

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

1 / 2014

■ Ломова Н.А., Кан Н.Е.,
Ванько Л.В., Донников А.Е.,
Матвеева Н.К., Беляева А.С.,
Тютюнник Н.В., Сухих Г.Т.
Диагностическая значимость
факторов врожденного иммуни-
тета при плацентарной недоста-
точности

■ Коган Е.А., Саттаров Ш.Н.,
Саркисов С.Э., Файзулина Н.М.
Структурно-молекулярные пере-
стройки в полипах и окружаю-
щем эндометрии в постмено-
паузе: процессы пролиферации,
неоангиогенеза, старения и апоп-
тоза

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Lomova N.A., Kan N.E.,
Vanko L.V., Donnikov A.E.,
Matveeva N.K., Belyaeva A.S.,
Tyutyunnik N.V., Sukhikh G.T.
Diagnosis value of innate immunity
in placental insufficiency

■ Kogan E.A., Sattarov Sh.N.,
Sarkisov S.E., Faizullina N.M.
Postmenopausal structural and
molecular rearrangements in the
polyps and adjacent endometrium:
processes of proliferation,
neoangiogenesis, aging, and
apoptosis



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

- Абрамян М.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К. Открытая и пункционная хирургия плода в современном акушерстве
- Хачатрян Н.А., Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К. Лимфоцитоиммунотерапия в коррекции аллоиммунных нарушений при привычном выкидыше
- Галлямова Е.М., Перминова С.Г., Дуринян Э.Р., Митюрин Е.В. Современные подходы к ведению лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Суламанидзе Л.А., Трофимов Д.Ю., Чупрынин В.Д. Взаимосвязь ВПЧ-ассоциированных неоплазий генитальной и анальной областей, их диагностики и лечения

Оригинальные статьи

- Ломова Н.А., Кан Н.Е., Ванько Л.В., Донников А.Е., Матвеева Н.К., Беляева А.С., Тютюнник Н.В., Сухих Г.Т. Диагностическая значимость факторов врожденного иммунитета при плацентарной недостаточности
- Багдасарян А.Р., Саркисов С.Э. Осложнения диагностической и оперативной гистероскопии
- Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Муравьева В.В., Абакарова П.Р., Стрельченко Д.А., Кряжева В.С., Сухих Г.Т. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет
- Коган Е.А., Саттаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Файзулина Н.М. Структурно-молекулярные перестройки в полипах и окружающем эндометрии в постменопаузе: процессы пролиферации, неоангиогенеза, старения и апоптоза
- Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А., Титов Д.С. Соноэластография в диагностике рака эндометрия
- Барков И.Ю., Сорока Н.Е., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Беляева Н.А., Глинкина Ж.И., Калинин Е.А., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Диагностика мужского бесплодия, ассоциированного с микроделетциями в локусе AZF хромосомы Y

Организация здравоохранения

- Северинова Е.А., Велегжанинов И.О., Охалкин М.Б. Особенности этиологической структуры эндокринного бесплодия женщин, проживающих на севере России
- Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А., Николаева М.А. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты)

В помощь практическому врачу

- Сандакова Е.А., Капустина Е.Ю., Залесная Н.Е., Чудинов Н.В. Влияние йодной профилактики на активность аутоиммунного тиреоидита при беременности
- Дикке Г.Б., Сахаутдинова И.В. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки

Заметки из практики

- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Быченко В.Г., Кулабухова Е.А., Воеводин С.М., Аношин А.С. Синдром острой гипертензивной энцефалопатии (PRES) у роженицы (клиническое наблюдение)

Reviews

- 3 Abramyan M.A., Gladkova K.A., Kostyukov K.V., Tetruashvili N.K. Open and closed fetal surgery in modern obstetrics
- 9 Khachatryan A.M., Krechetova L.V., Tetruashvili N.K. Lymphocyte immunotherapy in the correction of alloimmune disorders in recurrent miscarriage
- 15 Gallyamova E.M., Perminova S.G., Durinyan E.R., Mityurina E.V. Current approaches to luteal phase management in an *in-vitro* fertilization program
- 23 Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Sulamanidze L.A., Trofimov D.Yu., Chuprynin V.D. Relationship between HPV-associated genital and anal neoplasias, their diagnosis and treatment

