

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена, МЗ России

*Дистрофия вульвы – одно из наименее изученных заболеваний женской половой сферы, в этиопатогенезе и лечении которого много белых пятен.*

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, В.В. Соколов, Е.А. Чулкова

Проблема профилактики и лечения рака вульвы 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 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 «вульварной дистрофии», нозологическими формами которой являются склеротический лишай (lichen sclerosus) и плоскоклеточная гиперплазия (squamous cell hyperplasia).

Многие годы для обозначения заболеваний вульвы использовали различные термины, которые по-разному истолковывались клиницистами и патоморфологами. В связи с большой вариабельностью и различиями между клиническими и гистологическими диагнозами в 1993 году благодаря сотрудничеству Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международного общества по гинекологической патологии (ISGP) была разработана и принята (сейчас широко используется во всем мире) новая классификация заболеваний вульвы, в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов:

### **I. Доброкачественные поражения вульвы:**

- Склеротический лишай.
- Плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия).
- Другие дерматозы.

### **II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN).**

1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия.
  - VIN 1 – соответствует легкой дисплазии вульвы.
  - VIN 2 – умеренно выраженной дисплазии вульвы.
  - VIN 3 – тяжелой дисплазии и Ca in situ.
2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия.
  - Болезнь Педжета.
  - Меланома in situ.

### **III. Инвазивный рак.**

Важно отметить, что классификация VIN основана на морфологических критериях. Склеротический лишай и 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) [14, 16].

В нашей стране чаще всего применяется клинкоморфологическая классификация заболеваний вульвы по Бохману Я.В. (1989).

#### **I. Фоновые процессы:**

- Склеротический лишай;
- Гиперпластическая дистрофия:
- а) без атипии;
- б) с атипией;
- Смешанная дистрофия (сочетание гиперпластической дистрофии со склеротическим лишаем);

- Кондиломы;
- Невус;

#### **II. Дисплазии:**

- Слабая;
- Умеренная;
- Тяжелая.

#### **III. Преинвазивная карцинома (Ca in situ):**

- Развивается на фоне дистрофии, болезни Боуэна и эритроплакии Кейра.

#### **IV. Микроинвазивный рак ( инвазия до 5 мм).**

#### **V. Болезнь Педжета вульвы:**

- преинвазивная форма;
- инвазивная форма.

#### **VI. Инвазивный рак:**

- Плоскоклеточный(ороговевающий или неороговевающий);
- Аденокарцинома;
- Базальноклеточный;
- Низкодифференцированный.

#### **VII. Неэпителиальные злокачественные опухоли:**

- Злокачественная меланома;
- Саркома.

Таким образом, на современном этапе по-прежнему отсутствует единая классификация заболеваний наружных половых органов. Для разработки клинкоморфологической классификации, охватывающей многообразные заболевания и пороки развития наружных женских половых органов, необходимо дальнейшее накопление фактического материала. В этой связи, по видимому, целесообразно придерживаться последних классификаций ISSVD и ISGP, что и было использовано в нашей работе.

Несмотря на то, что фоновые и предраковые заболевания вульвы известны врачам гинекологам давно, этиология и патогенез дистрофических заболеваний вульвы изучены недостаточно полно.

В настоящее время имеется несколько теорий, которые пытаются объяснить причины возникновения дистрофических заболеваний вульвы.

Наиболее хорошо изучены и обоснованы гормональная, вирусно-инфекционная (роль ВПЧ и ВПГ) и нейроэндокринная теории.

Orlandi C. Costa S. еще в 1989 году показали, что у 62 % больных раком вульвы имеется анамнестическая связь с вирусной патологией половых путей. В зарубежных исследованиях выявленная частота поражения вирусом

папилломы человека 16,18 типа при VIN3 и раке вульвы колеблется в зависимости от применяемой тест-системы от 50 до 70% случаев [1, 14, 23].

