернатива хирургическому вмешательству под наркозом для лечения обширных, сливающихся VIN обычного типа. В ходе процедуры выполняют удаление одного квадранта под местной анестезией. После заживления, которое происходит в течение 8 недель, обрабатывают следующий квадрант. Так продолжают до полного удаления всей области поражения. Однако существует высокий риск травмирующего воздействия данного метода, так как глубокая коагуляция вызывает деформацию вульвы. Отмечаются также частые рецидивы заболевания на деформированной вульве после лечения.

*ФДТ* — современный органосохраняющий метод лечения, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на опухолевые ткани и клетки, sensibilizированные предварительно опухолевотропным ФС. ФДТ поверхностных злокачественных новообразований применяется в мировой клинической практике около 25 лет, и актуальным до настоящего времени остается вопрос об оптимизации этого метода и путях повышения его эффективности. Одним из свойств ФС является его способность селективно накапливаться в злокачественных либо диспластических клетках, что с успехом используется в ФДТ. После введения ФС следующим этапом процедуры является использование источника света для проведения облучения области заболевания. Свет определенной длины волны, уникальный для каждого отдельного ФС, приводит последний в возбужденное состояние, что, в свою очередь, в присутствии кислорода, растворенного в тканях, вызывает фотохимическую реакцию с генерацией синглетного кислорода внутри клетки. Синглетный кислород вызывает повреждение мембран и органелл опухолевых клеток, наиболее интенсивно накопивших данный препарат, и вызывает их гибель (рис. 19).



*a*

*б*

*в*

*Рис. 19. ФДТ VIN3:*

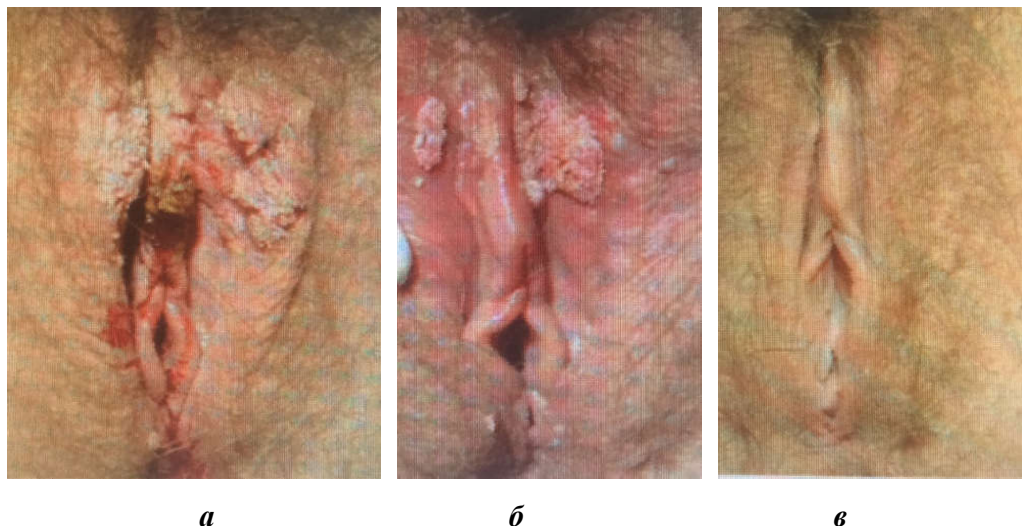
*a* — вид до лечения; *б* — через месяц после лечения; *в* — через 3 месяца после лечения

Как правило, ФС вводится парентерально и накапливается в опухоли в большем количестве, чем в окружающих тканях. Но данный путь введения ФС в ряде случаев может вызывать побочные (токсические и аллергические) реакции. Помимо опухоли, ФС накапливается в коже и при воздействии дневного света приводит к фотодерматозам. Поэтому после ФДТ с парентеральным введением ФС необходимо соблюдать световой режим (защитные очки, одежда). Возможно использование локального (местного или внутритканевого) способа введения ФС, что позволит значительно уменьшить и локализовать кожную фототоксичность и практически исключить накопление в органах с высокой метаболической активностью (почки и печень).

При выборе тактики ведения у молодых пациенток следует учесть низкий риск прогрессирования VIN обычного типа. Поэтому ведение может быть более консервативным с минимальным влиянием на сексуальную сферу и качество жизни таких женщин.