Original Articles

- 29 Lomova N.A., Kan N.E., Vanko L.V., Donnikov A.E., Matveeva N.K., Belyaeva A.S., Tyutyunnik N.V., Sukhikh G.T. Diagnosis value of innate immunity in placental insufficiency
- 36 Bagdasaryan A.R., Sarkisov S.E. Complications of diagnostic and operative hysteroscopy
- 41 Burmenskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha O.S., Trofimov D.Yu., Muravyeva V.V., Abakarova P.R., Strelchenko D.A., Kryazheva V.S., Sukhikh G.T. The species composition of lactobacilli in nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis and its impact on local immunity
- 46 Kogan E.A., Sattarov Sh.N., Sarkisov S.E., Faizullina N.M. Postmenopausal structural and molecular rearrangements in the polyps and adjacent endometrium: processes of proliferation, neoangiogenesis, aging, and apoptosis
- 54 Gazhonova V.E., Belozeroval I.S., Vorontsova N.A., Titov D.S. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer
- 59 Barkov I.Yu., Soroka N.E., Popova A.Yu., Gamidov S.I., Belyaeva N.A., Glinkina Zh.I., Kalinina E.A., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Diagnosis of male infertility associated with microdeletions at the AZF locus of the Y chromosome

Organization of Public Health

- 65 Severinova E.A., Veleghzhaninov I.O., Okhapkin M.B. Specific features of the etiological pattern of endocrine infertility in women living in the north of Russia
- 70 Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A., Nikolaeva M.A. Childless marriage: role of male factor (clinical and organizational-and-methodical aspects)

Guidelines for the Practitioner

- 78 Sandakova E.A., Kapustina E.Yu., Zalesnaya N.E., Chudinov N.V. Impact of iodine prevention of autoimmune thyroiditis activity during pregnancy
- 83 Dikke G.B., Sakhautdinova I.V. Current methods for termination of pregnancy in late periods

Clinical Notes

- 89 Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Bychenko V.G., Kulabukhova E.A., Voevodin S.M., Anoshin A.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia in a parturient: a clinical case

© Коллектив авторов, 2014

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Н.М. НАЗАРОВА, Л.А. СУЛАМАНИДЗЕ,
Д.Ю. ТРОФИМОВ, В.Д. ЧУПРЫНИН

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ГЕНИТАЛЬНОЙ И АНАЛЬНОЙ ОБЛАСТЕЙ, ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

В обзоре рассмотрена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии генитальных и анальной неоплазий. Представлены современные данные о распространенности анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN), ВПЧ-инфекции анальной области среди женщин группы риска — с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN) и влагалища (VaIN). Рассмотрены факторы риска развития анальной и генитальной неоплазий, методы их диагностики. Анализируется литература о важности разработки скрининга AIN у пациенток с CIN, VIN и VaIN.

Ключевые слова: анальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека.

V.N. PRILEPSKAYA, N.M. NAZAROVA, L.A. SULAMANIDZE,
D.YU. TROFIMOV, V.D. CHUPRYNIN

RELATIONSHIP BETWEEN HPV-ASSOCIATED GENITAL AND ANAL NEOPLASIAS, THEIR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review considers the role of HPV in the development of genital and anal neoplasias. It gives an update on the prevalence of anal intraepithelial neoplasia (AIN), anal HPV infection among risk group (CIN, VIN, VaIN) women. The risk factors of anal and genital neoplasias and methods for their diagnosis are considered. The literature on the importance of developing AIN screening in patients with CIN, VIN, or VaIN is analyzed.

Key words: anal intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus.

Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), является наиболее часто диагностируемой инфекцией, передающейся половым путем. Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы в первую очередь с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями аногенитальной области (шейки матки, вульвы, влагалища, ануса) и злокачественными опухолями. На долю анального рака (АР) приходится 2% злокачественных опухолей толстой кишки. В США в 2012 г. было зарегистрировано 7060 новых случаев АР, из них 4430 случаев у женщин в возрасте от 35 до 60 лет. Результаты проведенного статистического исследования в США также показали, что частота АР имеет тенденцию к росту и увеличивается ежегодно на 2%, особенно среди населения с факторами риска, в первую очередь с ВПЧ-ассоциированными поражениями генитальной области [1].

Существует более 40 типов ВПЧ, поражающих аногенитальную область. На основании фенотипической связи с развитием предраковых поражений и рака среди них выделяют типы высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) и низкого (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 и 81) риска.

В настоящее время наиболее изучены типы ВПЧ, связанные с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и рака шейки матки (РШМ), главным образом ВПЧ 16-го и 18-го типов. Согласно данным литературы, ВПЧ-16 обнаруживается примерно у 50% пациенток с CIN [2].