В работах Park et al. пациентки с предраковыми заболеваниями вульвы, у которых был выявлен ВПЧ, были моложе, чем таковые, у которых ВПЧ не определялся (49 лет и 60 лет соответственно). У более молодых женщин инфекция обычно носит временный характер [1, 14, 19].

Многочисленные исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологии) в 15–28% в течение нескольких лет 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 как общепризнанный маркер ВПЧ-инфекции как при цитологической, так и при гистологической идентификации этой патологии. Однако временные рамки канцерогенного действия на фоне вирусного поражения на данный момент достоверно не определены. Поэтому роль ВПЧ в развитии рака вульвы в настоящее время рассматривается как одна из теорий [1, 8, 24].

Кроме того, имеются научные сообщения о частом выявлении вируса простого герпеса (ВПГ) 2-го типа в злокачественных опухолях вульвы. Но роль ВПГ в процессах формирования неоплазии окончательно не определена. Антитела к вирусу простого герпеса 2 серотипа еще в исследованиях Бохмана Я.В. при раке вульвы выделялись в сыворотке крови больных в 80% случаев. Вирус простого герпеса обладает одинаково высоким тропизмом к эпителиальным и к нервным клеткам. Длительное вирусное изменение периферических ганглиев и разрушение вирусными частицами нервных стволов может привести к снижению кровоснабжения и трофики тканей, в частности нейроэндокринным изменениям вульвы [3].

Отечественная школа предложила нейро-эндокринную теорию развития предрака и рака вульвы. Концепцию данной теории составляют изменения всех уровней нервной системы, особенно гипоталамических центров, что впоследствии может приводить к нарушениям трофики тканей вульвы. По мнению Штемберга М.И. важное значение в этиологии и патогенезе данного заболевания имеют изменения функции щитовидной железы и коры надпочечников, нарушение гормонального равновесия в сторону снижения эстрогенных гормонов. На фоне нарушений выброса гормонов гипофиза изменяется функция периферических нейроэндокринных желез, происходит снижение выработки эстрадиола и повышение выделения эстриола. Можно предположить, что данный гормональный дисбаланс в свою очередь приводит к функциональной недостаточности рецепторного аппарата вульвы [3, 14].

Развивается клинический симптомокомплекс – зуд вульвы различной степени выраженности, ощущение сухости кожи вульвы, локальные дистрофические изменения тканей, многообразная неврологическая симптоматика [3, 4, 7].

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.

В настоящее время четко определены группы высокого риска возникновения рака наружных половых органов.

**К факторам риска развития неопухолевых заболеваний вульвы относят:**

1. Постменопаузальный возраст.
2. Хроническую ВПЧ-инфекцию или ВПЧ-носительство более 10 лет, а также хронические воспалительные процессы внутренних половых органов.
3. Наличие дисплазии шейки матки (CIN).
4. Укороченный репродуктивный период (позднее менархе, ранняя менопауза).
5. Гипоэстрогению.
6. Диабет, ожирение.
7. Несоблюдение личной гигиены.

В литературе очень мало внимания уделяется фоновым процессам и связанным с ними особенностям клинического течения рака вульвы. В тех немногочисленных работах, где рассматриваются фоновые процессы, имеется существенная путаница в терминологии. Перед началом дальнейшего разбора материала целесообразно коротко охарактеризовать основные фоновые процессы, влияющие на течение опухолевой патологии [11].

### Склеротический лишай

Склеротический лишай 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»). Визуально отмечается локальная бледность кожных покровов, наличие тонких, белесоватых, морщинистых бляшек (лихенификация), которые в дальнейшем приводят к отеку вульвы и сморщиванию структур вульвы. Позднее кожа утрачивает пигментацию, приобретает мраморно-белую окраску, истончается и атрофируется. Склерозированные ткани становятся ригидными и резко сужают вход во влагалище, может наблюдаться сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Частота заболевания составляет 1 на 300–1000 женщин [32]. Встречается в препубертатном, пери- и постменопаузальном возрасте.