Медикаментозное лечение является терапевтическим вариантом, подходящим для лечения VHSIL (рис. 20). Имиквимод является модификатором иммунного ответа и стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов дендритными клетками, тем самым вызывая сильную иммунную инфильтрацию. В 2002 г. было проведено пилотное исследование применения имиквимода при лечении мультифокальной VIN2/3. В результате полный ответ был достигнут в 27 % случаев, частичный — в 60 %. Далее в двух рандомизированных контролируемых исследованиях имиквимод сравнивали с плацебо. Через 2–5 месяцев после лечения полный ответ у женщин, получавших имиквимод, составил 81 % по данным Матиссона и соавторов, а по результатам Ван Сетерса — 35 %. В одном из рандомизированных контролируемых

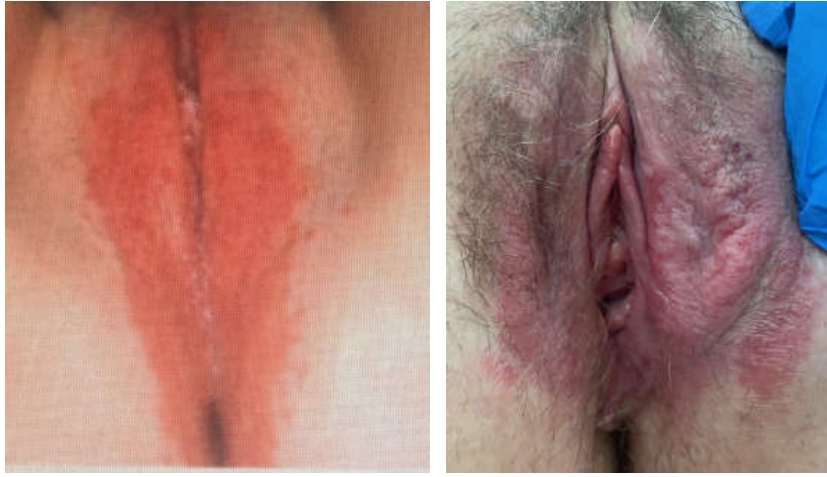
исследований с участием 180 пациентов оценивалось местное применение 5%-ного крема имиквимода и 1%-ного геля цидофовира, при этом не было обнаружено различий в полном ответе (46 % в обеих группах). Через 12 месяцев наблюдений пациенты с полным лечебным эффектом показали 87 % устойчивого ответа на лечение цидофовиром и 78 % — имиквимодом.



*Рис. 20.* Результат лечения имиквимодом:

*а* — кондиломы вульвы до лечения; *б* — через 8 недель лечения; *в* — через 12 недель

Через 18 месяцев наблюдения за той же группой пациентов у 125 из них, полностью ответивших на лечение цидофовиром, частота рецидивов составила 6 % по сравнению с 28,4 % в группе, которая лечилась имиквимодом. На сегодняшний день можно сделать вывод об успешном применении имиквимода (Imiquimod) в виде крема для наружного применения. Данный препарат является эффективным в лечении дисплазий, обусловленных ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска, и наносится на пораженные участки 2–3 раза в неделю, длительность курса — от 12 до 16 недель максимум. По последним данным, полный ответ на лечение наблюдался в 40 % случаев, частичный — в 50 %. Несмотря на побочные эффекты (рис. 21) у приблизительно 46 % пациенток (локальная воспалительная реакция), требующие в ряде случаев прервать курс, средство имеет ряд преимуществ, включая исключение хирургического вмешательства (главным образом у возрастных пациенток с рядом сопутствующих заболеваний), низкую вероятность рецидива после проведенного лечения, а также уместность в лечении никотинозависимых или пациенток со снижением общего иммунного ответа.



*Рис. 21.* Воспалительная реакция (осложнения терапии имиквимодом)

Цидофовир — ациклическое фосфонатное производное нуклеотида с широким спектром противовирусного (ДНК) действия. Это единственный препарат целенаправленного противовирусного действия, используемый в настоящее время для местного лечения предраковых или кондиломатозных поражений нижнего отдела генитального тракта и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (папилломатоз дыхательных путей). Участки поражений, обработанные цидофовиром, подвергаются некрозу без повреждения нормальной кожи соседних участков. Негативное влияние на соблюдение режима лечения оказывают боль и жжение.

