



Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика

Н.В. Зароченцева¹, В.И. Краснополяский¹, Л.К. Джиджихия¹, Н.С. Меньшикова¹, И.И. Баранов², О.В. Ровинская¹, Л.А. Ашрафян², В.И. Киселев²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обобщение научных данных о диагностике, лечении, профилактике влагалищных интраэпителиальных неоплазий (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN).

Основные положения. VAIN — редкое бессимптомное предраковое заболевание. Основные факторы риска возникновения VAIN — инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ранее проведенная гистерэктомия. При диагностике применяются цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование, вагиноскопия и биопсия. В качестве методов лечения VAIN используются CO₂-лазер, петлевая электроэксцизия, кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация, лучевая терапия и др.

Заключение. Нельзя недооценивать опасность поражения влагалища у ВПЧ-позитивных пациенток даже после проведенной гистерэктомии. Влагалище следует исследовать во время каждой кольпоскопии. Вакцинация против ВПЧ является действенной мерой профилактики ВПЧ-ассоциированных раков и предраков, включая VAIN.

Ключевые слова: интраэпителиальная неоплазия влагалища, рак влагалища, клинические проявления, фотодинамическая терапия, вакцинация, вирус папилломы человека.

Вклад авторов: Зароченцева Н.В. — участие в написании статьи, утверждение рукописи для публикации, редактирование статьи после рецензирования; Краснополяский В.И. — редактирование статьи после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи; Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С. — проверка критически важного содержания статьи; Баранов И.И., Ашрафян Л.А. — проверка критически важного содержания статьи, одобрение окончательной версии статьи; Ровинская О.В. — участие в написании статьи, редактирование статьи после рецензирования; Киселев В.И. — утверждение рукописи для публикации, одобрение окончательной версии статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баранов И.И., Ровинская О.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Влагалищные интраэпителиальные неоплазии: диагностика, лечение, профилактика. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 44–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-44-50



Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Diagnostics, Treatment, and Prevention

N.V. Zarochentseva¹, V.I. Krasnopolsky¹, L.K. Dzhidzhikhia¹, N.S. Menshikova¹, I.I. Baranov², O.V. Rovinskaya¹, L.A. Ashrafyan², V.I. Kiselev²

¹ Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of Moscow Region; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

² V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: to summarise scientific data on diagnostics, treatment and prevention of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN).

Key Points. VAIN is a rare asymptomatic pre-malignant condition. The key factors for VAIN are HPV infection and history of hysterectomy. Diagnosis is based on cytologic screening, HPV testing, vaginoscopy, and biopsy. VAIN is treated with CO₂ laser, loopelectroexcision, cavitation ultrasonic surgical aspiration (CUSA), radiation therapy, and other.

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4870-1626. E-mail: Levaa2004@yohoo.com

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Джиджихия Лела Константиновна — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 1278-4233. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-0957>. E-mail: lel3311@yandex.ru

Зароченцева Нина Викторовна (автор для переписки) — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>. E-mail: ninazar11@mail.ru

(Окончание на с. 45.)

Conclusion. The risk of vaginal lesions in HPV positive patients cannot be ruled out even following uterotomy. Vaginal examination should be performed during every colposcopy. HPV vaccination is a useful measure to prevent HPV associated cancer and premalignancy including VAIN.

Keywords: vaginal intraepithelial neoplasia, vaginal cancer, clinical presentations, photodynamic therapy, vaccination, human papilloma virus.

Contribution: Zarochentseva, N.V. — participation in manuscript preparation, approval of the manuscript for publication, article reviewing after peer review; Krasnopolsky, V.I. — article reviewing after peer review, approval of the final article version; Dzhidzhikhia, L.K. — review of critically important material; Menshikova, N.S. — review of critically important material; Baranov, I.I. — review of critically important material, approval of the final article version; Rovinskaya, O.V. — participation in manuscript preparation, article reviewing after peer review; Ashrafyan, L.A. — review of critically important material, approval of the final article version; Kiselev, V.I. — approval of the manuscript for publication, approval of the final article version.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zarochentseva N.V., Krasnopolsky V.I., Dzhidzhikhia L.K., Menshikova N.S., Baranov I.I., Rovinskaya O.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Diagnostics, Treatment, and Prevention. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 44–50. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-44-50

Настоящий обзор имеет своей целью обобщение научных данных о диагностике, лечении, профилактике влагалищных интраэпителиальных неоплазий (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN). Проанализирована доступная медицинская литература с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU. В обзор преимущественно включены работы, изданные за последние 10 лет, с учетом их высокой информативности.

