

# Результаты ВПЧ-генотипирования эпителия шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Л.А.Суламанидзе<sup>✉1</sup>, Н.М.Назарова<sup>1</sup>, В.Н.Прилепская<sup>1</sup>, О.В.Бурменская<sup>1</sup>, Т.А.Демур<sup>1</sup>, С.С.Гордеев<sup>2</sup>, В.Д.Чупрынин<sup>1</sup>, Д.Ю.Трофимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

<sup>2</sup>ФГБНУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

**Цель работы** – изучить частоту встречаемости различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в цервикальном канале и анальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) разной степени тяжести и сравнить с результатами аноскопии с высоким разрешением и анальной цитологии.

**Материал и методы:** клинические методы исследования; расширенная кольпоскопия; аноскопия с высоким разрешением; цитологический метод; типирование ВПЧ.

**Результаты.** Обследованы 204 женщины, средний возраст  $30 \pm 1,2$  года. По результатам обследования сформировано 2 группы: 1-я – 92 (45%) женщины с гистологически верифицированным диагнозом CIN I–III, 2-я – 112 (55%) без CIN. У пациенток 1-й группы в цервикальном канале достоверно чаще встречались ВПЧ 16, 68-го типа, при этом в анальной области – 15, 56-го типа ( $p < 0,05$ ). У женщин 2-й группы в цервикальном канале наиболее часто встречались 16 (21,4%), 52 (19,6%), 31, 44 (12,5%), 33-й тип (10,7%). В анальной области наиболее часто встречались 44 (25%), 31 (19,4%), 53, 6 (13,8%), 16, 52, 11, 18-й тип (11,1%). У пациенток 1-й группы в 1,5 раза чаще выявлялись выраженные и слабовыраженные изменения анального эпителия по сравнению со 2-й группой. Аномальная анальная цитология была выявлена у 12% пациенток. Высокоонкогенные типы ВПЧ вызывают более тяжелые изменения анального эпителия по аналогии с шейкой матки.

**Заключение.** У пациенток с CIN выявлены различия типов ВПЧ в цервикальном канале и анальной области. Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с CIN в цервикальном канале и анусе является ВПЧ 16-го типа. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, в частности CIN, создают риск инфицирования и развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в том числе и анальной интраэпителиальной неоплазии.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, анальная интраэпителиальная неоплазия, аноскопия с высоким разрешением.

<sup>✉</sup>lika.sulamanidze@gmail.com

**Для цитирования:** Суламанидзе Л.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Результаты ВПЧ-генотипирования аногенитальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Гинекология. 2016; 18 (1): 45–48.

## Results of the study of HPV-typing of anogenital area in patients with cervical intraepithelial neoplasia

L.A.Sulamanidze<sup>✉1</sup>, N.M.Nazarova<sup>1</sup>, V.N.Prilepskaya<sup>1</sup>, O.V.Burmenskaya<sup>1</sup>, T.A.Demura<sup>1</sup>, S.S.Gordeev<sup>2</sup>, V.D.Chuprynin<sup>1</sup>, D.Yu.Trofimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

**Objective:** to study the prevalence of different types of human papilloma virus (HPV) in cervix and anal canal in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of varying severity.

**Material and methods:** the clinical examination, colposcopy; high resolution anoscopy; cytology; typing of HPV.

**Results.** The study involved 204 women, mean age  $30 \pm 1.2$  years. By results of inspection are formed 2 groups: 1 – 92 (45%) with CIN I–III, 2 – 112 (55%) without CIN. In group 1 in the cervical canal were detected HPV 16, 68 ( $p < 0.05$ ), in anal region 15, 56 ( $p < 0.05$ ). In group 2 in the cervical canal were detected HPV 16 (21.4%), 52 (19.6%), 31, 44 (12.5%), 33 (10.7%), in anal region 44 (25%), 31 (19.4%), 53, 6 (13.8%), 16, 52, 11, 18 (11.1%). In patients in group 1, 1.5 times more likely was found changes of anal epithelium compared with the group 2. Abnormal anal cytology was found in 12% of patients. High risk HPV cause more severe changes in the anal epithelium similar to the cervix.

**Conclusion.** In patients with HPV-associated diseases of anogenital region revealed differences in the types of HPV in the cervical canal and anal region. The dominant type of HPV in women with CIN in the cervix and anus is the HPV type 16. HPV-associated cervical disease, including CIN, pose a risk of infection and HPV-associated diseases of the anal region, including anal intraepithelial neoplasia.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer, anal intraepithelial neoplasia, high resolution anoscopy.