Имеются отдельные сообщения о применении индол-3-карбинола для лечения нескольких пациенток с VIN. Индол-3-карбинол в больших количествах содержится в овощах семейства крестоцветных (брокколи и белокочанная капуста). Это вещество вызывает гибель клеток за счет стимуляции апоптоза (смерть отдельных клеток) и подавляет эстрогенопосредуемый рост. Индол-3-карбинол блокирует синтез онкобелка E7, который играет основную роль в «ускользании» от иммунного надзора организма. Следствием является активация собственных сил иммунитета организма. Следующим важным свойством индол-3-карбинола является препятствие образованию «агрессивного» 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена, и, кроме того, он вызывает избирательный апоптоз вирус-инфицированных клеток. Природные вещества индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, входящие в состав одного препарата, оказывая мультитаргетное действие, способны устранять многие негативные последствия ВПЧ-инфекции. Препарат назначают внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3–6 месяцев.

Комбинация эксцизии скальпелем и применения имиквимода в виде крема в качестве адьюванта не дает преимуществ с точки зрения более низкой частоты рецидивов, но может предоставить возможность менее обширных иссечений и лучшего сохранения функции и анатомии органа.

Частота рецидивов после иссечения колеблется от 20 до 40 %. Наличие мультифокальной патологии связано с более высокой частотой рецидивов. Большинство рецидивов происходит в первые 3 месяца после лечения. Рецидивы отмечаются у 17 % пациенток, у которых при гистологическом исследовании препаратов после эксцизии изменений не обнаружено, и у 47 % пациенток, у которых в краях иссеченных препаратов выявлена неоплазия. Таким образом, отрицательные хирургические края не гарантируют полного излечения.

### БОЛЕЗЬ ПЕДЖЕТА ВУЛЬВЫ

В большинстве опубликованных исследований хирургия является краеугольным камнем в лечении болезни Педжета вульвы. Хирургические варианты варьируют от широкого локального иссечения (широкой эксцизии) до радикальной вульвэктомии с паховой лимфаденэктомией или без нее. Если нет основного инвазивного заболевания, наиболее часто используемым хирургическим лечением является широкая резекция с достижением чистых краев отсечения с отступом на расстояние 2 см. Поскольку болезнь Педжета считается истинным интраэпителиальным образованием, ее следует лечить соответственно. Обычно достаточно провести широкое иссечение всей зоны поражения. Несмотря на адекватное отступление от хорошо видимых границ первичного очага при его иссечении, клетки, типичные для болезни Педжета, находят при гистологическом исследовании даже в краях резекции, то есть они проникают на значительное расстояние — в кожу, которая выглядит здоровой. Это наблюдается настолько часто, что срочное гистологическое исследование краев резекции — обязательное условие для выполнения операции по поводу болезни Педжета (рис. 22, 23).

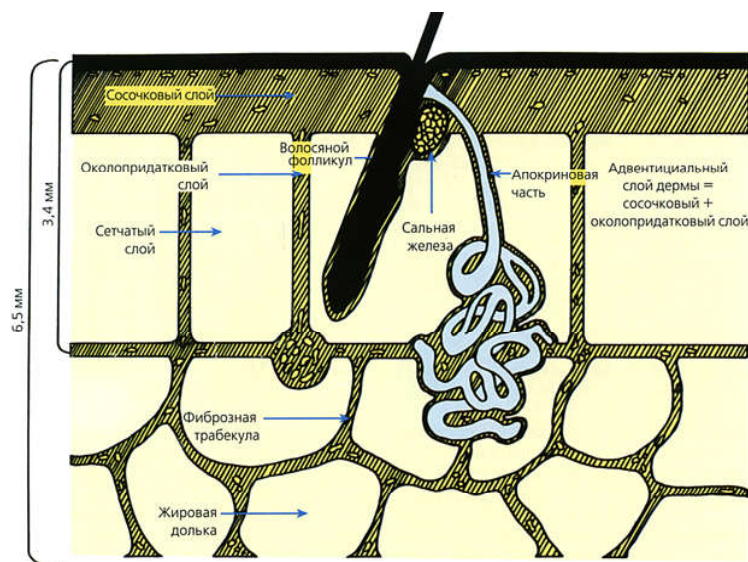
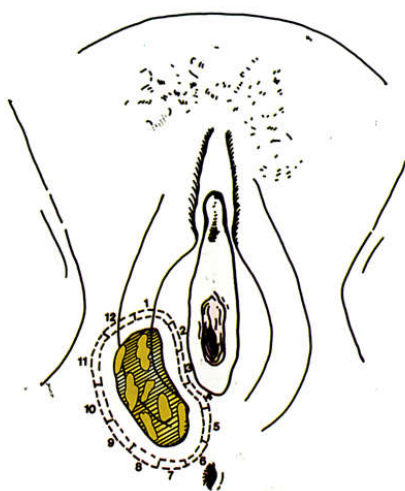


