

Вульварная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты

А.Н. Мгерян[✉], Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В аналитическом обзоре представлены данные мировой литературы, где обсуждается актуальность проблемы интраэпителиальной неоплазии вульвы, ассоциированной с вирусом папилломы человека (uVIN). Заболеваемость uVIN неуклонно растет, особенно у женщин молодого возраста, и в 10–11,2% случаев может прогрессировать до карциномы вульвы. Больше 50% случаев uVIN сочетается с заболеваниями аногенитальной области, ассоциированными с вирусом папилломы человека, что определяет необходимость комплексного обследования пациенток с uVIN и своевременного лечения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, заболевания вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, uVIN

Для цитирования: Мгерян А.Н., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Вульварная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Гинекология. 2023;25(3):276–281. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202296

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection: clinical, diagnostic, therapeutic and prophylactic aspects: A review

Anna N. Mgeryan[✉], Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The analytical review presents data from the world literature, which discusses the relevance of vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus (uVIN). The incidence of uVIN is steadily increasing, especially in young women, and 10–11.2% of cases can progress to vulvar carcinoma. More than 50% of uVIN cases are associated with anogenital diseases associated with the human papillomavirus, which determines the need for a comprehensive assessment and proper treatment of uVIN patients.

Keywords: human papillomavirus of high carcinogenic risk, vulva diseases, vulvar intraepithelial neoplasia, uVIN

For citation: Mgeryan AN, Nazarova NM, Prilepskaya VN. Vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection: clinical, diagnostic, therapeutic and prophylactic aspects: A review. Gynecology. 2023;25(3):276–281. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202296

Введение

Заболевания вульвы являются одной из актуальных проблем современной медицины. Инфекционные процессы, дерматозы, проявления гормональных и системных заболеваний, интраэпителиальные неоплазии, а также рак характеризуют широкий спектр патологии вульвы [1].

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваний вульвы, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), во всем мире, что, скорее всего, связано с повышением заболеваемости ВПЧ-инфекцией в целом [2]. С 1992 по 2005 г. заболеваемость интраэпителиальной не-

оплазией вульвы (VIN) почти удвоилась – с 1,2 на 100 тыс. до 2,1 на 100 тыс., в то время как заболеваемость инвазивным раком вульвы оставалась стабильной [3]. VIN характеризуется атипией эпителиальных клеток, пролиферацией атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Термин VIN введен в начале 1980-х годов для обозначения понятий диспластических поражений и карциномы вульвы. До 1980-х годов в литературе встречались такие названия, как эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна и гиперпластическая дистрофия с атипией [4]. В 2004 г. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний ввело

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мгерян Анна Нерсесовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

[✉]Anna N. Mgeryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grab2@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

новую классификацию VIN на основе морфологических и патогенетических критериев:

- VIN обычного типа (uVIN);
- дифференцированный тип VIN (dVIN);
- неклассифицированный тип VIN (VIN NOS);

В 2015 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний принята современная классификация VIN: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, связанное с ВПЧ-инфекцией (uVIN1/LSIL, uVIN 2,3/HSIL), или:

- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы низкой степени выраженности – **LSIL**, которое включает uVIN1, плоскую кондилому и ВПЧ-носительство;
- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы высокой степени выраженности – **HSIL** (VIN2 и VIN3) или uVIN;
- dVIN, не ассоциированный с ВПЧ-инфекцией [5, 6].

Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени, ассоциированное с ВПЧ-инфекцией (uVIN), чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста (25–45 лет) и нередко в сочетании с другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области. Многочисленные исследования в области изучения этиологии uVIN показали, что более чем в 80% случаев выявляется ВПЧ-инфекция, причем в преобладающем большинстве случаев обнаруживается ВПЧ 16, 33 и 18-го типа [7]. Широко известно, что ВПЧ-инфекция является наиболее значимым этиологическим фактором развития рака шейки матки. ВПЧ представляет собой большое семейство с систематической классификацией пяти родов (α , β , γ , μ , ν), 48 видов и 206 типов. Способность конкретных типов ВПЧ вызывать рак различна, основываясь на этом, Международное агентство по изучению рака (IARC) составило собственную классификацию ВПЧ: 12 ВПЧ канцерогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) группы IARC 1, 2A – вероятно канцерогенные (68-й тип), возможно канцерогенные типы (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97; группа IARC 2B) и другие типы низкого риска (ВПЧ 6, 11, 42, 44; Группа IARC 3) [8].