В клинической картине превалирует выраженный зуд, усиливающийся в ночное время, при физической нагрузке и перегревании организма. Причиной зуда

являются изменения в нервных рецепторах вульвы и дисфункциональные нарушения в системе ацетилхолинхолинэстеразы [23, 26]. Нередко отмечается нарушение сна, снижается работоспособность.

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

Злокачественная трансформация наблюдается редко. Такой процесс возможен при особой форме склеротического лишая (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 % больных [33].

### Плоскоклеточная гиперплазия

Плоскоклеточная гиперплазия – ранее известная как «лейкоплакия» или «гиперпластическая дистрофия» – представляет собой неспецифическую гиперплазию эпителия, возникающую в эпидермисе и рассматриваемую в качестве неадекватной пролиферативной реакции эпителия вульвы на широкий круг раздражающих факторов [32]. Может наблюдаться в любом возрасте, но чаще в пре- и постменопаузе. Кожа приобретает белую окраску, эпителиальные бляшки утолщаются, иногда покрыты трещинами. При внешнем осмотре очага поражения необходимо дифференцировать патологические изменения с различными дерматозами (экзема, нейродермит, псориаз, плоский лишай и др.). 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.

Зуд менее выражен и приносит значительно меньше страданий. Чаще плоскоклеточная гиперплазия протекает бессимптомно.

Микроскопически в дерме имеет место наличие хронического воспалительного клеточного инфильтрата, удлинение и уплощение эпидермальных сосочков, а также признаки акантоза и гиперкератоза; нередко отмечается паракератоз [31].

Вероятность малигнизации плоскоклеточной гиперплазии от 5 до 35%, при сочетании со склеротическим лишаем риск развития клеточной атипии и прогрессирование ее в инвазивную карциному повышается [14].

### Смешанная дистрофия

Смешанная дистрофия – это сочетание плоскоклеточной гиперплазии со склеротическим лишаем.

При смешанной дистрофии риск развития клеточной атипии и прогрессирования ее в инвазивную карциному повышается. Вероятность же малигнизации каждого из этих заболеваний относительно мала – до 5% [15].

## Плоскоклеточные вульварные интраэпителиальные неоплазии (VIN)

За последнее время были получены данные, свидетельствующие о сходстве механизмов развития предраковых состояний вульвы и шейки матки. Поэтому Международным обществом по изучению патологии вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) с 1986 года дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). Она подразделяется на 3 гистологических типа, по степени тяжести.

VIN 1 соответствует легкой степени дисплазии, характеризуется умеренной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия (не более 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 2 соответствует умеренной степени дисплазии. Патологические изменения распространяются до 2/3 многослойного плоского эпителия. Морфологические особенности – изредка уже могут встречаться патологические митозы. Характерен акантоз, выраженный зернистый слой с пара- и гиперкератозом.

VIN 3 – тяжелая дисплазия и рак *in situ*. Поражения захватывают более 2/3 всего эпителиального пласта, выявляется ядерно-клеточный атипизм.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) ранее считалась патологией женщин старше 40 лет, однако все чаще в последние годы диагностируется и у более молодого контингента больных (25–40 лет). Одной из причин формирования дисплазии многослойного плоского эпителия вульвы является длительная персистенция ВПЧ. Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16 и 18 типов в тканях вульвы и наличием VIN у молодых женщин. Причем сочетание вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) наблюдается в 35–60% случаев [16, 17, 20].

Риск прогрессии интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака у женщин репродуктивного возраста оценивается примерно в 7%. Сочетание VIN 3 и инвазивного плоскоклеточного рака наблюдается у 2–18% больных [11, 17, 20, 23, 28]. Частота прогрессирования VIN возрастает у женщин старше 45 лет и у пациенток с иммунодефицитом, при этом возраст играет роль фактора риска развития опухоли.