Рис. 22. Схема строения кожи вульвы



*Рис. 23.* Схема вульвы с зоной болезни Педжета на правой половой губе с маркировкой для срочного гистологического исследования

Рецидивы нередко возникают и при отрицательных краях резекции. Удаление всей толщины кожи с основанием волосяных фолликулов не гарантирует отсутствия рецидива, так как апокриновые железы расположены в проекции непораженной кожи вульвы, то есть истинное поражение может быть латеральнее видимого кожного поражения. И первичные, и рецидивные очаги могут иметь довольно большой размер. Повторные иссечения не защищают от очередной неудачи (рис. 24). Для закрытия операционной раны при необходимости используют кожный трансплантат.



*Рис. 24.* Рецидивы болезни Педжета после хирургического иссечения

Медикаментозная терапия с применением имиквимода в виде крема 5 % для локального воздействия является безопасным вариантом консервативного лечения болезни Педжета вульвы с минимальными побочными реакциями. Эффективность такого лечения составляет от 22 до 90 % (рис. 25).



*Рис. 25. Результат лечения болезни Педжета:*  
*а* — вид до лечения; *б* — через 2 месяца терапии имиквимодом; *в* — через 4 месяца терапии имиквимодом

ФДТ не оказывает лечебного эффекта, но используется для контроля симптомов.

Лучевую терапию можно рассматривать при поражении лимфатических узлов или положительном хирургическом крае в ситуациях сопутствующего инвазивного заболевания, когда имеются противопоказания к операции или в неоперабельных ситуациях.

### **МЕЛАНОМА IN SITU ВУЛЬВЫ**

Предпочтительным методом диагностики при небольших поражениях является эксцизионная биопсия с полным иссечением и удалением в глубину, чтобы исключить инвазию. Широкое местное иссечение со свободным хирургическим краем на 1 см считается радикальным. В оценке лимфатических узлов нет необходимости. Прогноз, как правило, благоприятный, хотя несколько лучше для меланомы *in situ*, развившейся из меланоцитарного невуса, по сравнению с меланомой *de novo*. Согласно результатам единственного доступного исследования, в котором приняли участие 394 пациентки с меланомой вульвы *in situ*, общая выживаемость в течение 5 лет составила 74,4 %.

### **ПРЕДРАКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВЛАГАЛИЩА**

Поражения ВПЧ/VaIN1 (LSIL) считаются проявлениями ВПЧ-инфекции с низким риском прогрессирования и высоким потенциалом спонтанной регрессии. Таким образом, поражения LSIL можно безопасно наблюдать. Поражения HSIL имеют высокий предраковый потенциал и требуют лечения.

Стабильность и состав вагинального микробиома играют важную роль в определении врожденного иммунного ответа хозяина и восприимчивости к инфекциям, включая ВПЧ. Истощение видов *Lactobacillus* связано с наличием инфекции высокоонкогенных ВПЧ и увеличивается с увеличением тяжести заболевания. Уровень микробиома, обедненного *Lactobacillus*, составляет всего 10 % у здоровых людей, тогда как у пациентов с LSIL, HSIL и инвазивным раком шейки матки он увеличивается в 2, 3 и 4 раза соответственно. Кроме того, было обнаружено, что истощение *Lactobacillus* связано с прогрессированием или регрессом CIN. Аналогичным образом у пациентов с VaIN наблюдается повышенное содержание нескольких бактерий, связанных с бактериальным вагинозом. Потенциальные механизмы влияния вагинального микробиома заключаются в изменении вагинального pH, выработке бактериоцина, разрушении слизистой оболочки и целостности эпителия. Будущие исследования вагинальной микробиоты могут выявить новую важную информацию для понимания начала и биологического поведения VaIN.