В большинстве случаев иммунитет справляется с инфекцией самостоятельно в течение одного года, однако в некоторых случаях возникает персистенция папилломавирусной инфекции. Известно, что длительная персистенция ВПЧ высокого риска обуславливает злокачественное перерождение uVIN.

Состояние иммунной системы играет главенствующую роль в персистенции ВПЧ-инфекции [9]. Так, в исследованиях К. Мееуиса и соавт. наглядно демонстрируется, что риск озлокачествления uVIN у пациенток с иммуноупрессивными заболеваниями в 50 раз выше по сравнению с общей популяцией [10].

Как известно, онкопротеины E6 и E7 ВПЧ встраиваются в хромосому инфицированных клеток, стимулируют их пролиферацию и вызывают нарушение их дифференцировки и созревания. И как ответ на экспрессию онкобелка E7 происходит стимуляция пролиферации клеток, способствующая повышению уровней экспрессии p16, Ki-67 [11, 12]. Онкобелок E6 ВПЧ может привести к дисфункции гена-супрессора опухоли p53, в то время как E7 может инактивировать ген-супрессор опухоли ретинобластомы (pRb), что приводит к сверхэкспрессии p16ink4a и p14arf и гиперпролиферации инфицированных клеток. Большинство поражений uVIN является положительным при иммуногистохимическом анализе на p16ink4a и p14arf [13].

В ряде исследований показано, что около 1/3 случаев карциномы вульвы развивается на фоне uVIN и ассоциировано с ВПЧ [14, 15].

В отличие от uVIN dVIN, как правило, развивается на фоне хронических воспалительных заболеваний вульвы, склерозирующего лишая, встречается у женщин в постменопаузе и с большей вероятностью прогрессирует до плоскоклеточного рака вульвы за более короткий период [16].

Роль ВПЧ при развитии uVIN достаточно широко обсуждается и в настоящее время общепринята.

При дифференцированном типе интраэпителиальной неоплазии вульвы (dVIN) выявлена его ассоциация с мутациями TP53. Так, недавнее исследование целого секвенирования показало наличие ряда мутаций, таких как NOTCH1 и HRAS, при dVIN. Обнаружено, что NOTCH1 присутствовал в 20% случаев dVIN, а HRAS – в 10% dVIN. В случаях ВПЧ-негативного рака вульвы в 33,3% случаев имели место мутации NOTCH1, а в 27,8% – мутации HRAS, что предполагает роль NOTCH1 и HRAS в развитии рака вульвы. Также обнаружено, что у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы присутствует несколько дополнительных мутаций, таких как CDKN2A, PIK3CA и PPP2R1A, которых нет при dVIN [17].

Факторами риска развития uVIN являются постменопаузальный возраст, дерматозы вульвы, наличие CIN в анамнезе, ранняя менопауза, диабет, ожирение, хронические воспалительные процессы вульвы. Также к факторам риска развития uVIN относят иммунодефицитные состояния и заболевания. Считается, что курение является одним из наиболее значимых факторов риска и совместно с ВПЧ-инфекцией способствует развитию дисплазии вульвы [18].

В 18–52% случаев uVIN сочетается с дисплазией аногенитальной области, шейки матки [16, 19], что предполагает проведение комплексного обследования (шейки матки, влагалища, анальной области) таких пациенток.

К наиболее часто встречаемым жалобам относят зуд в области вульвы, боль, ощущение инородного тела, дискомфорт [20, 21], однако в 20% случаев uVIN протекает бессимптомно.