По определению ВОЗ, CIN — это предраковый процесс, при котором в эпителии появляются клетки с различной степенью атипии и нарушается способность клеток к дифференцировке [3]. Выделяют три степени CIN (ВОЗ, 1982 г): CIN 1 (легкая степень), CIN 2 (умеренная степень), CIN 3 (тяжелая степень). С 1988 г. для интерпретации результатов цитологического исследования используется классификация Бетесда. На основе консенсуса 2013 г. ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) рассматривает вопрос об изменении в классификации CIN с трех- на двухступенчатую (LSIL/HSIL) [4].

У женщин с тяжелыми поражениями эпителия шейки матки (CIN, в том числе в анамнезе) возможно сопутствующее поражение высокоонкогенными типами ВПЧ анальной зоны с развитием анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN). Однако, судя

по небольшому числу сообщений в литературных источниках, в этом направлении проводились лишь единичные исследования. Согласно данным некоторых из них, распространенность в популяции здоровых женщин ВПЧ-инфекции анальной области приближается и даже превышает распространенность цервикальной ВПЧ-инфекции [5].

Общая заболеваемость АР увеличивается ежегодно на 2% [1]. Распространенность легкой и тяжелой АИН и АР высока среди населения с факторами риска АИН, к которым относятся и диспластические поражения эпителия области гениталий. Также одним из возможных факторов риска возникновения АИН является носительство и длительная персистенция ВПЧ. Следовательно, ВПЧ участвует в развитии не только РШМ, но и АР [5].

Некоторые исследователи полагают, что спектр типов ВПЧ, поражающих эпителий анальной области, идентичен таковому при поражениях эпителия шейки матки и ВПЧ 16-го типа может быть преобладающим. Другие исследователи наиболее часто выявляли при АИН ВПЧ 53, 58, 61, 70-го типов, однако сравнительные исследования не проводились [5, 6].

Несмотря на различные функции, наличие гормонального влияния на эпителий шейки матки и разную микрофлору, анальный и цервикальный каналы имеют схожие эмбриологические, гистологические и патогенетические особенности: развиваются из мембраны эмбриологической клоаки и являются местами слияния энтодермальной и эктодермальной тканей; имеют область стыка (переходную зону) высокого цилиндрического и многослойного плоского эпителия; многослойный плоский эпителий шейки матки и ануса тонкий, имеет толщину около 150–200 мкм, состоит из 4 слоев клеток (базальный, парабазальный, промежуточный и поверхностный) и способен к постоянному обновлению за счет непрерывного слущивания поверхностных клеток; в переходной зоне анального эпителия, как и эпителия шейки матки, в норме наблюдаются процессы плоскоклеточной метаплазии, а диспластические изменения связаны в первую очередь с инфицированием ВПЧ.

Так же как CIN предшествует РШМ, АИН предшествует АР. АИН морфологически схожа с CIN, так же строго ассоциирована с ВПЧ-инфекцией. РШМ и АР обычно поражают метапластический эпителий зоны трансформации. Учитывая соответствие эмбриологических и гистологических особенностей шейки матки и ануса, а также связь с ВПЧ-инфекцией, АР и РМШ можно рассматривать как схожие заболевания.

Возможно, разработка скрининга ВПЧ-ассоциированных поражений анального эпителия у женщин с CIN будет способствовать своевременной диагностике АИН и АР, так же как и повышению встречаемости последних в популяции.

В настоящее время в США скрининг АР находится в стадии разработки, проводятся рандомизированные клинические исследования для поиска наиболее эффективной схемы скрининга [7, 8].

АИН и CIN имеют общие цитологические свойства. Так же как и при CIN, гистопатологические проявления ВПЧ-инфекции при поражении ануса являются наиболее очевидными в анальной зоне трансформа-

ции (АЗТ), где ректальный цилиндрический эпителий переходит в анальный плоский эпителий [9]. Для интерпретации оценки цитологического исследования шейки матки и ануса используется система классификации Бетесда. Цитологические изменения при АИН классифицируются аналогично CIN: ASC-US, LG-AIN и HG-AIN [10].

Цитологическое заключение HG-AIN соответствует АИН умеренной и тяжелой степени, LG-AIN – АИН легкой степени, когда 20–25% эпителия замещено атипическими клетками [11]. АИН легкой степени характеризуется наличием койлоцитов, увеличением клеток с цитоплазматическими ореолами, окружающими ядро и, как правило, является показателем активной репликации ВПЧ.