Традиционные методы лечения VaIN, такие как вагинэктомия и брахитерапия, в настоящее время используются только в редких случаях обширного и стойкого поражения, поскольку чреваты осложнениями, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Более консервативные варианты, такие как локальное иссечение, лазерная абляция и местная медикаментозная терапия, целесообразно использовать в качестве первой линии лечения, особенно у молодых пациентов и при мультифокальном заболевании.

Хирургические методы лечения VaIN включают как эксцизионную, так и абляционную методику. Для иссечения обычно используют хирургический метод, CO<sub>2</sub>-лазер, кавитационную ультразвуковую хирургическую аспирацию и электрохирургическую петлевую эксцизию, тогда как абляционный эффект оказывают CO<sub>2</sub>-лазерная вапоризация, ФДТ и электрокоагуляция (фульгурация).

После иссечения, помимо непосредственных осложнений, таких как кровотечение или инфицирование раневой поверхности, наблюдавшихся у 4 % пациентов, возможны поздние осложнения, в том числе укорочение или стеноз влагалища. CO<sub>2</sub>-лазерная терапия отличается невысокой травматизацией и позволяет лечить заболевание с признаками мультифокального поражения.

Частичная верхняя вагинэктомия считается методом выбора при VaIN3, расположенной в апикальной части или в области рубца влагалищной манжетки (если матка удалена ранее). В случаях мультифокальных поражений или поражений с вовлечением нижней трети влагалища верхняя вагинэктомия может сочетаться с лазерной вапоризацией слизистой в нижних отделах влагалища. Тотальная вагинэктомия не является рекомендуемой процедурой, поскольку она приводит в последующем к невозможности половой жизни.

Процедура петлевого электрохирургического иссечения отличается сложностями контроля глубины иссечения. Глубокий некроз является одним из возможных поздних осложнений. Если патологический процесс распространяется на шейку матки или расположен в верхней трети влагалища, эффективное лечение может быть проведено только путем гистерэктомии.

При отсутствии инвазии может быть выполнена CO<sub>2</sub>-лазерная вапоризация, которая проводится под местной анестезией. При использовании абляционных методов лечения VaIN важно не пропустить инвазивный рак. Глубина пораженного вагинального эпителия обычно составляет менее 1 мм, средняя толщина — 0,4 мм. Деструкция эпителия на глубину 1–1,5 мм, включая зону термического некроза, достаточна для разрушения эпителия, содержащего SIL, без повреждения подлежащих структур. В случаях ранее выполненной гистерэктомии по поводу HSIL шейки матки, в грубом рубце культи влагалища остаточное поражение (VaIN или скрытый рак) не может быть разрушено с помощью местного аблятивного лечения. При VaIN после гистерэктомии по поводу CIN3 лазерная вапоризация и препараты местного действия не используются, так как они не могут проникнуть в эпителий, находящийся в рубце влагалища. В этих случаях предпочтительнее хирургическое вмешательство.

ФДТ также является аблятивным, высокоселективным и эффективным методом лечения SIL и ВПЧ-поражений нижнего этажа женских половых органов (рис. 26).