Клиническая картина при uVIN весьма разнообразна. При осмотре очаги поражения обычно мультифокальны, различаются по локализации на вульве, количеству, размерам, форме, цвету и толщине поражений, нередко локализируются на малых половых губах, приподняты. Контуры пораженных участков иногда четко очерчены, но могут быть и неправильной формы в виде белых или эритематозных пятен или папул (могут сливаться, образуя бляшки). В 10% случаев uVIN может быть представлен очагами гиперпигментации [22].

Диагностика uVIN включает в себя визуальный осмотр, вульвоскопию, определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции, цитологическое исследование мазков с вульвы, прицельную биопсию с подозрительных участков (Панч-биопсия, радиоволновая и т.д.), с гистологическим исследованием материала [23, 24]. Необходимо отметить, что цитологическое исследование является менее чувствительным методом диагностики uVIN, чем при заболеваниях шейки матки и влагалища [25, 26], что, по мнению исследователей, связано с отсутствием забора материала в связи с утолщенным кератиновым слоем. По данным V. Kesić и соавт., проведение цитологического исследования для диагностики uVIN неинформативно [1].

Вульвоскопия является диагностически значимым методом для обследования вульвы и при наличии поражений позволяет выделить их локализацию и точные границы. Особенности тканей вульвы (толщина кожи, сосудистый

Таблица 1. Иммуногистохимические маркеры, используемые в дифференциальной диагностике HSIL [35]
Table 1. Immunohistochemical markers used in high grade squamous intraepithelial lesion differential diagnosis [35]

Заболевание	Маркеры							
	P16	CK7	CK20	P63/p40	GCDFP	CDX2	GATA3	S100
HSIL вульвы	+	-/+	-	+	-	-	-/+	-
LSIL вульвы	-/+	-/+	-	+	-	-	-/+	-
Болезнь Педжета (первичная)	-/+	+	-	-	+	-	+	-
Педжетоидное распространение аденокарциномы (болезнь Педжета, вторичная)	-	-	+	-	-	+	-	-
Педжетоидное распространение урогенитальной карциномы (болезнь Педжета, вторичная)	-/+	+	+	+/-	-	-	+	-
Меланома	-	-	-	-	-	-	-	+

рисунок) определяют проявление различных ее поражений. Так, толщина кожи варьируется в разных областях вульвы, а участки пигментации могут замаскировать сосудистый рисунок и пунктация, мозаика может быть менее выражена при диагностике VIN в сравнении с аналогичными изменениями шейки матки [27]. Выраженные изменения эпителия вульвы (грубая пунктация и мозаика) встречаются реже и выявляются на внутренней части малых половых губ, где эпителий не содержит кератинового слоя.

Таким образом, участки ацетобелого эпителия являются наиболее частыми вульвоскопическими проявлениями патологии вульвы. Однако по сравнению с эпителием шейки матки раствор уксусной кислоты оказывает менее заметное действие при нанесении на вульву из-за ороговевшей кожи. В связи с этим использование 5% раствора уксусной кислоты для проведения пробы должно быть достаточно продолжительным (2–3 мин) для определения слабовыраженных или выраженных изменений эпителия вульвы. Следует отметить, что вульвоскопия не является специфической – обладает высокой чувствительностью (97%), но низкой специфичностью (40%) для верификации интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести [28].

Характерными признаками uVIN (HSIL) при вульвоскопии являются папулы и бляшки с ровной или бородавчатой поверхностью, гиперпигментация, множественные участки ацетобелого эпителия, выступающие над поверхностью. В ряде случаев визуализируется атипия сосудов, для которой характерны горизонтальный рост сосудов и грубая неравномерная пунктация и/или мозаика.

Вульвоскопия позволяет установить границы поражения, выявить очаги, не определяющиеся невооруженным глазом.