Диагностика плоскоклеточной вульварной интраэпителиальной неоплазии представляет значительные трудности в связи с отсутствием у большинства больных специфических жалоб и типичных клинических проявлений. Основными методами для верификации диагноза являются вульвоскопия (простая и расширенная), цитологическое и гистологическое исследование [14].

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

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.

## Диагностика

Диагностика заболеваний вульвы представляет значительные трудности в связи с отсутствием у большинства больных специфических жалоб и типичных клинических проявлений.

При выполнении комплекса диагностических исследований применяют:

- Визуальный осмотр с применением лупы.
- Вульвоскопию, расширенную вульвоскопию с использованием кольпоскопа и проведением пробы Шиллера, что дает возможность точно определить границы белых участков, поскольку они не окрашиваются йодом.
- Выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК типированием.
- Цитологическое исследование, которое менее информативно, чем гистологическое, но удобно для проведения скринингового теста и последующего динамического наблюдения.

– Биопсия вульвы с гистологическим исследованием ткани.

При выявлении рака вульвы применяются дополнительные методы обследования:

- Рентгенологические методы (рентгенография легких, лимфография, КТ, ЯМР для выявления метастатического поражения лимфатических узлов).
- Ультразвуковая и радиоизотопная диагностика (для определения отдаленных метастазов) [12, 14, 23, 24].

Особенности развития, многофокусность поражения и отсутствие клинических проявлений предопуховых заболеваний вульвы заставляют исследователей совершенствовать имеющиеся методы диагностики заболевания. Таким методом для онкологов в настоящее время стала флюоресцентная диагностика (ФД). В 90-х годах XX столетия появились опухолеспецифичные флуоресцентизаторы, способные избирательно поглощать свет определенной длины волны, флуоресцировать в возбужденном состоянии и запускать процессы свободнорадикального окисления путем последовательного превращения световой энергии в химическую, что приводит к разрушению опухолевой клетки. Главным преимуществом этого метода являются точность определения границ опухоли, выявление невидимых глазом очагов поражения, высокая избирательность разрушения опухолевых клеток, возможность применения на ранних стадиях развития неоплазий, а также отсутствие тяжелых побочных эффектов [9, 10, 25, 27].



В настоящее время известно несколько видов фотосенсибилизаторов, часть из них вводится в организм внутривенно, часть в виде местного воздействия на покровные ткани.

В последнее время началось интенсивное изучение **аминолевуленовой кислоты (АЛК-Аласенса)** как фотосинтетического агента. Первые данные о применении данного вещества появились в 1992 г. На четвертой конференции Международной фотодинамической ассоциации было представлено 249 докладов по ФДТ и только 8 (3%) из них относились к АЛК. В 1994 г. они составили уже 20% всех представленных докладов [13, 21, 25, 27].

Аминолевуленовая кислота является уникальным фотодинамическим агентом по многим причинам. Во-первых, она представлена практически во всех клетках человека как промежуточный продукт синтеза гема. Во-вторых, АЛК сама по себе является не фотосенсибилизатором, а метаболическим стимулятором эндогенного синтеза протопорфирина. Синтез АЛК в норме регулируется АЛК-синтетазой по принципу обратной связи в зависимости от межклеточной концентрации гема. Чем больше его синтезируется в клетке, тем сильнее ингибируется фермент АЛК-синтетаза и, соответственно, меньше образуется АЛК. Введение экзогенной АЛК нарушает контроль биосинтеза, и образующиеся в значительном количестве порфирины начинают накапливаться в опухоли. Накопление протопорфирина можно визуализировать по характерному свечению. Описаны местное и системное применение АЛК. В диагностике заболеваний вульвы применяют местные аппликации Аласенса, которые помогают избежать световой токсичности и дают возможность уточнять границы опухоли без побочных эффектов [9, 22, 27, 28]. См. схему 1.



## Лечение

Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания. 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.