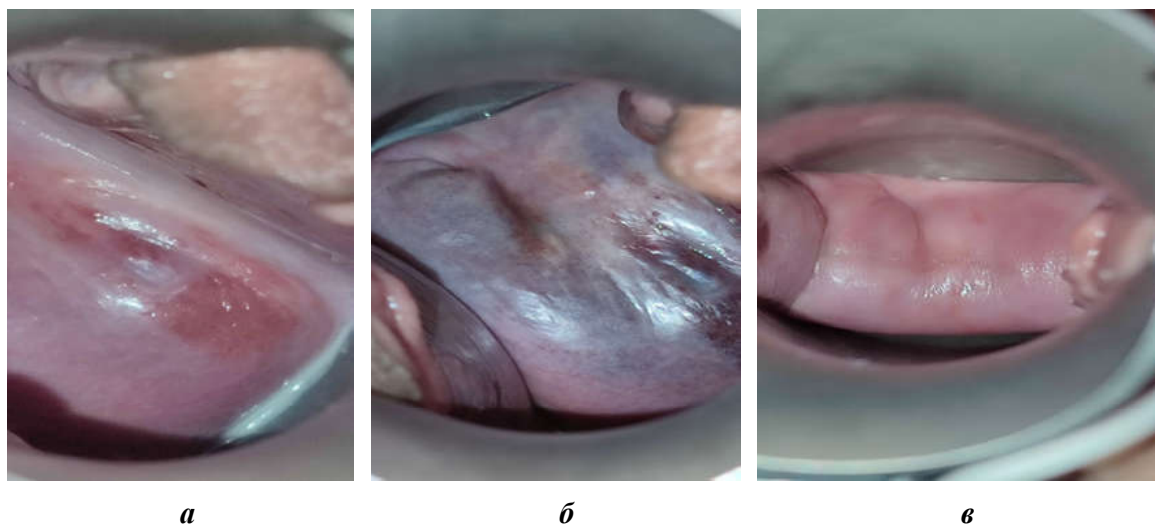


Рис. 26. ФДТ VaIN:

*а* — до лечения; *б* — через 3 суток после лечения; *в* — через 6 месяцев после лечения

Электрокоагуляция также используется в терапии VaIN. Диатермия позволяет достичь желаемой глубины абляции и контролировать ее на глубину 1,5 мм. Однако данный метод обладает меньшей эффективностью, чем лазеротерапия. Плазменная коагуляция — это абляционный метод, который

вызывает выпаривание тканей, аналогичен CO<sub>2</sub>-лазерной абляции с преимуществами в плане безопасности и отсутствия необходимости в дополнительном обучении персонала.

Преимущество местного применения терапевтических средств заключается в лечении всей слизистой оболочки влагалища с охватом мультифокальных поражений и очагов, расположенных в складках и углублениях влагалища.

Имиквимод является модификатором иммунного ответа, индуцирует цитокины, стимулирующие активность естественных клеток-киллеров, способствует созреванию и активности клеток Лангерганса, повышает эффективность Т-клеточного ответа. Доказав свою эффективность в лечении VIN, имиквимод вызвал большой интерес при лечении VaIN. Применение имиквимода для лечения персистирующей ВПЧ-инфекции после терапии цервикального или вагинального SIL при медиане наблюдения 33,6 месяца приводит к цитологической/гистологической регрессии и элиминации ВПЧ у 51,4 % пациентов. Режим очень низких доз имиквимода — крем 5 % (0,25 г 1 раз в неделю в течение 3 недель) — используют для лечения VaIN1. Имиквимод эффективен для лечения VaIN2/3. Лечение должно проводиться не реже 3 раз в неделю в течение минимум 8 недель. В качестве потенцирующего агента дополнительно проводят интравагинальную терапию эстрогенами. Общая частота регрессии при этом составляет 85,5 %.

Брахитерапия является хорошим вариантом лечения, хотя ее обычно не предлагают из-за риска долгосрочных радиационных осложнений. Тем не менее метод может быть эффективен для отдельных пациентов с VaIN2/3, у которых после консервативной терапии произошел рецидив заболевания или невозможна операция. Для лечения VaIN используют как низкодозную, так и высокодозную внутрисполостную брахитерапию. Для лечения VaIN нет стандартизации в назначении доз. Обычно суммарная доза составляет 60 Гр на глубину 5 мм от слизистой влагалища, проводится посредством непрерывной брахитерапии с низкой мощностью дозы или брахитерапии с импульсной мощностью дозы. Более высокие дозы могут вызвать значительный фиброз и стеноз влагалища. Поздние осложнения брахитерапии включают изменения размеров влагалища, эластичности, что приводит к сексуальной дисфункции и снижению качества жизни.

Для лечения VaIN можно использовать комбинированную терапию. Для пациентов с рецидивом VaIN после хирургического лечения можно применять имиквимод. Такая же эффективность отмечена при сочетании эксцизионного и медикаментозного лечения. Местное применение ФДТ в сочетании с CO<sub>2</sub>-лазером также эффективно, безопасно и хорошо переносится при лечении LSIL и ВПЧ высококанцерогенного риска.

## ПРОГНОЗ И НАБЛЮДЕНИЕ

Прогноз при фоновых и предраковых заболеваниях вульвы зависит от своевременности начатого лечения. На ранних этапах заболевания прогноз благоприятный: даже если консервативная терапия не окажет должного эффекта, можно прибегнуть к хирургическому лечению малого объема, что в большинстве случаев приводит к полному излечению. Но, к сожалению, женщины в постменопаузе не часто посещают гинеколога, связывая это с отсутствием половой жизни или ее малой активностью. Также играет роль и малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, что приводит к поздней обращаемости: зачастую женщины обращаются к специалисту, когда у них уже развился рак.