Основопологающим методом диагностики интраэпителиальной вульварной неоплазии является биопсия пораженного участка с последующим гистологическим исследованием. Панч-биопсия является наиболее приемлемым методом диагностики заболеваний вульвы ввиду малой инвазивности и не требует специальной подготовки. Выполняется при любых заболеваниях вульвы как с лечебной, так и диагностической целью. Предварительно обезболив область предполагаемой биопсии 1–2% раствором лидокаина, перпендикулярно погружают стилет Панча на глубину 5 мм. После этого вытягивается стилет, пинцетом убирается биоптат и отправляется на гистологическое исследование [24].

В 1943 г. R. Knight описал основные морфологические особенности uVIN, которые остаются актуальными и на сегодняшний день:

- 1) гиперкератоз и паракератоз;
- 2) акантоз с булавовидными сетчатыми гребнями;
- 3) дезориентация клеток, начинающаяся над базально-клеточным слоем, с переменным расширением к поверхности;

- 4) слипание ядер с митотическими фигурами;
- 5) неповрежденная базальная мембрана [29].

В биоптате при uVIN (HSIL) определяются клеточная атипия эпителия с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, неровность контура ядер, многоядерные клетки, утрата полярности, плеоморфизм, митозы и апоптотические тельца. В 1/3 случаев uVIN распространяется на фолликулярный эпителий или на сальные железы. Отмечается также отложение амилоида в коже пораженного участка [30]. При иммуногистохимическом исследовании при поражениях uVIN выявляется положительная реакция на p16ink4a и p14arf, но отрицательная на p53 [31].

В зависимости от морфологической картины uVIN подразделяется на бородавчатый и базалоидный типы, хотя во многих случаях наблюдается смешанная морфология. *Бородавчатый (кондиломатозный)* тип имеет шиповидную или сосочковидную поверхность с глубокими и широкими сетчатыми гребнями и наличием койлоцитов, дискератотических и многоядерных клеток. *Базалоидный (или недифференцированный, или плоский тип)* характеризуется наличием базалоидных клеток, обычно заменяющих всю толщину эпителия.

Ряд исследователей предполагают, что базалоидный тип uVIN прогностически более неблагоприятный, чем бородавчатый тип [32].

В отличие от uVIN при dVIN часто отсутствует атипия всей толщи эпителия, а умеренная или выраженная клеточная атипия ограничивается только базальными и парабазальными клетками эпидермиса (нижние 2–3 слоя эпителия). Диагностически более ценными для установления dVIN являются наличие атипичного митоза в базальном слое, атипия базальных клеток, выступающие ядрышки, дискератоз, а также удлинение и анастомоз сетчатых гребней [33].

Однако согласно данным исследований только атипия базального слоя может считаться диагностически значимой, остальные признаки лишь подтверждают наличие dVIN [34].

В табл. 1 представлены иммуногистохимические маркеры для диагностики HSIL [35].

Маркер пролиферации клеток Ki-67 используют как дополнительный критерий при диагностике HSIL. Окрашивание данного маркера в норме ограничено базальными клетками, но при HSIL захватывает средние и верхние отделы эпителия. Следует учитывать, что иногда более распространенное окрашивание Ki-67 определяется при реактивных процессах или в ходе репарации тканей. Атипичные клетки при HSIL вульвы могут колонизировать волосяные фолликулы и сальные железы, имитируя инвазивную карциному. Для инвазивного процесса в вульве характерны выраженная плоскоклеточная дифференцировка в эпителиальных гнездах, отпочковывающихся в строму, сложная архитектура опухоли и нечеткая граница эпителиально-стромального

перехода, стромальная реакция в виде демоплазии, отека и воспаления [36].