<sup>✉</sup>lika.sulamanidze@gmail.com

**For citation:** Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. Results of the study of HPV-typing of anogenital area in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2016; 18 (1): 45–48.

### Актуальность

Папилломавирусная инфекция является основным этиологическим фактором развития предрака и рака аногенитальной области. Так, в США ежегодно у 6,2 млн человек выявляется инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) [1]. Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы в первую очередь с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN), ануса (анальная интраэпителиальная неоплазия – AIN), вульвы (вульварная интраэпителиальная неоплазия – VIN), влагалища (вагинальная интраэпителиальная неоплазия – VaIN) и злокачественными опухолями: рак шейки матки – 91%, вульвы – 69%, влагалища – 75%, пениса – 63% [2–8]. Рак шейки матки является наиболее рас-

пространенной формой ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин [9]. Плоскоклеточный анальный рак имеет биологические свойства, схожие с цервикальным раком, включая предраковые поражения и наличие ВПЧ высокого риска. Ряд исследователей предполагают, что тяжелая степень предрака шейки матки более чем в 39% случаев может сочетаться с анальной неоплазией, которая, как правило, не диагностируется и не лечится своевременно, так как ВПЧ-ассоциированные заболевания анальной области до появления выраженных поражений остаются вне поля зрения как проктолога, так и гинеколога [11]. Частота анального рака имеет тенденцию к росту и увеличивается ежегодно на 5%, особенно среди населения с факторами риска, в первую очередь с ВПЧ-ассоциированными поражениями гени-

**Таблица 1. Встречаемость типов ВПЧ в цервикальном канале и анальной области у пациенток 1 и 2-й группы**

Типы ВПЧ	1-я группа (n=92)				2-я группа (n=112)	
	Цервикс, n=83 (90,2%)	ОШ (95%, ДИ); p	Анус, n=55 (59,8%)	ОШ (95%, ДИ); p	Цервикс, n=56 (50%)	Анус, n=36 (32,1%)
16	50 (60,2%)	5,5 (2,5–12,0); 6,3x10-06	29 (52,7%)	8,9 (2,7-28,6) 5,4x10-05	12 (21,4%)	4 (11,1%)
52	7 (8,4%)		5 (9%)		11 (19,6%)	4 (11,1%)
31	7 (8,4%)		6 (10,9%)		7 (12,5%)	7 (19,4%)
44	7 (8,4%)		12 (22 %)		7 (12,5%)	9 (25%)
33	7 (8,4%)		8 (14,5%)		6 (10,7%)	2 (5,5%)
68	9 (10,8%)	6,6 (0,8–54,3); 0,04	7 (12,7%)		1 (1,8%)	2 (5,5%)
53	9 (10,8%)		13 (23,6%)		2 (3,5%)	5 (13,8%)
39	4 (4,8%)		4 (7,2%)		3 (5,3%)	3 (8,3%)
56	4 (4,8%)		9 (16,3%)	6,8 (0,8–56,6); 0,04	4 (7,1%)	1 (2,7%)
6	2 (2,4%)		5 (9%)		3 (5,3%)	5 (13,8%)
11	2 (2,4%)		3 (5,4%)		1 (1,8%)	4 (11,1%)
18	1 (1,2%)		3 (5,4%)		2 (3,5%)	4 (11,1%)
Другие	<1%		<2%		<2%	<2%

Примечание: p – уровень значимости различий встречаемости типов ВПЧ в 1 и 2-й группе.

тальной области (CIN, VIN, VaIN) [12]. Частота прогрессии анальной неоплазии в рак достигает 36%, приближаясь к показателю трансформации предрака шейки матки в рак шейки матки (52%) [12]. Следует особо подчеркнуть, что у пациенток с генитальными неоплазиями риск развития анального рака значительно повышен [13, 14].

В настоящее время тропность типов ВПЧ к эпителию шейки матки и ануса в сравнительном аспекте не изучена и представляет большой интерес с точки зрения персистенции инфекции и развития CIN и AIN [15]. С продолжающимся ростом частоты анального рака скрининг AIN является темой обсуждений. В настоящее время клинические рекомендации по профилактике и скринингу анального рака среди пациентов высокого риска находятся в стадии разработки [16].