После лечения VIN женщины должны регулярно наблюдаться с тщательным клиническим обследованием, включая биопсию любых подозрительных участков. Риск прогрессирования в злокачественное новообразование широко варьирует и составляет около 10 % для VHSIL и до 50 % для dVIN.

Риск развития рецидива зависит от следующих факторов: «чистые» края после хирургического лечения, очаговый или мультифокальный процесс, площадь поражения. В среднем повторное развитие дисплазии встречается в 30 % случаев после проведенного лечения, поэтому ведущее значение имеет динамическое наблюдение у гинеколога 1 раз в 6 месяцев в первый год после лечения, а в последующем — ежегодно. Пациенткам рекомендовано отказаться от курения.

Независимо от вида хирургического подхода, риск развития рецидива VIN составляет до 60 %. Около 2–4 % пациенток, лечение которым проведено хирургическим путем, имеют риск развития инвазивного рака. Около 25 % рецидивов являются поздними (более 44 месяцев после первоначального диагноза). Женщин необходимо четко информировать о признаках и симптомах (таких как боль или язвы), наличие которые должны побудить к более раннему осмотру гинекологом.

Поскольку у 4–25 % женщин с диагнозом VIN в последующем может развиться интраэпителиальная неоплазия в других отделах нижних половых путей, при динамическом наблюдении обязателен тщательный осмотр всей аногенитальной области и ежегодное проведение цитологического скрининга рака шейки матки. Прогрессирование в инвазивный рак после лечения VaIN2/3 отмечено в 3,2–5,8 % случаев со средним временным интервалом после завершения первичного лечения 54,6–61 месяц. Требуется длительное наблюдение, особенно среди пациентов с VaIN2/3, а также после предшествующей гистерэктомии по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Сроки контрольных осмотров аналогичны тем, которые установлены при CIN. Чтобы избежать путаницы с реактивными изменениями, первое обследование после лечения VaIN2/3

следует проводить не ранее чем через 6 месяцев после завершения лечения с использованием ко-тестирования (цитологический и ВПЧ-тест). Если наблюдается полный ответ на терапию и нет новых поражений через 6 и 12 месяцев наблюдения, пациенты переходят на ежегодное цитологическое обследование или совместное тестирование (цитология и ВПЧ) каждые 2–3 года. В случае положительного результата теста на ВПЧ и/или аномальных цитологических мазков рекомендуется кольпоскопическое обследование влагалища. При аномальных результатах кольпоскопии требуется выполнение биопсии.

## ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика как фоновых, так и предраковых заболеваний вульвы и влагалища должна быть направлена на предупреждение инфекций, передающихся половым путем, особенно ВПЧ, устранение обменно-эндокринных нарушений, соблюдение правил личной гигиены и предупреждение развития воспалительных заболеваний вульвы. Первичная профилактика с проведением вакцинации значительно снизит инфицированность населения ВПЧ, следовательно, станет эффективным средством предупреждения развития ряда онкологических заболеваний. На территории Беларуси лицензированы 2 инактивированные вакцины для профилактики инфекций, вызванных ВПЧ, — «Гардасил» и «Церварикс». Вакцины содержат главные капсидные белки L1, которые сами собираются в вирусоподобные частицы. Вакцина «Гардасил» направлена против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, «Церварикс» — против 16-го, 18-го типов.

Эффективность вакцин против ВПЧ в профилактическом плане несомненна и зависит от их типа. Приблизительно 90 % поражений вульвы связаны с генотипами ВПЧ, включенными в состав 9-валентной вакцины против ВПЧ («Гардасил 9»).

Вторичной профилактикой является посещение гинеколога и проведение гинекологических осмотров у женщин после 30 лет, цитологического исследования мазков-отпечатков и соскобов. У женщин с САЛВ, которые соблюдают режим местного применения стероидов, частота рака вульвы гораздо ниже, а симптомы лучше контролируются. Женщинам при раке вульвы и САЛВ часто не назначают местные стероиды после лечения, но их использование может снизить риск рецидива VIN почти вдвое. В настоящее время считается, что женщины должны продолжать регулярное использование местных стероидов, даже если нет клинических симптомов заболевания, также регулярно на протяжении всей жизни следует проходить профилактические осмотры. При отсутствии ответа на лечение или при подозрительных

поражениях (стойких эрозиях, опухолях и гиперкератозе) следует немедленно провести биопсию.