Карцинома влагалища — редкая опухоль, среди всех злокачественных новообразований органов малого таза ее доля составляет всего 1–4% [1]. В 2017 году в РФ среди женского населения зарегистрированы 17 587 новых случаев рака шейки матки и 6500 летальных исходов; более 2000 новых случаев рака вульвы, более 500 — влагалища. Следует отметить, что с 2011 года наблюдается прирост заболеваемости злокачественными образованиями влагалища на 16,4%. Так, в 2011 году частота рака влагалища на 100 тыс. населения составила 0,54, а в 2015 году — 0,62 [2, 3]. Преинвазивные признаки заболевания диагностируют в виде интраэпителиальных опухолевых изменений, называемых VAIN [1].

Ранее считалось, что VAIN выявляется реже, чем рак влагалища, так как она часто не диагностировалась. В исследованиях сообщалось о снижении распространенности VAIN — 0,2–0,6 на 100 000 женщин, что составляет 0,5% от всех опухолевых поражений нижних отделов половых путей [4]. Однако У. Не и соавт. в недавнем исследовании, в которое включены 419 пациенток, доказали, что частота возникновения VAIN высока и всего лишь в 4 раза меньше, чем CIN (12,2% и 48,0% соответственно) [5].

В последнее десятилетие отмечается неуклонное увеличение числа зарегистрированных больных VAIN. Это обусловлено широким применением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии в скрининге рака шейки матки [1, 6].

Возраст, в котором может возникнуть VAIN, варьирует от 24 до 80 лет, но в настоящее время она выявляется у женщин более молодого возраста, и считается, что это связано

с повышением распространенности папилломавирусной инфекции половых путей [7].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВЛАГАЛИЩНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПАЗИЙ

По МКБ-10, данное заболевание кодируется следующим образом.

N89.0 Слабовыраженная дисплазия влагалища — VAIN I, для которой характерно развитие атипии в нижней трети эпителиального пласта.

N89.1 Умеренная дисплазия влагалища — VAIN II, для которой характерно развитие атипии в двух третях эпителиального пласта.

N89.2 Резко выраженная дисплазия влагалища, не классифицированная в других рубриках, — VAIN III, тяжелая карцинома *in situ* с атипией по всей толщине эпителия — от базальной мембраны до поверхности.

N89.3 Дисплазия влагалища неуточненная.

Согласно еще одной ориентировочной классификации, в основе которой лежит клинико-патологическое описание, выделяются четыре формы: *de novo*, или изолированная; ассоциированная с вульварной интраэпителиальной неоплазией (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) или инвазивным раком наружных половых органов; ассоциированная с cervical intraepithelial neoplasia (CIN); ассоциированная с CIN и VIN или их инвазивными вариантами [8].

ЭТИОЛОГИЯ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПАЗИИ

Несмотря на малую изученность данного заболевания, выделяют несколько этиологических факторов развития VAIN. Основной причиной возникновения VAIN является ВПЧ [9]. Всего к настоящему моменту описано свыше 190 типов ВПЧ, среди которых выделяют типы высокого и низкого онкогенного риска.

К онкогенным относят 12 типов ВПЧ, из них наиболее значимы 16-й и 18-й. Они становятся причиной до 80% случаев рака влагалища. Количество выявленных случаев рака

Киселев Всеволод Иванович — член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-3420>. E-mail: vkis10@mail.ru

Краснопольский Владислав Иванович — академик РАН, д. м. н., профессор, президент ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9537-1147. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-9024>. E-mail: ninazar11@mail.ru

Меньшикова Наталья Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9710-2930. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4088-6937>. E-mail: Mnckmm@mail.ru

Ровинская Ольга Валериевна — аспирант поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-5740>. E-mail: Osy_a_92@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 44.)