Существует мнение о том, что современные клинические и гистологические классификации не в состоянии определить риск развития плоскоклеточного рака вульвы (VSCC) при высокой степени интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN), что делает прогностические биомаркеры крайне необходимыми. N. Thuijs и соавт. изучили 12 маркеров метилирования ДНК (GHSR; SST; ZIC1; ASCL1; LHX8; ZNF582; CADM1; MAL; miR 124-2; FAM19A4; PNACTR3; PRDM14) клетки при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении высокой степени злокачественности (HSIL) и дифференцировали VIN (dVIN) без VSCC в HSIL и dVIN, граничащих с VSCC, относительно здоровых тканей вульвы. Маркеры метилирования показали значительно более высокие уровни метилирования как у пациенток с VIN, граничащим с VSCC, так и у женщин с VSCC, в то время как VIN без VSCC демонстрировал гетерогенный паттерн метилирования. Таким образом, авторы пришли к выводу, что высокий риск канцерогенеза вульвы связан с повышенным метилированием ДНК. Более высокие уровни метилирования ДНК при VIN, по-видимому, отражают более высокий риск развития рака, что подчеркивает высокий потенциал биомаркеров метилирования ДНК при диагностике VIN [37].

Терапия

Все лечебные мероприятия проводятся только после получения результатов вирусологического, бактериологического и гистологического исследований, подтверждающих диагноз.

При гистологической верификации VIN2–VIN3 показана консультация онколога, с дальнейшим хирургическим лечением.

Главной целью лечения uVIN является удаление патологического участка на вульве, улучшение субъективных симптомов и снижение риска рецидива. В этой связи на сегодняшний день хирургический метод лечения является основополагающим при uVIN [18, 22].

При хирургическом лечении проводится широкое иссечение патологических очагов, со свободным отступом от границ поражения на 5–10 мм и глубиной 2 мм в области без роста волос и 4 мм в волосистой части. При значительной распространенности поражения – вульвэктомия. После хирургического лечения у большинства пациенток отмечается стойкая ремиссия. Частота рецидивов в среднем составляет 50%, причем мультифокальные поражения подвержены более высокому риску рецидива и прогрессирования, чем однофокальные [38]. Прогрессирование заболевания до carcinoma составляет 11,2% [39].

Лазерная CO₂-вапоризация является альтернативой хирургическому вмешательству при uVIN. После соответствующей анестезии проводится лазерная вапоризация пораженных участков. 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 [3].

Помимо хирургического лечения существуют консервативные методы терапии (имихимод, цидофивир), фотодинамическая терапия, необходимые для ограничения хирургических вмешательств у пациенток с uVIN. Однако, учитывая отсутствие достоверных данных о высокой их эффективности, безопасности и наличии местных побочных эффектов, в нашей стране применение их в терапии uVIN не рекомендуется [2].

Имихимод, 1-(2-метилпропил)-1H-имидазол[4,5-с]хинолин-4-амин (также известный как R-837 и S-26308), представляет собой ненуклеозидный гетероциклический амин, который относится к модификаторам иммунного ответа. Исследования *in vivo* показали, что имихимод является мощным индуктором интерферона α, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. На животных моделях имихимод продемонстрировал мощные противовирусные и противоопухолевые эффекты [2]. Имихимод 5% действует через толл-подобный рецептор (TLR7), индуцируя активацию Т-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов [9, 40]. Существуют данные о том, что 16-недельный курс терапии (местное лечение) имихимодом или цидофовиrom может эффективно лечить около 1/2 случаев uVIN [38]. В крупнейшем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проанализировано 52 случая, из которых у 35% женщин установлена 100% эффективность [41].

Цидофовир – ациклическое фосфонатное производное нуклеотида с широким спектром противовирусного (ДНК) действия. Это единственный препарат целенаправленного противовирусного действия, используемый для местного лечения предраковых или кондиломатозных поражений нижнего отдела генитального тракта и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (папилломатозно-дыхательных путей). Участки поражений, обработанные цидофовиrom, подвергаются некрозу без повреждения нормальной кожи соседних участков. Негативное влияние на соблюдение режима лечения оказывают боль и жжение. В одном пилотном исследовании 12 пациенток самостоятельно через день применяли 1% гель с цидофовиrom. Лечение продолжали в течение 16 нед. У 4 из 8 пациенток наблюдалась полная регрессия. У остальных 4 лечение оказалось неэффективным либо наблюдалась персистенция скрытой ВПЧ-инфекции. У 1 из 4 пациенток выявлен инвазивный рак [3, 42].