АИН легкой степени может спонтанно регрессировать, аналогично CIN легкой степени, или прогрессировать в более тяжелую степень. Факторами риска прогрессирования АИН являются длительная персистенция ВПЧ, высокая вирусная нагрузка ВПЧ, ВИЧ-инфекция, снижение уровня CD4+ (иммунодефицитные состояния) [12–15].

Таким образом, представляет большой интерес изучение восприимчивости анального эпителия к ВПЧ-ассоциированным онкогенным изменениям в сравнении с эпителием шейки матки, ввиду сходства строения эпителия и одновременно существующих различий гормонального влияния, микросреды, микрофлоры и pH.

Факторы риска развития АИН

К факторам риска развития АИН относятся предраковые заболевания шейки матки, влагиалища, вульвы (CIN, интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN), влагиалища (VaIN)), анальная ВПЧ-инфекция [16, 17], остроконечные кондиломы [16], анальные половые контакты [18], иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция [16], курение [19].

У пациенток с подтвержденной CIN возможна сопутствующая анальная ВПЧ-инфекция, которая вызывает поражение АЗТ и развитие АИН. Однако отсутствие практических рекомендаций по диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений анального эпителия приводит к поздней диагностике этих заболеваний.

Распространенность АИН коррелирует с частотой поражения ВПЧ-инфекцией, что позволяет считать последнюю основной причиной развития АИН тяжелой степени и АР [11, 20, 21]. По данным литературы частота перехода АИН тяжелой степени в АР составляет более 8%. Спектр типов ВПЧ как низкого, так и высокого риска при АИН требует изучения и сравнения с типами ВПЧ, выявляемыми при CIN.

В исследовании I.U. Parka, J.W. Ogilvie Jr. и соавт. (2009) [22] изучена частота аномальных результатов анального цитологического исследования и выявлены факторы риска анальной ВПЧ-инфекции у женщин с РШМ и CIN. Результаты исследования показали, что анальная инфекция типами ВПЧ высокого риска встречается у женщин с подтвержденными генитальными неоплазиями.

ВПЧ-инфекция анального канала и перианальной области может быть латентной, субклинической, или клинически проявляться в виде кондилом. Латентная стадия включает в себя период после заражения ВПЧ-инфекцией до появления клинических признаков и может длиться 8 месяцев и более. Клинические проявления ВПЧ-инфекции анальной области могут развиваться у 15% пациенток. Субклинические и клинические проявления анальной ВПЧ-инфекции могут быть выявлены при помощи аноскопии с применением кольпоскопа и использованием 5% уксусной кислоты [23].

Распространенность анальной ВПЧ-инфекции среди лиц с наличием анальных половых контактов является высокой во всех возрастных группах от 18 до 50 лет и составляет 50–60% [24]. Есть данные, что анальная ВПЧ-инфекция может самостоятельно элиминировать, но сексуальное поведение высокого риска может привести к развитию новых случаев инфицирования ВПЧ.

Увеличение распространенности ВПЧ в целом, и в первую очередь высокоонкогенных типов ВПЧ, связано с ВИЧ-инфекцией. В метаанализе, который включал данные 53 исследований, распространенность анальной ВПЧ-инфекции у ВИЧ-положительных пациентов была статистически значимой (93%) по сравнению с контрольной группой (64%), при этом в группе ВИЧ-положительных было выявлено увеличение распространенности ВПЧ высокого риска (74%) [25]. Результаты цитологического исследования показали, что у ВИЧ-положительных пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение распространенности АИН (57%) по сравнению с контрольной группой (19%), в том числе АИН как легкой (28 против 7%), так и тяжелой степени (6,7 против 2,7%). Увеличение распространенности ВПЧ-инфекции и АИН может быть связано с несколькими факторами, такими как высокая вероятность сексуального поведения высокого риска, инфекция несколькими типами ВПЧ, нарушение иммунного ответа слизистой оболочки, что облегчает репликацию ВПЧ [8, 19]. Таким образом, заболеваемость АИН среди ВИЧ-положительных пациенток вдвое выше, чем у ВИЧ-отрицательных.

Многофакторный анализ показал, что у пациенток с ВИЧ-инфекцией и высокой вирусной нагрузкой ВПЧ при обнаружении 6 и более типов ВПЧ выявляется АИН. В другом исследовании была продемонстрирована связь ВИЧ-инфекции и АИН, в котором 251 ВИЧ-положительная и 68 ВИЧ-отрицательных женщин (контрольная группа) прошли клиническое обследование, включающее цитологическое исследование, ВПЧ-типирование и аноскопию [26]. По сравнению с контрольной группой ВИЧ-инфицированные женщины имели более высокие показатели патологических клеток анального эпителия (26 против 8%) и HG-AIN (6 против 2%).