Терапия должна быть комплексной, этапно-курсовой и строго индивидуальной. При этом важен дифференцированный подход с учетом клинического течения заболевания, сопутствующей соматической и генитальной патологии, что позволяет назначить адекватное лечение, направленное на снятие психоэмоционального напряжения, чувства зуда, ликвидацию воспалительных изменений и улучшение трофики тканей.

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

К консервативным методам лечения можно отнести соблюдение щадящей диеты, применение гормональных средств (кортикостероидные мази, овестин, андрогены и др.). Следует отметить, что гормональная терапия не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы заболевания и добиться временной ремиссии. Для улучшения микроциркуляции и активизации трофических процессов возможно применение биоактивных веществ (солкосерил в виде мази, аппликации озонированного масла, лазерная терапия гелий-неоновым лазером и др.) Дополнительно назначают седативные, десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства, витамины группы В. Вопрос о проведении иммунокорректирующей терапии решается индивидуально [7, 12, 15, 17, 18, 20, 31].

К оперативным методам лечения относятся: криодеструкция, лазерная вапоризация и хирургическая эксцизия очагов поражения. К сожалению, после хирургического лечения отмечается большой процент рецидивов, что заставляет врачей искать новые методы терапии и совершенствовать уже имеющиеся [5, 6, 7, 12, 20].

**Фотодинамическая терапия (ФДТ)** – современный органощадящий метод лечения, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на опухолевые ткани и клетки, сенсибилизированные предварительно туморотропным красителем, как правило, ряда порфирина [13, 21].

Фотодинамическая терапия 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 фотосенсибилизатора (ФС) является его способность селективно накапливаться в злокачественных либо в диспластических клетках, что с успехом используется в ФДТ.

После введения фотосенсибилизатора следующим этапом процедуры является использование источника света для проведения облучения области заболевания. Свет определенной длины волны, уникальный для каждого отдельного фотосенсибилизатора, 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 [25, 28, 27, 31]. См. схему 2.



Как правило, фотосенсибилизатор (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). Кроме кожи и слизистых, ФС может накапливаться в почках и печени и нарушать функции этих органов. Способов решения проблемы на данный момент два: 1) уменьшение дозы вводимого фотосенсибилизатора, однако при этом будет снижаться эффективность ФДТ, или 2) 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) [22, 35].

Применение современных ФС, таких как 5-АЛК (Аласенс), позволяет использовать местно мазевые формы на пораженных поверхностях.

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 1999 г. активно разрабатывается методика флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при предопухолевых заболеваниях шейки матки, а с 2004 г. при предопухолевых заболеваниях вульвы. За это время было обследовано 67 больных с дистрофическими и опухолевыми заболеваниями вульвы. Из них у 36 пациенток диагностирован склеротический лишай, а у 27 – плоскоклеточная гиперплазия вульвы, у 4-х – кондиломатоз вульвы. Изменения, соответствующие VIN I, были диагностированы у 2-х женщин в возрасте до 30 лет на фоне плоскоклеточной гиперплазии, VIN II – у 3-х пациенток до 50 лет на том же морфологическом фоне, а VIN III и начальный рак вульвы выявлен у 15-ти

больных: из них – у 4-х на фоне склеротического лишая в возрасте после 60 лет, а у 11 пациенток в возрасте до 50 лет на фоне плоскоклеточной гиперплазии. Всего из 67 обследованных больных у 20 были отмечены изменения от VIN I до VIN III и начального рака вульвы. Десятерым пациенткам с диагнозом рак *in situ* и микроинвазивный рак вульвы проведено хирургическое лечение в объеме вульвэктомии, а 10-м – с изменениями, соответствующими VIN I–III, проведена ФДТ. Таким образом, у молодых женщин диспластические изменения чаще возникали на фоне пролиферативных процессов вульвы, а у женщин менопаузального возраста эти изменения отмечены значительно реже, на фоне атрофических изменений вульвы.