Фотодинамическая терапия представляет собой местное воздействие 5-аминолевулиновой кислоты, которая в сочетании с нетепловым светом приводит к гибели пораженных клеток, стимулируя местное воспаление, которое активирует антигенпрезентирующие клетки и индуцирует эффекторные Т-клетки. Проведено несколько нерандомизированных и неконтролируемых исследований uVIN с частотой ответов, варьирующейся от 0 до 71%, при этом однофокальные поражения реагировали лучше, чем мультифокальные, пигментированные и высокодифференцированные поражения [43, 44]. При этом частота рецидивов (около 48%) оказалась аналогична лазерной вапоризации и хирургическому вмешательству [45].

Профилактика

На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ является основополагающим методом профилактики и снижения заболеваемости uVIN [46].

В исследованиях показано, что четырехвалентная вакцина предотвращает VIN, связанный с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, почти у 100% женщин и приводит к снижению частоты рака вульвы, ассоциированного с ВПЧ [47–49].

В ретроспективном исследовании E. Joura и соавт. (n=17 22) исследовали взаимосвязь развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний и вакцинации. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска возникновения uVIN и кондилом у вакцинированных от ВПЧ женщин на 35 и 64% соответственно [46].

Согласно результатам исследований вакцинация против ВПЧ потенциально предотвращает развитие инвазивного

рака шейки матки (66,2%), анального канала (79,4%), ротоглотки (60,2%) и влагалища (55,1%), полового члена (47,9%), вульвы (48,6%) – 24 858 случаев в год [50–52].

Рядом авторов отмечена перекрестная защита против других типов ВПЧ (ВПЧ 31, 33, 45), что также может способствовать снижению частоты возникновения uVIN и рака вульвы [53–56].

Диспансеризация

После удаления пораженных участков uVIN пациенткам рекомендуется наблюдение. Диспансеризация проводится через 6 и 12 мес после лечения (гинекологический осмотр, цитология, вульвоскопия). При иммуносупрессивных состояниях, при высоких рисках рецидива заболевания – наблюдение 1 раз в 4 мес в течение 2 лет, далее 2 раза в год в течение 10 лет [19].

Заключение

Вульварная интраэпителиальная неоплазия является актуальной проблемой современной медицины. Своевременная диагностика, профилактика (вакцинация против ВПЧ-инфекции) ВПЧ-ассоциированных заболеваний и лечение заболеваний вульвы на раннем этапе позволят снизить частоту uVIN и предотвратить развитие рака вульвы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

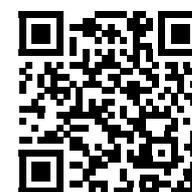
- Kesic V, Vieira-Baptista P, Colleen K, Stockdale Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers*. 2022;14(7):1822.
- Preti M, Igidbashian S, Costa S, et al. VIN usual type—from the past to the future. *Escancermedicalscience*. 2015;9:531.
- Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):44-53 [Zarochentseva NV, Dzhdzhikhia LK. Vulvar intraepithelial neoplasia: current approach to the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):44-53 (in Russian)].
- Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch FW. Report of the ISSVD terminology committee: VIN. *J Reprod Med*. 1986;31:973-4.
- Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020;76:128-38.
- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology

- of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20:11-4.
- Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti, et al. Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2005;77:102-6.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr. *Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100:1-441.
- van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res*. 2008;68:6617-22.
- Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, et al. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23:191-9.
- Liu Y, Alqatari M, Sultan K, et al. Using p16 immunohistochemistry to classify morphologic cervical intraepithelial neoplasia 2: correlation of ambiguous staining patterns with HPV subtypes and clinical outcome. *Hum Pathol*. 2017;66:144-51.
- Miralpeix E, Genoves J, Maria Sole-Sede-no J, et al. Usefulness of p16INK4a staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Mod Pathol*. 2016;30:304-10.
- O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:8-15.
- WHO, 2014.
- Bornstein J. Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th edn). International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014.
- Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(6):768-71.
- Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, et al. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):143-57.
- Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А., и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2021;17(3):114-20 [Levchenko VS, Grebenkina EV, Illarionova NA, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(3):114-20 (in Russian)].
- Ramírez M, Andía D, Bosch JM, et al. AEPCC-Guadalupe: neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPCC, 2015.
- Wölber L, Prieske K, Mendling W, et al. Vulvar Pruritus—Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;116:126-33.
- Ингер А., Ашфак Х. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. Диагностика и лечение. Под ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 312 [Inger A, Ashfak KH. Predrakovyie zaboolevaniia sheiki matki, vlagalishcha, vul'vy. Diagnostika i lecheniie. Pod red. SI Rogovskoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 312 (in Russian)].
- Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051-62. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2014
- van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131-56.
- Эстетическая гинекология. Под ред. проф. И.А. Аполихиной, акад. РАН Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Esteticheskaia ginekologiya. Pod red. prof. IA Apolikhinoi, akad. RAN GT Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L. Cytological Evaluation Correlates Poorly with Histological Diagnosis of Vulvar Neoplasias. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11:8-11.
- Einden LCGVD, Greffe JMM, Avoort IAMVD, et al. Cytology of the vulva: Feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer*. 2011;106:269-73.

27. Micheletti L, Preti M, La Monica F. La vulvoscopy, no debe ser destinada como el examen colposcópico de la vulva. *Arch Med Actual Tracto Genit Inf.* 2011;3:29-34.
28. Santoso JT, Likes W. Colposcopic acetowhitening of vulvar lesion: A validity study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:387-90.
29. Knight RVD. Bowen's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;514-24.
30. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:16-30.
31. Santegoets LA, van Baars R, Terlou A, et al. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer.* 2012;130:2874-85.
32. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2006;10:161-9.
33. van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26(6):874-80.
34. Reutter JC, Walters RA, Selim MA. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: what criteria do we use in practice? *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(3):261-6.
35. Yang EJ, Kong CS, Longacre TA. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(3):136-50.
36. Неинфекционные дерматозы вульвы. Диагностика, лечение. Иллюстрированное руководство для врачей. Под ред. проф. И.О. Смирновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; с. 200 [Neinfektsionnyie dermatozy vul'vy. Diagnostika, lecheniie. Illyustrirovannoie rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. prof. IO Smirnovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; p. 200 (in Russian)].
37. Thuijs NB, Berkhof J, Özer M. DNA methylation markers for cancer risk prediction of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2021;148:2481-8.
38. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD011837.
39. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45:851-6.
40. Meyer T, Stockfleth E. Clinical investigations of toll-like receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(7):1051-65.
41. Terlou A, van Seters M, Ewing PC, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121:157-62.
42. Аппар Б.С., Броцман Г.Л., Шпитцер М., Ференци А. Клиническая кольпоскопия. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Практическая медицина, 2012; с. 492 [Apgar BS, Brotsman GL, Shpitser M, Ferentsi A. Klinicheskaja kol'poskopiia. Per. s angl. Pod red. VN Prilepskoj. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2012; p. 492 (in Russian)].
43. Fehr MK, Hornung R, Degen A, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002;30(4):273-9.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6(1):28-40.
45. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):271-5.
46. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401.
47. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:325-39.
48. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868-78.
49. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
50. Saraiya M, Unger E, Thompson T, et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:6:1-12.
51. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред В.Г. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕДпресс-информ, 2020 [Diagnostika, lecheniie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red VG Prilepskoj, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
52. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Ашрафян Л.А., и др. Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерско-гинекологической практике. Учебное пособие. М., 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Ashrafian LA, et al. Diagnostika, lecheniie i profilaktika VPCH-assotsiirovannykh zaboolevanii sheiki matki v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Uchebnoie posobiie. Moscow, 2019 (in Russian)].
53. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, 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.
54. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):926-35.
55. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1359-73.
56. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate crossprotection. *Vaccine.* 2011;29(11):2011-4.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU