

УДК 618
ББК 57

РЕЗУЛЬТАТЫ ВПЧ-ТИПИРОВАНИЯ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Л.А. СУЛАМАНИДЗЕ,

кандидат медицинских наук,
врач акушер-гинеколог,
E-mail: lika.sulamanizde@gmail.com;

Н.М. НАЗАРОВА,

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова,
E-mail: grab2@yandex.ru
Научная специальность: 14.01.01 —
Акушерство и гинекология

Аннотация. Исследовалась частота 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. Проведено сравнение с цитологическими методами исследования.

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

RESULTS OF STUDY HPV-TYPING OF ANOGENITAL AREA IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

L.A. SULAMANIDZE,

candidate of medical sciences,
obstetrician-gynecologist

N.M. NAZAROVA,

doctor of medical sciences, senior research fellow Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology»

В 90% случаев причиной генитальной и анальной неоплазии является ВПЧ-инфекция. Так, в США ежегодно у 6,2 млн человек выявляется ВПЧ-инфекция [1]. Инфекция, вызванная ВПЧ, встречается у 50–80% населения мира. 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 распространенной 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. Частота анального рака продолжает расти на протяжении последних 20–30 лет: среди женщин заболеваемость возросла на 41% от 1975–1984 гг. к 1995–2004 гг. [2]. С продолжением роста частоты анального рака скрининг анальной интраэпителиальной неоплазии стал темой бурных обсуждений. 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 генитальной 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]. Особо подчеркнем, 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 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, послеродовой период и лактация, отсутствие возможного следования протоколу, рубцовые изменения анальной области.

Методы исследования: клинические (клинический осмотр, сбор клиничко-anamnestических данных, определение гинекологического статуса, консультация проктолога); расширенная кольпоскопия; аноскопия с высоким разрешением; цитологическое исследование мазков с шейки матки и анальной области; титрование 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 (HRV квант-21, «ДНК-Технология», Россия) в цервикальном канале и в 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 по-

мощи кольпоскопа с применением 5%-ного 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 — Terminology Bethesda System (TBS) [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 χ^2 и рассчитывали с помощью программного продукта WinPeri. ОШ приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение. Были обследованы 204 женщины в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $30 \pm 1,2$ 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-й и 2-й групп значимо не отличался и составил $30 \pm 3,9$ и $31 \pm 3,9$ года соответственно. Средний возраст начала половой жизни составил $18,1 \pm 2,3$ года в 1-й группе и $18,2 \pm 2,1$ года — во 2-й.

Нами проведен сравнительный анализ встречаемости типов ВПЧ среди 1-й 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 исследователей, 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 пять раз чаще в 1-й группе, чем во 2-й группе. В цервикальном канале

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

Следует отметить, 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 данной группе встречались пациентки с аногенитальными кондиломами, не имеющие при этом CIN.

У 40 пациенток (50%) 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. R. Tandon, наиболее часто встречающимися типами ВПЧ анальной области были 16, 18, 52, 53, 45 и 35-й.

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

Тип ВПЧ	1-я группа (n = 92)			2-я группа (n = 112)		
	Цервикс, n = 83 (90,2%)	Анус, n = 55 (59,8%)	ОШ (95%, ДИ); p	Цервикс, n = 56 (50%)	Анус, n = 36 (32,1%)	ОШ (95%, ДИ); p
16	50 (60,2%)	29 (52,7%)	5,5 (2,5–12,0); 6,3x10 ⁻⁶	12 (21,4%)	4 (11,1%)	8,9 (2,7–28,6) 5,4x10 ⁻⁵
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%)	7 (12,7%)	6,6 (0,8–54,3); 0,04	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%)		4 (7,1%)	1 (2,7%)	6,8 (0,8–56,6); 0,04
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-й и 2-й группе.

Пациенткам 1-й 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 у 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 [26]. Наличие мозаики являлось более редким и было связано с наличием более тяжелой патологии анального эпителия в исследовании R. Tandon и соавт. [22]. У семи пациенток 1-й группы и одной 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, J. Berry 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 были выявлены 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 определялось 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 к 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

Таблица 2. Результаты анальной цитологии

Цитолог. заключ.	1-я группа		2-я группа		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-й и 2-й групп.