Таким образом, к факторам риска развития АИН следует относить в первую очередь группу женщин с наличием в анамнезе CIN и ВПЧ высокого онкогенного риска, анальных половых актов, иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции.

Особенности диагностики АИН

У пациенток с CIN диагностика АИН должна начинаться со сбора медицинского анамнеза, в котором большое внимание уделяется факторам риска. Обследование должно включать визуальный осмотр перианальной кожи, ВПЧ-типирование, анальную цитологию, аноскопию, пальпацию паховых лимфатических узлов.

Есть косвенные доказательства, подтверждающие эффективность использования скрининга АИН в группах высокого риска, которые получены из нескольких источников [27]. К таковым относятся женщины с ВПЧ-инфекцией перианальной области, диспластическими поражениями вульвы, влагалища, шейки матки тяжелой степени [27].

В качестве модели скрининга АИН и ранней стадии АР можно рассматривать скрининг РШМ, основывающийся на цитологическом скрининге, с последующей кольпоскопией и биопсией пораженной ткани. Для идентификации поражений ануса по аналогии с поражениями области гениталий следует воспользоваться анальным цитологическим исследованием в сочетании с аноскопией. Целью анального скрининга является выявление пациенток с аномальной цитологией (ASC-US, ASC-H, LG-AIN, HG-AIN) с последующей аноскопией для оценки состояния эпителия анального канала и выявления пораженных участков для биопсии.

Анальная цитология позволяет оценить клеточный состав поверхности эпителия анального канала — от дистального ректального свода до анального края. Следует отметить, что из-за тонуса анальных сфинктеров большая часть поверхности анального эпителия скрыта внутри складок канала. В образцах цитологии должны быть представлены все эти зоны. Анальная цитология оценивается по тем же критериям, что и цервикальная, и интерпретируется согласно классификации Бетесда [28, 29]. Изменения, вызванные ВПЧ-инфекцией, выявляемые в анальной цитологии, идентичны изменениям, выявляемым при цервикальной цитологии.

В случае если забор образцов на цитологию осуществляется без прямой визуализации анального канала, ошибки при заборе материала допускаются чаще, чем при цервикальной цитологии. Следовательно, анальную цитологию следует производить при хорошей визуализации зоны трансформации.

В проведенном исследовании L.E. Salit [30] анальная цитология имела чувствительность 84% и специфичность 39% (порог чувствительности — ASC-US). При диагностике HSIL (HG-AIN) анальная цитология показала 91% специфичность, но низкую чувствительность. В целом результаты оценки диагностической чувствительности и специфичности анальной цитологии статистически сравнимы с таковыми для цервикального PAP-теста. Чувствительность анальной цитологии для определения HG-AIN, подтвержденной биопсией, у ВИЧ-положительных пациентов колеблется от 69 до 93%, а специфичность — от 32 до 59% (порог чувствительности — ASC-US) [27, 31].

В исследовании, проведенном J.T. Santoso и соавт. в 2012 г., оценена распространенность АИН среди жен-

щин с CIN и эффективность анальной цитологии и аноскопии в скрининге AIN. В исследование были включены пациентки с подтвержденной CIN, VaIN, VIN. Всем больным проводилась анальная цитология и аноскопия. В случаях выявленных изменений эпителия при аноскопии проводилась прицельная цитология или биопсия. Полученные результаты показали, что у 12,2% пациенток с CIN, VaIN или VIN выявлялась AIN различной степени тяжести. В скрининге AIN аноскопия является более чувствительным, но менее специфичным тестом, чем анальная цитология. [32]

Учитывая, что AIN является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, значительное место в диагностике занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение звеньев ДНК ВПЧ в материале [33]. Мы полагаем, что прогностическая значимость анального ВПЧ-теста в сочетании с цитологическим исследованием актуальна в скрининге пациенток с CIN, VIN и VaIN. В анализируемой нами литературе исследования, направленные на изучение взаимосвязи между типом ВПЧ, вирусной нагрузкой и степенью тяжести AIN с помощью метода ПЦР, в режиме реального времени не проводились. Перспективным для выявления генов ВПЧ, участвующих в злокачественной трансформации, является метод ПЦР в режиме реального времени, который позволяет определить 21 тип ВПЧ и количество ДНК клинически значимых типов ВПЧ в образце, что крайне важно при длительной персистенции вируса у пациенток с AIN. Учитывая патогенетическую схожесть CIN и AIN, мы полагаем также актуальным исследование уровня экспрессии мРНК функциональных генов человека у пациенток с AIN по аналогии с CIN.

При получении аномальных результатов анального цитологического исследования следующим шагом в диагностике поражения анального эпителия является аноскопия. Анальные и цервикальные «часы» различаются. Базируясь на конвенции, используемой коло-ректальными хирургами, у пациентов в положении на животе задняя стенка ануса принимается за 12 ч. При гинекологическом исследовании же, напротив, пациентка лежит на спине и за 12 ч принимается передняя стенка [23].

Так же как и зона трансформации шейки матки, АЗТ имеет аноскопические особенности, такие как плоскоклеточная метаплазия эпителия и открытые железы, что помогает идентифицировать ее локализацию. АЗТ лучше визуализируется под увеличением и освещением кольпоскопа с дальнейшим проведением пробы с уксусной кислотой. Большинство AIN находятся на границе перехода плоского эпителия в цилиндрический, в связи с чем идентификация АЗТ и области стыка помогает выделить зоны наиболее высокого риска развития заболевания. В отличие от аналогичных образований шейки матки, зона трансформации и область стыка в анальной области более тонкие и трудно визуализируемые.

Ацетобелый эпителий, особенно в области АЗТ — важный ключ для идентификации поражений тяжелой степени. Для подтверждения HG-AIN требуется проведение биопсии. Визуализацию повреждения облегчает повторная проба с уксусной кислотой всей поверхности АЗТ, при которой лучше визуализируют-

ся сосудистые изменения, в первую очередь пунктация и мозаика. Пунктация представляет собой поперечную исчерченность сосудов, и хотя эта находка не является специфичной, она чаще всего ассоциируется с HG-AIN. Мозаика сходна с таковой при кольпоскопии у пациенток с H-SIL. При выявлении сосудистой атипии, особенно ее очагов на ацетобелых участках, требуется биопсия с целью выявления возможной инвазии. Большинство HG-AIN не окрашиваются раствором Люголя, что может помочь идентификации поражения при аноскопии.

Лечение AIN

В настоящее время протоколы по ведению пациенток с AIN не разработаны [34]. В ряде университетских клиник США пациенткам с выявленной AIN рекомендуется лечение [35]. Лечение AIN легкой степени, анальных кондилом является желательным, поскольку эти заболевания впоследствии могут привести к инвазивному АР. Пациенты с AIN легкой степени, отказавшиеся от лечения, подлежат контрольному обследованию каждые 6 месяцев. При небольших поражениях возможно местное применение трихлоруксусной кислоты. Исследование показало, что применение ее в 85% случаев было безопасным, хорошо переносимым и эффективным в 70% случаев и показало наибольшую эффективность у молодых пациентов [35]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что также может быть эффективным курс 5-фторурацила [36].

Доказанное участие иммунных механизмов (вторичный иммунодефицит) в развитии анальной ВПЧ-инфекции является обоснованием для использования в лечении иммуномодулирующих лекарственных средств. В крупном рандомизированном сравнительном плацебо-контролируемом исследовании 64 пациентки с AIN тяжелой степени применяли местно алдара или плацебо. При динамическом наблюдении в течение 3 лет у 61% пациенток наблюдалась положительная динамика и отсутствие тяжелой AIN: у 4 наблюдалось полное исчезновение AIN, у 8 — переход AIN тяжелой степени в легкую [37, 38].

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения анальных кондилом одобрена лазерная абляция, однако этот метод пока не получил одобрения для лечения AIN. В настоящее время в этом направлении проводятся многочисленные исследования [39–44]. Так, рядом авторов отмечена высокая эффективность лазерной абляции, проводимой под контролем аноскопии у пациенток с AIN тяжелой степени [43]. Иногда использование этого метода требует поэтапного лечения с использованием нескольких процедур. Аноскопический контроль может свести к минимуму осложнения лазерной абляции.

Эффективность и безопасность лазерной абляции были проанализированы в ретроспективном исследовании 246 пациенток в течение 10 лет [44]. В 81% случаев лазерная абляция AIN проводилась одномоментно, 19% пациенткам проводилось поэтапно несколько

процедур. У 57% из них через 19 месяцев развился рецидив заболевания. Осложнения (кровотечение, частичный стеноз, трещины) наблюдались у 9%.

Из-за высокой частоты рецидивов АИН после хирургического лечения необходимо наблюдение. Оптимальные сроки пока не установлены, целесообразно осматривать таких пациентов каждые 5–6 месяцев, выполняя цитологическое исследование, аноскопию, ВПЧ-типирование и определяя вирусную нагрузку в качестве дополнительного теста для определения наличия и тяжести поражения.