Однако успех скрининга рака шейки матки, а также использование кольпо-, вульво-, вагиноскопии и молекулярно-биологических методов исследования диктуют сегодня необходимость выявления анальной неоплазии у женщин групп риска, в частности с генитальными неоплазиями, ассоциированными с высокоонкогенными типами ВПЧ.

**Цель** – изучить частоту встречаемости разных типов ВПЧ шейки матки и ануса у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN разной степени тяжести и сравнить с результатами аноскопии с высоким разрешением и анальной цитологии.

**Материал и методы**

В одномоментное проспективное исследование были включены 204 женщины в возрасте от 18 до 60 лет, обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России по поводу наличия патологии шейки матки.

**Критерии включения:** CIN разной степени тяжести, подтвержденные морфологическими методами исследования; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** беременность, послеродовый период и лактация, отсутствие возможного следования протоколу, рубцовые изменения анальной области.

**Методы исследования:** клинические (клинический осмотр, сбор клинико-анамнестических данных, определение гинекологического статуса, консультация проктолога); расширенная кольпоскопия; аноскопия с высоким разрешением; цитологическое исследование мазков с шейки матки и анальной области; типирование ВПЧ.

ВПЧ-генотипирование 21 типа ВПЧ – 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го – с определением вирусной нагрузки осуществлялось методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (HPV квант-21, «ДНК-Технология», Россия) в цервикальном канале и анальной области.

Изменения анального эпителия были описаны в соответствии с кольпоскопической терминологией Международной ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC, 2011), предназначенной для анального эпителия [17].

Аноскопия с высоким разрешением представляет собой метод прямой визуализации перианальной области и дистальной части прямой кишки при помощи кольпоскопа с применением 5% раствора уксусной кислоты и раствором Люголя и позволяет оценить состояние эпителия анальной области, выявить участки поражения. Основными анализируемыми характеристиками явились: цвет эпителия, размеры поражения, сосудистый рисунок, наличие ацетобелого эпителия (АБЭ), мозаики, пунктации и степени их выраженности.

Для интерпретации результатов анальной цитологии использовалась классификация по системе Бетесда (TBS – Terminology Bethesda System) [18, 19].

В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, расчеты проводились на базе прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Отношение шансов (ОШ) и значимость различий в частоте встречаемости качественных признаков проводили по критерию  $\chi^2$  и рассчитывали с помощью программного продукта WinPepi. ОШ приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты и обсуждение**

Были обследованы 204 женщины в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 30±1,2 года). По результатам обследования было сформировано 2 группы: 1-я группа – 92 (45%) пациентки с наличием гистологически верифицированного диагноза CIN I–III, 2-я группа – 112 (55%) пациенток без CIN.

Основная часть обследуемых пациенток были репродуктивного возраста, соматически не отягощены, не имели хронических заболеваний. Средний возраст пациенток 1 и 2-й группы значимо не отличался и составил 30±3,9 и 31±3,9 года соответственно. Средний возраст начала половой жизни составил 18,1±2,3 года в 1-й группе и 18,2±2,1 года – во 2-й.

Нами проведен сравнительный анализ встречаемости типов ВПЧ среди 1 и 2-й групп пациенток, по результатам которого было выявлено, что ВПЧ в цервикальной и анальной областях чаще выявлялся в 1-й группе пациенток (90,2 и 59,8% соответственно), чем во 2-й (50 и 21,5% соответственно). По результатам зарубежных исследований, распространенность анальной формы ВПЧ среди пациенток группы риска составляла от 16 до 85% [21–27] и в отличие от нашего исследования в большинстве случаев превышала распространенность ВПЧ в цервикальном канале – 17–70% [21, 22, 27].

В цервикальном канале, так же как и в анальной области, ВПЧ 16-го типа встречался в 5 раз чаще в 1-й группе, чем во 2-й группе (табл. 1). В цервикальном канале также досто-

Таблица 2. Результаты анальной цитологии

	1-я группа (n=92)		2-я группа (n=112)		ОШ (95%, ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
ASCUS	12	13,0	9	8	0,6 (0,2-1,5)	0,2
LSIL	3	3,3	5	4,4	1,3 (0,3-6)	0,6
HSIL	7	7,6	1	0,9	9,1 (1-75)	0,01
NILM	28	30,4	42	37,5	1,4 (0,7-2,5)	0,3

Примечание:  $p < 0,05$  – уровень значимости различий 1 и 2-й групп.

верно чаще встречался ВПЧ 68-го типа ( $p=0,04$ ), при этом в анальной области достоверно чаще выявлялся ВПЧ 56-го типа ( $p=0,04$ ); см. табл. 1.

Следует отметить, что в 1-ю группу были включены также 36 пациенток с CIN в анамнезе, которым ранее были проведены хирургические методы лечения шейки матки. Однако, несмотря на проведенное лечение патологии шейки матки, персистенция ВПЧ в цервикальном канале была выявлена у 5 (14%) пациенток, в анальном канале – у 12 (33,1%). Учитывая сходство цервикального и анального эпителия, а также наличие анальной ВПЧ-инфекции у 33,1% пациенток, анальную область можно рассматривать как источник инфекции и реинфекции ВПЧ в первую очередь у пациенток, имеющих анальные половые контакты.

Во 2-й группе в цервикальном канале наиболее часто встречались 16 (21,4%), 52 (19,6%), 31, 44 (12,5%), 33-й (10,7%) и другие типы (менее 9%). В анальной области наиболее часто встречались 44 (25%), 31 (19,4%), 53, 6 (13,8%), 16, 52, 11, 18-й (11,1%) и другие типы (менее 9%).

Высокая встречаемость ВПЧ во 2-й группе объясняется тем, что в ней были и пациентки с аногенитальными кондиломами, не имеющие при этом CIN.

У 40 (50%) пациенток были выявлены остроконечные кондиломы анальной области и у 14 (15,2%) – остроконечные кондиломы наружных половых органов. Среди этих пациенток были проанализированы и выявлены различия в типах ВПЧ в цервикальной и анальной областях. Так, в цервикальном канале у пациенток с аногенитальными кондиломами наиболее часто встречались 33, 52 (40%), 31 и 44-й тип (30%), а в анальной области – 6 (33%), 39, 44 (26%), 66, 56, 16 (20%), 52, 33, 58, 18, 31, 59 и 33-й тип (12,5%). В анальной области у пациенток с аногенитальными кондиломами чаще выявлялся ВПЧ групп А6 и А10 (64 и 41%), в то время как в цервикальном канале – группы А9. Полученные нами результаты еще раз подтверждают роль ВПЧ анальной области в инфицировании генитальной области. Можно предположить, что высокая частота рецидивирования остроконечных кондилом влагалища, шейки матки, наружных половых органов и перианальной области может быть связана с наличием недиагностированной анальной ВПЧ-инфекции и интраанальными кондиломами.

По данным исследований J.Palefsky и соавт. и R.Tandon и соавт., наиболее часто встречающимися типами ВПЧ анальной области были 16, 18, 52, 53, 45 и 35-й.

Пациенткам 1 и 2-й группы была проведена аноскопия с высоким разрешением. При сравнительном анализе результатов аноскопии выявлено, что у пациенток 1-й группы в 1,5 раза чаще выявлялись выраженные и слабовыраженные изменения анального эпителия по сравнению со 2-й группой. При этом выраженные изменения (АБЭ с мозаикой, атипические сосуды, йоднегативный участок) у 8,7% пациенток 1-й группы ( $p < 0,05$ ) и 2,6% пациенток 2-й группы явились признаками более тяжелого поражения эпителия анальной области. Наши результаты совпадают с результатами исследований ряда авторов. Наиболее распространенной формой ненормальной аноскопии в исследованиях M.Goncalves и соавт. был АБЭ как единственный признак или в сочетании с мозаикой [27]. Наличие мозаики являлось более редким и было связано с наличием более тяжелой патологии анального эпителия в исследовании R.Tandon и соавт. [22]. У 7 пациенток 1-й группы и 1 пациентки 2-й группы с наличием йоднегативного участка с четкими границами были выявлены изменения тяжелой степени (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) по цитологии ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проба с раствором Люголя является более специфичной при поражениях анального эпителия тяжелой степени, в отличие от шейки матки.

Наши данные совпадают с результатами исследования N.Jay и соавт. 2015 г., в котором оценивали результаты аноскопии у 399 больных [28]. В своем исследовании авторы сравнивали различные картины аноскопии при поражениях низкой степени (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL) и HSIL. По данным авторов, достоверно чаще при HSIL выявлялись АБЭ с мозаикой ( $p < 0,05$ ) и йоднегативный участок ( $p < 0,05$ ), что совпадает с данными проведенного нами исследования.

Во 2-й группе наиболее часто выявляли слабовыраженные изменения и остроконечные кондиломы анальной области. Остроконечные кондиломы в анальной области встречались в 1-й группе в 56% случаев, во 2-й – 42%.

В 1-й группе пациенток при выраженных изменениях чаще встречались высокоонкогенные типы ВПЧ. Так, ВПЧ 16-го типа наиболее часто встречался при АБЭ с мозаикой (100%), йоднегативном участке с четкими границами (87,5%). Так, при остроконечных кондиломах наиболее часто встречались ВПЧ 44 (20%), 66 (16%), 16-го типа (12%), а ВПЧ 68, 45, 56, 6, 11, 73-го типа – менее чем в 9% случаев.

Во 2-й группе пациенток при выраженных изменениях достоверно чаще встречался ВПЧ 16 ( $p < 0,05$ ), 73 (66,6%), 66 (50%), 53-го типа (50%), а 58, 68, 45-го типа – в единичных случаях, при остроконечных кондиломах чаще встречались ВПЧ 44 (10%), 66 (10%) и 18-го типа (8,3%) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что высокоонкогенные типы ВПЧ аналогично вирусам, поражающим шейку матки, вызывают более тяжелые поражения эпителия анальной области ( $p < 0,05$ ).

Среди пациенток с CIN (1-я группа) аномальная анальная цитология встречалась в 2 раза чаще (24%) по сравнению с пациентками 2-й группы (12%). Цитологическое заключение HSIL достоверно чаще определялась также в этой группе ( $p < 0,05$ ); табл. 2.

В 1-й группе наиболее часто высокоонкогенные типы ВПЧ (группа А9) встречались при цитологическом диагнозе HSIL, в то время как низкоонкогенные – при атипических клетках плоского эпителия неопределенного значения (atypical squamous cell undetermined significance – ASCUS) и отсутствии внутриклеточного поражения (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM). Достоверно значимых значений выявлено не было. Во 2-й группе выявлено, что наиболее часто у пациенток с ASCUS встречались 52, 33, 18, 59, 39, 51-й тип (11,1%), при LSIL – 31, 51 (40%), 58, 68, 66, 11, 26, 73-й тип (20%). При всех случаях HSIL встречался 16-й тип ВПЧ.

Пациентки с выявленными цитологическими заключениями ASCUS, LSIL, HSIL, изменениями при аноскопии с высоким разрешением и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска (n=83) были проконсультированы проктологом. По результатам биопсии AIN разной степени тяжести была установлена у 21,6%: AIN I – 14,4%, AIN II – 2,4%, AIN III – 4,8%, анальный рак – 9,6%. По данным зарубежных исследований, заболеваемость анальным раком у пациенток с CIN III колебалась от 0,8 до 63,8 на 100 тыс. населения [28, 29]. В целом среди популяции заболеваемость анальным раком у женщин колебалась от исследования к исследованию от 0,55 до 2,4 на 100 тыс. населения [30–34].

Таким образом, пациентки с CIN в 2 раза чаще подвержены риску развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в частности AIN, по сравнению с пациентками без CIN.

У пациенток с CIN выявлены различия типов ВПЧ в цервикальном канале и анальной области. Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с цервикальными неоплазиями и в цервикальном канале и анусе является ВПЧ 16-го типа. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, в частности CIN, создают риск инфицирования и развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в том числе и АИН. Несмотря на деструктивные методы лечения CIN, пациентки подвержены персистенции ВПЧ и наличию ВПЧ анальной области и возможной последующей реинфекции цервикального канала.

Таким образом, пациентки с CIN являются группой высокого риска по развитию ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в том числе анальной неоплазии и анального рака. Ведение пациенток с CIN (в том числе в анамнезе) должно включать в себя раннюю диагностику ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в частности проведение аноскопии с высоким разрешением, ВПЧ-типирование, анальную цитологию, консультацию проктолога по показаниям.