влагалища в 2014 и 2015 гг. — 458 и 491 соответственно. Доля ассоциации злокачественного поражения влагалища с ВПЧ 16-го и 18-го типов составляет 40% [3].

Во всех исследованиях, направленных на выявление ВПЧ при VAIN и раке влагалища, ВПЧ 16-го типа был наиболее распространенным. ВПЧ обнаружен у 99–100% женщин с low-grade squamous intraepithelial lesions/VAIN I, у 90–96% с high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)/VAIN II–III и у 64–75% с инвазивным раком влагалища [10–15].

Высокий риск VAIN наблюдается у женщин, у которых ранее уже была дисплазия шейки матки и вульвы, особенно при консервативном лечении, включая лазер, диатермию петлей или криотерапию. Связь VAIN с CIN встречается в 65% случаев, с VIN — в 10%, тогда как сочетание с сопутствующими CIN и VIN — в 30–80% случаев [9].

Другой немаловажный этиологический фактор — выполненная гистерэктомия по поводу дисплазии шейки матки [1]. После гистерэктомии у 17,8% пациенток наблюдают вагинальную неоплазию, спровоцированную недостаточным иссечением стенки влагалища [6]. В некоторых исследованиях частота выявления VAIN варьирует от 7,4% до 39,5% (такая разница в значениях связана с различным количеством пациенток, которые были охвачены исследованиями) [16–20].

Фактором развития VAIN является и ранее проведенная лучевая терапия по поводу рака шейки матки. Частота VAIN может повышаться через 10–15 лет после лучевой терапии: предполагается, что эпителий влагалища сенситизируется низкодозным излучением к последующему развитию неоплазии [7]. VAIN, которая возникает после лучевой терапии гинекологических злокачественных заболеваний, труднее поддается лечению по сравнению с теми, что появляются при отсутствии предварительной обработки излучением, для нее характерны большая частота рецидивов и, возможно, более выраженная тенденция к прогрессированию [21].

К факторам развития VAIN относят иммуносупрессию после трансплантации почки или других органов либо другие причины иммунодефицита, включая ВИЧ-инфекцию [6]. Установлено, что VAIN I диагностируется у 43–53% женщин, живущих с ВИЧ, а VAIN II–III — у 13–16% [22–24].

Этиологическими факторами считают также внутриутробное воздействие диэтилстильбэстрола и курение. Двадцать пять лет назад повышенный относительный риск развития CIN II–III и VAIN II–III был отмечен у женщин, подвергшихся воздействию диэтилстильбэстрола в утробе матери, и с тех пор это подтвердилось [9, 25]. Связь с курением была обнаружена в 41–51% случаев [9, 26, 27]: курящие женщины с ВПЧ-инфекцией имеют значительно более высокий риск VAIN II–III по сравнению с таковым у некурящих [9, 28].

ЧАСТОТА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Время, за которое развивается патология влагалища, может составлять от 2 до 17 лет. У 1–3% пациенток с CIN уже имеется или в последующем развивается VAIN [7]. По данным исследования 2017 г., в 18,9% случаев одновременно выявляются интраэпителиальные неоплазии шейки матки и влагалища (свода) [5]. Частота VAIN после гистерэктомии с сопутствующей CIN колеблется от 0,9% до 6,8% [19].

В ретроспективном исследовании установлено, что частота прогрессии VAIN у пациенток после лучевой терапии, проведенной по поводу онкогинекологических заболеваний, была в 2 раза выше, чем у женщин, такую терапию не получавших [21]. Средний период от постановки диагноза ВИЧ до развития VAIN — 14 лет [24].

Точный злокачественный потенциал VAIN по-прежнему неизвестен. В то же время в нескольких исследованиях частота прогрессирования VAIN до рака влагалища составляла от 2% до 7% [21, 29, 30].

КЛИНИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

У больных VAIN отсутствуют патогномоничные жалобы. Пациентки могут жаловаться на боли внизу живота и необычные выделения из влагалища, но наличие очагов эндометриоза также может стать основанием для жалоб на боли, кровянистые выделения из половых путей, поэтому диагноз часто бывает случайным [9].

ДИАГНОСТИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Осмотр. При осмотре в зеркалах очаги VAIN имеют шероховатую поверхность, сероватый или розовый цвет, могут иметь вид остроконечных или плоских кондилом.

Цитология. Цитологический метод исследования может использоваться для скрининга VAIN, особенно у женщин после гистерэктомии, потому что у них он показал не меньшую чувствительность, чем у пациенток, которым гистерэктомия не проводилась. Цитологическая чувствительность к VAIN II–III составила 58,8–80,8% независимо от того, была в анамнезе гистерэктомия или нет [6].

Скрининговая программа в Великобритании недавно рекомендовала включить в протокол наблюдения после гистерэктомии по поводу полностью удаленной CIN результаты цитологии через 6 и 18 месяцев [7].

Оценка точности влагалищной цитологии в прогнозировании HSIL/VAIN II–III ограничена несколькими доступными исследованиями. В одном проспективном исследовании 830 женщин после гистерэктомии чувствительность ее была 83% [10, 31]. Положительная прогностическая ценность цитологии для HSIL/VAIN II–III, по данным нескольких работ, колеблется от 0 до 14% [10].

ВПЧ-тестирование. Инфицированность ВПЧ одинаково распространена среди женщин с интактной маткой и среди женщин после гистерэктомии. Чувствительность ВПЧ-типирования для VAIN II–III составляет 92,3–93,5% независимо от того, была в анамнезе гистерэктомия или нет [6]. Чувствительность положительного ВПЧ-теста варьируется от 15% для прогноза HSIL/VAIN II–III до 75% для прогноза персистенции/прогрессирования VAIN [10].

Вагиноскопия. Представляет собой осмотр слизистой влагалища кольпоскопом под увеличением и с источником света. В большинстве случаев VAIN развивается в верхней трети, а средняя и нижняя трети поражаются менее чем в 10% случаев. VAIN после гистерэктомии, выполненной по поводу CIN, обычно возникает в складках купола влагалища на 3 и 9 ч, так называемых «собачьих ушках» сводов влагалища [7].

При вагиноскопии необходимо использовать дополнительные инструменты, например изогнутые щипцы или щипцы Дежардена либо Когана. Важно нанести разбавленный раствор (3–5%) уксусной кислоты на всю слизистую

влагалища. При отсутствии аллергии на йод следует также применять раствор Люголя (проба Шиллера); йод-негативные области видны в очагах VAIN.

Множество влагалищных складок, карманов, мультифокальный характер поражения требуют, чтобы кольпоскопист во время кольпоскопического исследования поворачивал зеркало с полностью открытыми створками на 360 градусов, особенно при его удалении, чтобы увидеть полностью все стенки влагалища [7, 10, 32].

В 2012 г. Международная федерация патологии шейки матки и кольпоскопии опубликовала пересмотренную терминологию для нормальных и патологических кольпоскопических характеристик влагалища, включая VAIN (табл. 1) [33].

Биопсия. При выявлении поражения во время вагиноскопии необходимо провести биопсию влагалища, так как только результат гистологического исследования поможет различить нормальный эпителий, доброкачественное, продуктивное поражение VAIN I и предрак. Поражения в верхних двух третях влагалища обычно не требуют анестезии перед биопсией, однако в нижней трети влагалища больше нервных окончаний, и перед биопсией может потребоваться местная или инъекционная анестезия.

Выбор биопсийных щипцов зависит от предпочтений врача. Необходимо немного вывести зеркало в среднюю или нижнюю треть влагалища и подтянуть открытые створки, чтобы складки с VAIN приняли выпуклую форму и было легче выполнять биопсию. В таких случаях можно использовать и крючок.

Редко развивается серьезное кровотечение, но оно легко останавливается путем аппликации нитрата серебра или раствора Монселя (сульфат железа).