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 два 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 AIN. 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.

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 в 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.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States, February 2013.
2. *Comparetto C., Borruto 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.
3. *Schiffman M., Wentzensen N.* From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (1): 177–85.
4. *Bosh F.X., Manos M.M., Munoz N.* et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796–802.
5. *Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M.* et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 87: 796–802.
6. *De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L.* et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048.
7. *Bosh F.X., Lorincz A., Munoz N.* et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
8. *Shiffman M., Kjaer S.K.* Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia // *Vaccine* 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.
9. URL: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>
10. *Scholefield J.H., Castle M.T., Watson N.F.* Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133–6.
11. URL: <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>
12. *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.
13. *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' VPCh-assotsirovannykh neoplazii genital'noi i anal'noi oblasti, ikh diagnostiki i lecheniia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 1: 23–8 [in Russian].

14. *ElNaggar A.C., Santoso J.T.* MD Risk Factors for Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Dysplasia. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2): 1.

15. *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: Сб. тезисов. С. 153–4 / *Sulamanidze L.A., Nazarova N.M., Burmenskaia O.V.* i dr. *Rasprostranennost' anal'noi VPCh-infektsii u zhenshchin s tservikal'nymi neoplaziiami. XXI Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Ambulatorno-poliklinicheskaia pomoshch': ot menarkhe do menopauzy»*. 3–6 marta, 2015: Sb. tezisov. S. 153–4 [in Russian].

16. *Berry J.M., Jay N., Palefsky J.M.* The anal canal and perianus: HPV-related disease. *Modern coploscopy textbook and atlas* (E.J.Mayeaux Jr, MD, J.Thomas Cox, MD). ASCCP 2013; 17: 488.

17. *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.

18. *Darragh T.M., Birdsong G.G., Luff R.D., Davey D.D.* 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.

19. *Darragh T.M.* 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.

20. *Edgren G., Sparén P.* Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective populationbased study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–6.

21. *Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L.* 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.

22. *Tandon R., Baranoski A.S., Huang F.* et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women // *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (21): e21–6.

23. *Durante A.J., Williams A.B., Da Costa M.* et al. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virusinfected women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 638–42.

24. *Hessol N.A., Holly E.A., Efrid J.T.* et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women // *AIDS* 2009; 23: 59–70.

25. *Kojic E.M., Cu-Uvin S., Conley L.* et al. Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIVinfected 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.

26. *Baranoski A.S., 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.

27. *Goncalves M.A., Randi G., Arslan A.* et al. HPV type infection in different anogenital sites among HIV-positive Brazilian women // *Infect Agent Cancer* 2008; 3: 5.

28. *Jay N., Berry J.M., Miaskowski C.* et al. Colposcopic characteristics and Lugol'sstaining differentiate anal high-grade and low-grade squamous intraepithelial lesions during high resolution anoscopy // *Papillomavirus Res*. 2015.

29. *Saleem A.M., Paulus J.K., Shapter A.P.* et al. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirusrelated gynecologic neoplasm // *Obstet Gynecol* 2011; 117: 643–9.

30. *Benard V.B., Johnson C.J., Thompson T.D.* et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers // *Cancer* 2008; 113 (Suppl. 10): 2910–8.

31. *Fisher G., Harlow S.D., 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.

32. *Frisch M., Goodman M.T.* Human papillomavirus-associated anal carcinomas in Hawaii and the mainland US // *Cancer* 2000; 88: 1464–9.

33. *Joseph D.A., Miller J.W., Wu X.* et al. Understanding the burden of human papillomavirus associated anal cancers in the US // *Cancer* 2008; 113 (Suppl. 10): 2892–900.

34. *Nelson R.A., Levine A.M., Bernstein L.* et al. Changing patterns of anal carcinoma in the United States // *J Clin Oncol* 2013; 31: 1569–75.