#### Литература/References

- Centers for Disease Control and Prevention. Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States, February 2013.
- Comparto C, Borrito F. Human Papillomavirus Infection: Overview. Handbook on human papillomavirus: prevalence, detection and management (Harris B. Smith). New York: Nova Science Publishers, Inc. 2013; 1: 1–137.
- Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. Obstet Gynecol 2010; 116 (1): 177–85.
- Bosh FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796–802.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 87: 796–802.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11: 1048.
- Bosh FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244–65.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. Vaccine 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.
- <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>
- Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 2005; 92: 1133–6.
- <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. Cancer 2004; 101 (2): 281–8.
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Суламанидзе Л.А. и др. Взаимосвязь ВПЧ-ассоциированных неоплазий генитальной и анальной областей, их диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2014; 1: 23–8. / Prilepskaia V.N., Nazarova N.M., Sulamanidze L.A. i dr. Vzaimosviaz' VPCb-assotsirovannykh neoplazii genital'noi i anal'noi oblasti, ikh diagnostiki i lecheniia. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 1: 23–8. [in Russian]
- ElNaggar AC, Santos JT. MD Risk Factors for Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Dysplasia. Obstet Gynecol 2013; 122 (2): 1.
- Суламанидзе Л.А., Назарова Н.М., Бурменская О.В. и др. Распространенность анальной ВПЧ-инфекции у женщин с цервикальными неоплазиями. XXI Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». 3–6 марта, 2015. Сборник тезисов. С. 153–4. / Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Burmenskaia O.V. i dr. Rasprostranennost' anal'noi VPCb-infektsii u zhenstsbchin s tservikal'nymi neoplaziiami. XXI Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Ambulatorno-poliklinicheskaia pomoshch': ot menarkhe do menopauzy». 3–6 marta, 2015. Sbornik tezisov. S. 153–4. [in Russian]
- Berry JM, Jay N, Palefsky JM. The anal canal and perianus: HPV-related disease. Modern colposcopy textbook and atlas (EJ Mayeaux Jr, MD, J Thomas Cox, MD). ASCCP 2013; 17: 488.
- Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Küppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Rio 2011). 2013.
- Darragh TM, Bratslavsky GG, Luff RD, Davey DD. Anal-rectal cytology. In: Solomon D, Nayar R, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes (2nd ed). New York: Springer, 2004: 169–75.
- Darragh TM. Anal cytology. In: Wilbur DC, Henry MR, eds. College of American Pathologists Practical Guide to Gynecologic Cytopathology: Morphology, Management and Molecular Methods. Northfield, IL: CAP Press, 2008; p. 177–81.
- Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective populationbased study. Lancet Oncol 2007; 8: 311–6.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. J Infect Dis 2001; 183: 383–91.
- Tandon R, Baranowski AS, Huang F et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. Am J Obstet Gynecol 2010; 203 (21): e21–6.
- Durante AJ, Williams AB, Da Costa M et al. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 638–42.
- Hessol NA, Holly EA, Efird JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. AIDS 2009; 23: 59–70.
- Kojic EM, Cu-Uvin S, Conley L et al. Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIV-infected women in the Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy (The SUN Study). Sex Transm Dis 2011; 38: 253–9.
- Baranowski AS, Tandon R, Weinberg J et al. Risk factors for abnormal anal cytology over time in HIV-infected women. Am J Obstet Gynecol 2012; 207 (107): e1–8.
- Goncalves MA, Randi G, Arslan A et al. HPV type infection in different anogenital sites among HIV-positive Brazilian women. Infect Agent Cancer 2008; 3: 5.
- Jay N, Berry JM, Miaskowski C et al. Colposcopic characteristics and Lugol's staining differentiate anal high-grade and low-grade squamous intraepithelial lesions during high resolution anoscopy. Papillomavirus Res 2015.
- Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP et al. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. Obstet Gynecol 2011; 117: 643–9.
- Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. Cancer 2008; 113 (Suppl. 10): 2910–8.
- Fisher G, Harlow SD, Schottenfeld D. Cumulative risk of second primary cancers in women with index primary cancers of uterine cervix and incidence of lower anogenital tract cancers, Michigan, 1985–1992. Gynecol Oncol 1997; 64: 213–23.
- Frisch M, Goodman MT. Human papillomavirus-associated anal carcinomas in Hawaii and the mainland US. Cancer 2000; 88: 1464–9.
- Joseph DA, Miller JW, Wu X et al. Understanding the burden of human papillomavirus associated anal cancers in the US. Cancer 2008; 113 (Suppl. 10): 2892–900.
- Nelson RA, Levine AM, Bernstein L et al. Changing patterns of anal carcinoma in the United States. J Clin Oncol 2013; 31: 1569–75.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суламанидзе Лика Автандиловна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: lika.sulamanidze@gmail.com

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: grab2@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: o\_bourmenskaya@oparina4.ru

Демура Татьяна Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова. E-mail: demura-t@yandex.ru

Гордеев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, хирург-онколог хирургического отд-ния №3 ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: ss.netoncology@gmail.com

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, рук. хирургического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: v\_chuprynin@oparina4.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: d.trofimov@dna-tech.ru