Лучевые изменения во влагалище трудно оценить, поэтому обязательно проводится многофокусная биопсия любых подозрительных участков [7, 10].

ЛЕЧЕНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Лечение необходимо индивидуализировать в зависимости от характеристик пациентки, распространения болезни и предыдущих терапевтических процедур. С помощью радикального лечения сложно достигнуть результата, потому что стенки влагалища находятся в тесной связи с мочеиспускательным каналом, мочевым пузырем и прямой кишкой. Это условие также объясняет риск осложнений, связанных с эксцизионной хирургией и радиотерапией (табл. 2) [9].

Таблица 1

Терминология Международной федерации патологии шейки матки и кольпоскопии для нормальных и патологических кольпоскопических характеристик влагалища

| Разделы | Характеристики |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Общая оценка | Адекватная и неадекватная оценка зоны трансформации (по причине наличия воспаления, кровотечения, рубца) |
| Нормальные кольпоскопические данные | Плоский эпителий: зрелый или атрофический |
| Патологические кольпоскопические данные | <i>Общие принципы</i> Верхняя треть или нижние две трети. Передняя, задняя или латеральная стенка (правая или левая). Степень 1 (легкие): тонкий ацетобелый эпителий, нежная пунктация и мозаика. Степень 2 (выраженные): плотный ацетобелый эпителий, грубая пунктация и мозаика. Подозрение на инвазию: атипические сосуды. Дополнительные признаки: хрупкие сосуды, неровная поверхность, экзотичное образование, некроз с изъязвлением (некротический), опухоль и макроскопическое образование. Неспецифические признаки: цилиндрический эпителий (аденоз); окрашивание измененной поверхности раствором Люголя (тест Шиллера) — окрашиваются или не окрашиваются, лейкоплакия |
| Редкие находки | Эрозия (травматическая), кондилома, полип, киста, эндометриоз, воспаление, стеноз влагалища, врожденная зона трансформации |

Таблица 2

Виды лечения влагалищной интраэпителиальной неоплазии

| Местное лечение | Абляция | Иссечение | Другие |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Имиквимод. Трихлоруксусная кислота. 5-фторурацил | CO ₂ -лазер. Фотодинамическая терапия | CO ₂ -лазер. Петлевая электроэксцизия. Частичная вагинэктомия. Тотальная вагинэктомия. Кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация | Радиотерапия |

CO₂-лазер может быть использован в качестве метода абляции и метода эксцизии, поэтому несколько авторов считают его методом выбора [9, 30, 34, 35].

Сообщалось об использовании лазерной вапоризации для лечения поражений в других местах, помимо сводов влагалища, а также в случае необходимости сохранения половой функции у молодых сексуально активных женщин. CO₂-лазер полезен при терапии труднодоступных участков влагалища, таких как угловые карманы свода влагалища после гистерэктомии. Недоступность некоторых поражений является вероятной причиной терапевтической неудачи при использовании данного метода. Поэтому лазерная вапоризация должна выполняться, когда оператор подтверждает, что все поражение полностью визуализировано, когда нет подозрений на инвазию и нет грубых рубцов или деформации свода влагалища [9, 36].

Рекомендуется проводить тщательную вапоризацию свода у женщин после гистерэктомии из-за высокого риска инвазии. Минимальная глубина такой обработки должна составлять 1,5 мм, а толщина поражения эпителия VAIN варьирует от 0,1 до 1,4 мм [9, 37]. Лазер эффективен в 42–90% случаев. Частота рецидивов составляет 0–42%.

Эта процедура имеет много преимуществ: точность в обоих направлениях и точность глубины разрушения, малое количество побочных эффектов, минимальная потеря крови, а также возможность объединения лазерного иссечения и вапоризации. С другой стороны, его недостатками являются высокая стоимость и некоторые пропущенные поражения VAIN [9].

Петлевая электроэксцизия — хирургический эксцизионный метод, который можно применять для выполнения частичной верхней кольпотомии в гистологически подтвержденных единичных очагах VAIN II–III. Лечение проводится вместе с использованием 5-фторурацила [9, 34]. Иссекаются слизистая оболочка влагалища и часть подслизистой ткани. Процедура приводит к минимальному повреждению боковых стенок, подобно воздействию лазера.