Заключение

ВПЧ-ассоциированные заболевания анальной и генитальной областей имеют множество общих признаков и вероятную взаимосвязь.

Так же как и при РШМ, АР предшествует АИН, морфологически схожа с CIN и ассоциирована с ВПЧ-инфекцией. И РШМ, и АР обычно развиваются в области метапластического эпителия зоны трансформации.

В то время как АР сильно напоминает РШМ, имеются существенные отличия физиологических функций, разница в гормональной регуляции, микрофлоре и рН между анусом и шейкой матки.

Учитывая сходство между ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и ануса и растущую заболеваемость раком в группе пациенток с повышенным риском (CIN, VIN, VaIN), мы считаем необходимым проведение скрининга АИН у этих пациенток. Мы полагаем, что выявление ранних поражений анального эпителия у пациенток с генитальными неоплазиями при помощи ВПЧ-типирования, цитологического исследования и аноскопии врачом-гинекологом, прошедшим специальное обучение, могло бы помочь в ранней диагностике АИН и АР.

В настоящее время в ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова проводятся исследования по изучению распространенности АИН у пациенток с сопутствующими генитальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN, VIN, VaIN), их диагностики и лечения.

Таким образом, следует рассматривать вопрос о роли гинеколога в ранней диагностике АИН, в первую очередь у пациентов группы риска (CIN, VIN, VaIN), что, безусловно, может способствовать своевременному выявлению ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области.

Литература

1. Johnson L.G., Madeleine M.M., Newcomer L.M., Schwartz S.M., Daling J.R. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004; 101(2): 281–8.
2. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. et al.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11):1048–56.
3. Scully R., Bonfiglio T. WHO Classification of tumors of the female genital tract. New York; 1994.

4. <http://www.asccp.org/Practice-Management/LAST-Project/LAST-Consensus-Recommendations-and-Resources>
5. Hoots B.E., Palefsky J.M., Pimenta J.M., Smith J.S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int. J. Cancer*. 2009; 124(10): 2375–83.
6. De Pokomandy A., Rouleau D., Ghattas G., Vézina S., Côté P., Macleod J. et al.; HIPVIRG Study Group. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J. Infect. Dis*. 2009; 199(7): 965–73.
7. Park I.U., Palefsky J.M. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2010; 12(2): 126–33.
8. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection on the anal canal in human immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J. Infect. Dis*. 1998; 177(2): 361–7.
9. Palefsky J.M. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994; 8(3): 283–95.
10. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M. et al.; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287(16): 2114–9.
11. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*. 2010; 127(12): 2893–917.
12. Palefsky J.M., Holly E.A., Hogeboom C.J., Ralston M.L., DaCosta M.M., Botts R. et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*. 1998; 17(4): 314–9.
13. Melbye M., Sprögel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet*. 1991; 338(8768): 657–9.
14. Palefsky J.M., Barrasso R. HPV infection and disease in men. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 1996; 23(4): 895–916.
15. Palefsky J.M. Cutaneous and genital HPV-associated lesions in HIV-infected patients. *Clin. Dermatol*. 1997; 15(3): 439–47.
16. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Arthur S.P., Jay N., Berry J.M. et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*. 1998; 17(4): 320–6.
17. Palefsky J.M., Shiboski S., Moss A. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 1994; 7(6): 599–66.
18. Moscicki A.B., Hills N.K., Shiboski S., Darrah T.M., Jay N., Powell K. et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1999; 8(2): 173–8.
19. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Arthur S.P., Hogeboom C.J., Darrah T.M. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin. Med*. 1997; 73(3): 174–80.
20. Kiviat N.B., Critchlow C.W., Holmes K.K., Kuypers J., Sayer J., Dunphy C. et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immunosuppression and HIV infection among homosexual men. *AIDS*. 1993; 7(1): 43–9.
21. Palefsky J.M. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin. Oncol*. 2000; 27(4): 471–9.
22. Park I.U., Ogilvie J.W. Jr., Anderson K.E., Li Z., Darrah L., Madoff R., Downs L. Jr. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol. Oncol*. 2009; 114(3): 399–403.
23. Mayeaux E.J. Jr., Cox J.T. Modern colposcopy. Textbook & atlas. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
24. Chin-Hong P.V., Vittinghoff E., Cranston R.D., Buchbinder S., Cohen D., Colfax G. et al. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J. Infect. Dis*. 2004; 190(12): 2070–6.