Использование вакцинации против ВПЧ-инфекции будет также способствовать и профилактике возникновения VaIN и рака влагалища.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основные факторы риска предраковых поражений вульвы.
2. Перечислите, какие иммуногистохимические исследования рекомендовано выполнять при выявлении преинвазивных поражений вульвы для дифференциальной диагностики плоскоклеточных поражений, болезни Педжета и меланомы.
3. Методы лечения предраковых поражений вульвы.
4. Отличия в хирургической тактике лечения VIN и dVIN.
5. Тактика ведения VIN при положительном крае после хирургического иссечения.
6. Адьювантное лечение dVIN на фоне САЛВ после хирургического иссечения.
7. Препараты и схемы медикаментозного лечения VIN.
8. Болезнь Педжета вульвы, методы лечения.
9. Меланома in situ вульвы, тактика ведения пациентов.
10. Профилактические мероприятия для снижения заболеваемости предраковыми поражениями вульвы.
11. Наблюдение после завершения первичного лечения предраковых поражений вульвы.
12. Иммуносупрессивные пациенты и предраковые поражения вульвы.
13. Методы лечения VaIN1.
14. Методы хирургического лечения VaIN2/3.
15. Назовите абляционные процедуры, которые можно использовать в лечении VaIN2/3.
16. Лекарственное лечение VaIN.
17. Назовите предпочтительные варианты терапии VaIN после гистерэктомии по поводу CIN3.
18. Лучевая терапия (брахитерапия) в лечении VaIN.
19. Наблюдение пациентов после излечения VaIN, режимы и методы контрольных осмотров.
20. Первичная и вторичная профилактика VaIN.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная*

1. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. / под ред. А. В. Прохорова. – Минск : Новое знание, 2019. – Ч. 2. Частная онкология / А. В. Прохоров, Ю. Е. Демидчик [и др.] – 480 с.
2. *Руководство по онкологии* : в 2 т. / под общ. ред. О. Г. Суконко. – Минск : Беларус. энцыклап. Імя Брукі, 2016. – Т. 2, кн. 2. – 440 с.
3. *Лекции по онкогинекологии* : учеб. для студентов / В. В. Кузнецов [и др.] ; под общ. ред. М. И. Давыдова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – С. 199–226.
4. *Клиническая онкогинекология* : в 3 т. / под ред. Ф. Дж. Дисаи, У. Т. Крисмана ; пер. с англ. под ред. Е. Г. Новиковой. – М. : Практическая медицина, 2012. – Т. 1. – 316 с.

### *Дополнительная*

5. *Консенсусные* заявления о преинвазивных поражениях вульвы Европейского общества гинекологической онкологии, Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний, Европейского колледжа по изучению заболеваний вульвы, а также Европейской федерации кольпоскопии (обзор) / О. П. Матылевич, И. В. Павлюковский, Е. П. Надточеева, [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 85–100.
6. *Основные* положения Консенсусного заявления европейских сообществ по лечению вагинальной интраэпителиальной неоплазии / О. П. Матылевич, И. А. Тарасов, С. Е. Шелкович, С.А. Мавричев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 528–544.

### *Нормативные правовые акты*

7. *Алгоритмы* диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол ; утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833049p> (дата обращения: 17.03.2025).
8. *Медицинское* наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии : клинический протокол ; утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 февр. 2018 г. № 17 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833049p> (дата обращения: 28.03.2025).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Введение .....	3
Эпидемиология.....	5
Классификации .....	6
Этиология и патогенез.....	9
Склероатрофический лихен .....	10
Плоскоклеточная гиперплазия.....	13
Смешанная дистрофия.....	14
Плоскоклеточные вульварные интраэпителиальные неоплазии .....	14
Клиническая картина.....	18
Диагностика.....	23
Лечение .....	30
Дистрофические заболевания вульвы .....	30
Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения вульвы.....	36
Болезнь Педжета вульвы .....	42
Меланома in situ вульвы .....	44
Предраковые поражения влагалища .....	44
Прогноз и наблюдение.....	48
Профилактика.....	49
Вопросы для самоконтроля.....	50
Список рекомендуемой литературы.....	51