Сообщается, что частота рецидивов в исследовании 23 пациенток составила 13% через 12 месяцев и 25% через 24 месяца [9, 38]. Осложнения редкие, но значимые, например перфорация сигмовидной ободочной кишки [9].

Кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация. Техника характеризуется селективным удалением пораженной ткани с минимальным повреждением окружающей здоровой ткани. Выполняется под общей или спинномоз-

говой анестезией в операционной. Количество рецидивов VAIN II–III после кавитационной ультразвуковой хирургической аспирации составляет от 25% до 34%, как при лазерной технике, но с меньшей частотой послеоперационных болей и с лучшим заживлением. Она эффективна приблизительно в 50% случаев рецидива [7, 9, 39].

Лучевая терапия (брахитерапия). Эта техника включает подведение источника излучения близко к участкам поражения VAIN. Обычно используется средняя доза в пределах 48–60 Гр, проводят 2 сеанса с интервалом в неделю. В ряде исследований частота рецидивов варьировала от 93–100%. При 25-летнем наблюдении 28 женщин, которым подвели более высокую дозу, частота возникновения рецидивов составила всего 7% [7].

Фотодинамическая терапия. Осуществляется с помощью лазерного луча с длиной волны 635 нм и выходной мощностью 80–125 Дж/см² с применением фотосенсибилизатора (например, 10% 5-аминолевулиновой кислоты), который селективно нацелен на пораженные клетки. Фотодинамическая терапия уже активно применяется в лечении CIN и VIN, а также использована в исследованиях больных с VAIN с неудовлетворительными результатами. Время заживления меньше, чем при лечении CO₂-лазером [9].

ПРОФИЛАКТИКА ВЛАГАЛИЩНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Вакцинация против папилломавирусной инфекции является приоритетной мерой первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных раков, в том числе рака шейки матки, вульвы и влагалища. Эффективность вакцины против ВПЧ 16/18 составляет 71% у женщин с уже приобретенными ВПЧ 16/18 при VAIN II–III, она также обеспечивает снижение числа всех случаев VAIN высокой степени поражения независимо от типа ВПЧ на 49% [40]. Гардасил показал 100%-ную эффективность при аногенитальных поражениях, которые включали ВПЧ-ассоциированные заболевания вульвы и влагалища [40–45].

В исследовании, проведенном в четырех скандинавских странах, продемонстрирована эффективность вакцины против ВПЧ типов 6/11/16/18, связанных с CIN, раком вульвы и раком влагалища. Среди женщин, которые получили вакцину против ВПЧ, не было ни одного случая рака влагалища [46].

В *таблице 3* представлена сводная информация по эффективности различных вакцин относительно ВПЧ-ассо-

Таблица 3

Эффективность различных вакцин относительно болезней вульвы и влагалища, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ)

| Параметры | Церварикс | Гардасил | Гардасил-9 |
|---------------------------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| Типы ВПЧ, на которые действует вакцина | 16-й, 18-й | 6-й, 11-й, 16-й, 18-й | 6-й, 11-й, 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й, 58-й |
| Снижение заболеваемости вульвы, % | 50,0 | 50,0 | 64,1 |
| Снижение заболеваемости вульвы <i>in situ</i> , % | 82,4 | 82,4 | 92,7 |
| Снижение заболеваемости влагалища, % | 56,7 | 56,7 | 80,0 |

цированных болезней вульвы и влагалища *in situ* и инвазивных заболеваний [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Представленный анализ свидетельствует о том, что нельзя недооценивать опасность поражения влагалища у ВПЧ-

позитивных пациенток даже после проведенной гистерэктомии. Влагалище следует исследовать во время каждой кольпоскопии.