25. Machalek D.A., Poynten M., Jin F., Fairley C.K., Farnsworth A., Garland S.M. et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 487–500.
26. Holly E.A., Ralston M.L., Darragh T.M., Greenblatt R.M., Jay N., Palefsky J.M. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93(11): 843–9.
27. Chiao E.Y., Giordano T.P., Palefsky J.M., Tying S., El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(2): 223–33.
28. 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.
29. Darragh T.M. Anal cytology. In: Wilbur D.C., Henry M.R., eds. *College of American pathologists practical guide to gynecologic cytopathology: morphology, management and molecular methods*. Northfield, IL: CAP Press; 2008: 177–81.
30. Salit L.E., Lytwyn A., Rabound J., Sano M., Chong S., Diong C. et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS.* 2010; 24(9): 1307–13.
31. Bean S.M., Chhieng D.C. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 38(7): 538–46.
32. Santoso J.T., Long M., Crigger M., Wan J.Y., Haefner H.K. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(3): 578–8.
33. Davey E., Barratt A., Irwig L., Chan S.F., Macaskill P., Mannes P., Saville A.M. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 376(9505): 122–32.
34. Chin-Hong P.V., Palefsky J.M. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(9): 1127–34.
35. Singh J.C., Kuohung V., Palefsky J.M. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 52(4): 474–9.
36. Richel O., Wieland U., de Vries H.J., Brockmeyer N.H., van Noesel C., Potthoff A. et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(6): 1301–7.
37. Kreuter A., Potthoff A., Brockmeyer N.H., Gambichler T., Stücker M., Altmeyer P. et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(8): 2078–83.
38. Fox P.A., Nathan M., Francis N., Singh N., Weir J., Dixon G. et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS.* 2010; 24(15): 2331–5.
39. Palefsky J.M., Cranston R.D., Dezube B.J., Ross M.E. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, prevention, and treatment. 2012. Ст. опублик. на UpToDate онлайн (консультативный мед. форум в США).
40. Stier E.A., Goldstone S.E., Berry J.M., Panther L.A., Jay N., Krown S.E. et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008; 47(1): 56–61.
41. Goldstone S.E., Hundert J.S., Huyett J.W. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis. Colon Rectum.* 2007; 50(5): 565–75.
42. Cranston R.D., Hirschowitz S.L., Cortina G., Moe A.A. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int. J. STD AIDS.* 2008; 19(2): 118–20.
43. Pineda C.E., Berry J.M., Jay N., Palefsky J.M., Welton M.L. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis. Colon Rectum.* 2008; 51(6): 82–35; discussion 835–7.
44. Weis S.E., Vecino I., Pogoda J.M., Susa J.S. Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis. Colon Rectum.* 2012; 55(12): 1236–43.

Поступила 08.11.2013

Сведения об авторах:

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-69-34. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., в.н.с. ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-14-03. E-mail: grab2@yandex.ru

Суламанидзе Ли́ка Автандиловна, аспирант ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-14-03. E-mail: lika.sulamanidze@gmail.com

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-92. E-mail: d.trofimov@dna-tech.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., руководитель хирургическим отделением ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-35-75. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

About the authors:

Prilepskaya Vera Nikolaevna, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry Of Healthcare of the Russian Federation. Address: 4, Oparin Street, Moscow, Russian Federation, 117997. Tel.: 8 (495) 4386934 E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Nazarova Niso Mirzoevna, MD, PhD, Senior Reserch Fellow, Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry Of Healthcare of the Russian Federation. Address: 4, Oparin Street, Moscow, Russian Federation. 117997. Tel.: 8(495) 4381403 E-mail: grab2@yandex.ru

Sulamanidze Lika Avtandilovna, PhD student, Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry Of Healthcare of the Russian Federation. Address: 4, Oparin Street, Moscow, Russian Federation. 117997. Tel.: 8(495) 4381403 E-mail: lika.sulamanidze@gmail.com

Trofimov Dmitriy Yur'evich, MD, PhD, Molecular-genetic Laboratory Chief, Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry Of Healthcare of the Russian Federation. Address: 4, Oparin Street, Moscow, Russian Federation. 117997. Tel.: 8(495) 4382292 E-mail: d.trofimov@dna-tech.ru

Chuprynin Vladimir Dmitriyevich, PhD, Head of the Department of General Surgery, Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry Of Healthcare of the Russian Federation. Address: 4, Oparin Street, Moscow, Russian Federation. 117997. Tel.: 8 (495) 4383575 e-mail: v_chuprynin@oparina4.ru