При сборе анамнеза только 22 пациентки (33%) сообщали о предыдущем консервативном лечении по поводу дистрофического заболевания вульвы, 45 (67%) женщинам был впервые поставлен данный диагноз. В женских консультациях эти пациентки наблюдались в основном, с диагнозами: кандидомикоз, дисбактериоз.

При проведении гинекологического осмотра в обязательном порядке были взяты мазки на онкоцитологическое исследование с вульвы, проведена вульвоскопия. Методом ПЦР-диагностики было определено наличие вируса папилломы человека различных серотипов. Вирус ВПЧ выявлялся у всех 34 женщин в возрасте 18 до 50 лет. Наименьшее количество женщин, зараженных ВПЧ, отмечено в возрастном диапазоне от 51 года до 60 лет: из 21 больной инфицированы 4 человека, а у 12 пациенток старше 61 года ВПЧ выявлен не был. Таким образом, из 67 обследованных больных вирусоносительство выявлено у 38 человек (56,7%), в основном молодого возраста. У 13 пациенток определен ВПЧ 16,18 типа – высокого онкогенного риска, ВПЧ 31,33 типа – у 5 больных, ВПЧ 6,11 типа – у 8 пациенток, у 12 человек с помощью реакции ПЦР вирусоносительство зафиксировано, но типирование вируса не проводилось.

Перед проведением заключительного этапа диагностики – биопсии вульвы, всем пациенткам была проведена фотодинамическая диагностика с 20% мазью Аласенс, приготовленной непосредственно перед применением. Время экспозиции составило в среднем 4 часа.

После этого под местной анестезией 2% раствором лидокаина производилась прицельная биопсия «светящихся» участков с последующим гистологическим исследованием.

Через несколько дней после ФД 47 пациенткам с дистрофическими заболеваниями вульвы и 10 пациенткам с VIN I – VIN III была проведена фотодинамическая терапия с 20% мазью Аласенс (5-аминолевулиновой кислоты).

Время экспозиции составило 6 часов, после чего полупроводниковым лазером «Кристалл» с длиной волны 630 нм под местной анестезией 2% раствором лидокаина проводилось облучение поверхности вульвы. Плотность энергии лазерного излучения – 100–200 мВт/см<sup>2</sup>, световая доза одного сеанса облучения 100–150 Дж/см<sup>2</sup>. Мощность лазера в среднем составляла 2 Вт.

У пациенток с дистрофическими изменениями вульвы без дисплазии проводилось 2 сеанса ФДТ с интервалом в 30 дней, чтобы кожный покров вульвы после первого сеанса успел полностью регенерировать.

У пациенток с VIN I – VIN III вульвы в среднем проводилось 2–3 сеанса ФДТ.

После окончания курса фотодинамической терапии через 30 дней всем пациенткам была проведена повторная фотодинамическая диагностика с последующей ножевой биопсией.

После первого сеанса практически у всех больных прекратился зуд. По окончании лечения результат оценивался визуально и по ощущениям самих пациенток. Можно отметить полное исчезновение зуда, сухости, кожа на больших половых губах стала более эластичная, мягкая. При наблюдении через 1,3,6 месяцев достигнутый результат сохранялся.

У больных с дисплазией I–II степени контрольное гистологическое исследование после проведенного фотодинамического лечения наличия дисплазии не выявило, то есть констатировано излечение.

Двум пациенткам с VIN III вульвы проведено 2 курса ФДТ. У них через 1, 3 и 6 месяцев после окончания 2-го сеанса ФДТ не было выявлено атипических изменений.

У 3-х женщин с VIN III через 1 месяц после окончания 2-го курса ФДТ грубые изменения не отмечались, но в контрольном биоптате определялась дисплазия эпителия 1–2 ст. Было принято решение о проведении еще 1 сеанса ФДТ. После завершения 3-го курса диспластических изменений вульвы при гистологическом исследовании через 1,3 и 6 месяцев не выявлено. Все больные прослежены не менее 6 месяцев, а пациентки с VIN I – VIN III не менее 1 года.

Таким образом, метод ФД имеет большие потенциальные возможности, а именно: помогает визуализировать скрытые очаги поврежденных участков вульвы, четко определять границы опухоли, что значительно улучшает качество и надежность диагностических мероприятий.

ФДТ, основываясь на внутриклеточном разрушении опухоли, является малоинвазивным, легковыполнимым, органосохраняющим методом лечения.

У метода фотодинамической терапии с использованием 20 % мази 5-аминолевулиновой кислоты выявлены следующие преимущества:

– Фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухоли и почти не задерживается в окружающих опухоль нормальных тканях. Благодаря этому, в процессе ФДТ при локальном облучении красным светом избирательно (селективно) разрушаются опухолевые клетки и не повреждаются окружающие ткани.

– При местном нанесении 20% мази Аласенс удается избежать системного (общего) воздействия на организм человека, в частности фотосенсибилизации. Пациентка может не соблюдать световой режим, как при системном введении препарата, так как накопление его происходит только в месте наложения мази. Этот феномен позволяет воздействовать на большие по площади или мультифокальные изменения без повреждения соседних интактных тканей.

– Достижение хорошего косметологического эффекта в отличие от лазероапоризации и лазерной коагуляции участков вульвы, пораженных дистрофическим процессом, имеет большое значение для пациенток молодого и среднего возраста.

– ФДТ имеет относительно низкую стоимость. При наличии аппаратуры возможно его амбулаторное применение.

Таким образом, дистрофия вульвы – одно из наименее изученных заболеваний женской половой сферы, в этиопатогенезе и лечении которого много белых пятен. Однако необходимо помнить, что развитие неинвазивных методов диагностики и лечения дистрофических заболеваний вульвы следует проводить осторожно, учитывая возможность перехода их в неоплазию. В сложных случаях проводить диагностику и лечение рекомендуется совместно с дерматологами.

## Литература

1. Аишафян ЛА., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция // Москва, 2006, с. 192 с ил.
2. Бохман Я.В., Койро МА., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. – Ташкент: Медицина, 1986.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии // СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002.- 542с: ил.
4. Воробьева Л.И., Тарутинов В.И., Маевская Л.П. Нарушение гормонального гомеостаза у больных краурозом, лейкоплакией и раком вульвы // Экспер. Онкол. – 1992. – Т. 14. № 5. – С. 78-80.
5. Гробель О.В., Куценко И.И. Технология хирургического лечения вульвоуретрального рака, Российский вестник акушера-гинеколога №5, 2003г.
6. Зуев В.М. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы с помощью CO<sub>2</sub> – лазера // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1998.
7. Зайнуллина Р.М., Глебова Н.Н., Валиуллина Н.З. Оптимизация лечения дистрофических заболеваний вульвы у женщин в постменопаузальном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога / том 1, вып. 1. 2001-2002.
8. Кривец НА., Позднякова А.П. Предрак и рак вульвы. Алма-Ата. – 1999. – 275 с.
9. Крикунова Л.И., Катлан М.А., Рыкова Е.В. Роль фотодинамической терапии в лечении рака вульвы // I международная конференция. Обнинск, 1999. – С. 32-33.
10. Крикунова Л.И., Рыкова Е.В. Фотодинамическая терапия в лечении дистрофических процессов вульвы // I международная конференция. Обнинск, 1999. тезисы. с 13.



11. Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: Факторы прогноза. Лечение. Современная онкология. Том 2, № 2, 2000.
12. Кулаков В.И., Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы // РМЖ, №6, Т. 1, №1. – 1999.
13. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р.Е. Кавецкого, Киев, Украина // Онкология. – Т. 5 №1. – 2003
14. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: руководство для врачей // - М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 303с, 16 с.ил.
15. Мальшиев Л.К. Диагностика и лечение крауроза вульвы // Учебное пособие. - Л.-1988.-20 с.
16. Пауэрстейн К.Дж. Гинекологические нарушения // М. – 1985 (перевод с англ. В.Ф. Кобеляцкого).
17. Петрова А.С., Агамова К.А., Ермолаева А.Г. Роль и место цитологической диагностики в клинической практике // Клин. Лаборат. Диагностика. – 1996. №4 – С. 4-7.
18. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / Под ред. Проф. Прилепской В.Н. – 2-е издание – М.: МЕДпресс, 2000. – 432с.
19. Сильвия К.Роузвиза Гинекология (справочник практического врача); пер. С англ.; под общ. Ред. Акад. РАМН Э.К.Айламазян – М.: МЕДпресс-информ, 2004г.
20. Таджибаева Ю.Т., Нейштадт Э.Л. Морфологические критерии риска рака вульвы // Вопр. онкологии.-1992.-36, №8.-С.1007.
21. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флюоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций, Российский биотерапевтический журнал № 4/том 2/2003 – с.45-56.
22. Ярославцева – Исаева Е.В., Каплан М.А., Романкр Ю.С., Сокол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли ( Саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Российский биотерапевтический журнал № 4/том 2/2003 –с.19-22.
23. Albert Singer, John M.Monaghan: Lower genital tract precancer ; second edition; 2000: Blackell science Ltd.
24. Anderson MC, Jordan JA, Morse AR. Intergrated Colposcopy, 1996.
25. Akoel KM, Welfel J, Gottwald L, Suzin J Photodynamic diagnosis of vulvar precancerous conditions and invasive cancers using 5-aminolevulinic acid // I Kliniki Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej Instytutu Ginekologii i Poloznictwa Uniwersytetu Medycznego w lodzi // Ginekol Pol. 2003 Sep.
26. Clarke J, Etherington IJ, Luesley D. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids // J Reprod Med 1999; 44: 958–962.
27. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, Wyss P. Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecology, University Hospital, CH-8091 Zurich, Switzerland. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid
28. Hillemans P, Untch M, Prove F et al. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid // Obstet Gynecol 1999; 93: 71–74.
29. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization // Br J Dermatol 1997; 136: 356–9.
30. Kurwa HA, Barlow RJ, Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulval intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy.// Dermatological Surgery and Laser Unit and Vulval Clinic, St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, U.K. // Br J Dermatol. 2000 Nov;143(5):1040-2
31. Korell M, Untch M, Abels C, Dellian M, Kirschstein M, Baumgartner R, Beyer W, Goetz AE. Use of photodynamic laser therapy in gynecology // Frauenklinik, Klinikum Goshadern, Ludwig-Maximilians-Universitat, Munchen, Deutschland.// Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 1995; 35(2): 90-7.
32. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus // J Am Acad Dermatol 1995; 32: 393–412.
33. S.M.Neill, F.M.Tatnall and N.H.Cox Guidelines for the management of lichen sclerosus. // St Peter's Hospital, Chertsey, Surrey, St John's Dermatology Centre, St Thomas' Hospital, London and Chelsea and Westminster Hospital, London, U.K. Watford General Hospital, Vicarage Road, Watford WD1 8HB, U.K. // Cumberland Infirmary, Carlisle CA2 7HY, U.K.( 10 June 2002)
34. Olejek A, Rembielak-Stawecka B, Kozak-Darmas I, Biniszkiwicz T, Sieron A. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology-current knowledge// Katedra i Oddzial Kliniczny Poloznictwa i Ginekologii w Bytomiu, SIAM w Katowicach.// Ginekol Pol. 2004 Mar;75(3):228-34
35. Xiaojun Chen, MD. The role of photomedicine in gynecological oncology // Obstetrics and Gynecology Hospital Fudan University, Shanghai, China// 12th Postgraduate Course in Reproductive Medicine and Biology, Geneva, Switzerland//2003.