Вакцинация против ВПЧ является действенной мерой профилактики ВПЧ-ассоциированных раков и предраков, включая влагалищные интраэпителиальные неоплазии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Роговская С.И., Липова Е.В., ред. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: Status Praesens; 2016: 590–6. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V., eds. Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. M.: Status Praesens; 2016: 590-6. (in Russian)]
2. Gretsova O.P., Kostin A. A., Samsonov Y.V., Petrova G.V., Prostov M.Y., Prostov Y.I. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. Res. Pract. Med. J. (Moscow). 2017; 4(3): 33–50.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018: 41. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2018: 41. (in Russian)]
4. Gunderson C.C., Nugent E.K., Elfrink S.H., Gold M.A., Moore K.N. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208(5): 410.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.047
5. He Y., Zhao Q., Geng Y.N., Yang S.L., Yin C.H., Wu Y.M. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia. Medicine (Baltimore). 2017; 96(17): e6700. DOI: 10.1097/MD.00000000000006700
6. Cong Q., Song Y., Wang Q., Zhang H., Gao S., Sui L. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 5894801. DOI: 10.1155/2018/5894801
7. Сингер А., Хан А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 204–23. [Singer A., Khan A. Pre-malignant condition in cervix, vagina, vulva: diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2017: 204–23. (in Russian)]
8. Shafi M.I., Nazeer S. Colposcopy. A practical guide second edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2012: 57–62.
9. Frega A., Sopracordevole F., Assorgi C., Lombardi D., De Sanctis V., Catalano A. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. Anticancer Res. 2013; 33(1): 29–38.
10. Khan M.J., Massad L.S., Kinney W., Gold M.A., Mayeaux E.J. Jr, Darragh T.M. et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. J. Low Genit. Tract Dis. 2016; 20(2): 119–25. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000185
11. Smith J.S., Backes D.M., Hoots B.E., Kurman R.J., Pimenta J.M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet. Gynecol. 2009; 113(4): 917–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0
12. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int. J. Cancer. 2009; 124(7): 1626–36. DOI: 10.1002/ijc.24116
13. Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Lyu C.W. et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. J. Natl. Cancer Inst. 2015; 107(6): djv086. DOI: 10.1093/jnci/djv086
14. Alemany L., Saunier M., Alvarado-Cabrero I., Quirós B., Salmeron J., Shin H.R. et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinoma worldwide. Int. J. Cancer. 2015; 136(1): 98–107. DOI: 10.1002/ijc.28963
15. Laurent J.St., Lockett R., Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. Curr. Probl. Cancer. 2018; 42(5): 493–506. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.06.004
16. Li H., Guo Y., Zhang J., Qiao J., Geng L. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. Chin. Med. J. (Engl). 2012; 125(7): 1219–23.
17. Li Z., Barron S., Hong W., Karunamurthy A., Zhao C. Surveillance for recurrent cancers and vaginal epithelial lesions in patients with invasive cervical cancer after hysterectomy. Am. J. Clin. Pathol. 2013; 140(5): 708–14. DOI: 10.1309/AJCPH4AFS2HU8EKK
18. Zhang J., Chang X., Qi Y., Zhang Y., Zhang S. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Obstet. 2016; 133(1): 80–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.08.014
19. Schockaert S., Poppe W., Arbyn M., Verguts T., Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(2): 113.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.02.026
20. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. J. Gynecol. Oncol. 2018; 29(1): e6. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e6
21. Liao J.B., Jean S., Wilkinson-Ryan I., Ford A.E., Tanyi J.L., Hagemann A.R. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity. Gynecol. Oncol. 2011; 120(1): 108–12. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.09.005
22. Massad L.S., Xie X., Greenblatt R.M., Minkoff H., Sanchez-Keeland L., Watts D.H. et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 2012; 119(3): 582–9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318244ee3d
23. Smeltzer S., Yu X., Schmeler K., Levison J. Abnormal vaginal pap test results after hysterectomy in human immunodeficiency virus-infected women. Obstet. Gynecol. 2016; 128(1): 52–7. DOI: 10.1097/AOG.00000000000001457
24. Bradbury M., Xercavins N., García-Jiménez A., Pérez-Benavente A., Franco-Camps S., Cabrera S. et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management, and outcomes in relation to HIV infection status. J. Low Genit. Tract Dis. 2019; 23(1): 7–12. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000431
25. Hatch E.E., Herbst A.L., Hoover R.N., Noller K.L., Adam E., Kaufman R.H. et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). Cancer Causes Control. 2001; 12(9): 837–45. DOI: 10.1023/a:1012229112696
26. Dodge J.A., Eltabbakh G.H., Mount S.L., Walker R.P., Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol. Oncol. 2001; 83(2): 363–9. DOI: 10.1006/gyno.2001.6401
27. Murta E.F.C., Neves M.A. Jr, Sempionato L.R.F., Costa M.C., Maluf P.J. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. Arch. Gynecol. Obstet. 2005; 272(4): 261–4. DOI: 10.1007/s00404-005-0022-1
28. Sherman J.F., Mount S.L., Evans M.F., Skelly J., Simmons-Arnold L., Eltabbakh G.H. Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. Gynecol. Oncol. 2008; 110(3): 396–401. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.015
29. Ratnavelu N., Patel A., Fisher A.D., Galaal K., Cross P., Naik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? BJOG. 2013; 120(7): 887–93. DOI: 10.1111/1471-0528.12223

30. Sopracordevole F., Barbero M., Clemente N., Fallani M.G., Cattani P., Agarossi A. et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(5): 818–24.
31. Frega A., French D., Piazzè J., Cerekja A., Vetrano G., Moscarini M. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett.* 2007; 249(2): 235–41. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.09.003
32. Маршетта Ж., Декамп Ф.; Прилепская В.Н., ред. Кольпоскопия. Метод и диагностика. М.: МЕДпресс-информ; 2014: 135–43. [Marchetta J., Decamp F.; Prilepskaya V.N., ed. Colposcopy. Methods and diagnosis. M.: MEDpress-inform; 2014: 135–43. (in Russian)]
33. Bornstein J., Bentley J., Bösze P., Girardi F., Haefner H., Menton M. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obs. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
34. Massad L.S. Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2008; 12(1): 16–19. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318074f968
35. Bogani G., Ditto A., Martinelli F., Mosca L., Chiappa V., Rossetti D. et al. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg. Med.* 2018; 50(9): 933–9. DOI: 10.1002/lsm.22941
36. Yalcin O.T., Rutherford T.J., Chambers S.K., Chambers J.T., Schwartz P.E. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 106(1): 64–8. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00209-9
37. Benedet J.L., Wilson P.S., Matic J.P. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia: a basis for optimal CO₂ laser vaporization. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* 1992; 37(9): 809–12.
38. Terzakis E., Androutsopoulos G., Zygouris D., Grigoriadis C., Derdelis G., Amogiannaki N. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2010; 31(4): 392–4.
39. Matsuo K., Chi D.S., Walker L.T.D., Rosenshein N.B., Im D.D. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105(1): 71–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.11.040
40. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Джиджихия Л.К. Международные и отечественные результаты вакцинопрофилактики рака шейки матки и ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Доктор.Ру.* 2018; 2(146): 52–8. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Dzhidzhikhiya L.K. Preventive vaccination against cervical cancer and HPV-associated disorders: international and national data. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 52–8. (in Russian)]
41. Buchanan T.R., Graybill W.S., Pierce J.Y. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(6): 1352–6. DOI: 10.1080/21645515.2016.1147634
42. Garçon N., Wettendorff M., Van Mechelen M. Role of AS04 in human papillomavirus vaccine: mode of action and clinical profile. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11(5): 667–77. DOI: 10.1517/14712598.2011.573624
43. Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Wheeler C.M., Chow S.N., Apter D. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 374(9686): 301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4
44. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(19): 1915–27. DOI: 10.1056/NEJMoa061741
45. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Harper D.M., Leodolter S. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(19): 1928–43. DOI: 10.1056/NEJMoa061760
46. Kjaer S.K., Nygård M., Dillner J., Brooke Marshall J., Radley D., Li M. et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66(3): 339–45. DOI: 10.1093/cid/cix797 

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 26.12.2019