

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОКОНЕЧНЫМИ
КОНДИЛОМАМИ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И АНАЛЬНОГО
КАНАЛА**

Москва, 2013 г

Настоящие рекомендации разработаны экспертной комиссией Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация колопроктологов России» в составе:

1	Шельгин Юрий Анатольевич	Москва
2	Благодарный Леонид Алексеевич	Москва
3	Васильев Сергей Васильевич	Санкт-Петербург
4	Григорьев Евгений Георгиевич	Иркутск
5	Евтушенко Евгений Геннадьевич	Ульяновск
6	Жуков Борис Николаевич	Самара
7	Карпухин Олег Юрьевич	Казань
8	Кашников Владимир Николаевич	Москва
9	Костенко Николай Владимирович	Астрахань
10	Кузьминов Александр Михайлович	Москва
11	Куликовский Владимир Федерович	Белгород
12	Лахин Александр Владимирович	Липецк
13	Ломоносов Андрей Лотович	Тверь
14	Мартьянова Валентина Игоревна	Москва
15	Муравьев Александр Васильевич	Ставрополь
16	Пак Владислав Евгеньевич	Иркутск
17	Плотников Валерий Васильевич	Курган
18	Половинкин Вадим Владимирович	Краснодар
19	Попов Дмитрий Евгеньевич	Санкт-Петербург
20	Рыбаков Евгений Генадьевич	Москва
21	Тимербулатов Виль Мамилович	Уфа
22	Титов Александр Юрьевич	Москва
23	Фролов Сергей Алексеевич	Москва
24	Чибисов Геннадий Мванович	Калуга
25	Яновой Валерий Владимирович	Благовещенск

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1.1 ВАЛИДИЗАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	6
1.2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	6
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	6
2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	6
2.2 КОД ПО МКБ	6
2.3 ПРОФИЛАКТИКА.....	6
2.4 СКРИНИНГ.....	7
2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ.....	7
2.6 ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА.....	7
3. ДИАГНОСТИКА	7
3.1 КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ.....	7
3.2 УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА.....	7
3.3 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	9
4. ЛЕЧЕНИЕ	9
4.1 КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	9
4.2 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	10
5. НЕДОПУСТИМО	11
6. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ	11
7. ПРОГНОЗ	12
ЛИТЕРАТУРА	12

СОКРАЩЕНИЯ:

АСМОК - Ассоциация профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования;

ВПЧ – Вирус папилломы человека;

ДИ – доверительный интервал;

ИППП –инфекции, передающиеся половым путем;

ПФТ – Подофиллотоксин;

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание;

СР – степень рекомендаций;

УД – уровень доказательности.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, аногенитальная папилломавирусная инфекция человека на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных вирусных заболеваний, передаваемых половым путем (УД 3а, СР В [2; 13; 19; 21; 22, 24; 28; 39; 49; 67; 75; 86, 112]). Вирусом папилломы человека в настоящее время инфицировано 9-15 % населения ($\approx 630\ 000\ 000$ человек), при этом распространенность папилломавирусной инфекции в мире продолжает неуклонно расти – ежегодно в мире выявляется до 30 млн. новых случаев болезни (УД 3а СР В [1;4;17;20;30;75]). Принципы лечения и, особенно, дальнейшего наблюдения пациентов страдающих ВПЧ, отличаются от принципов лечения и наблюдения остальных ИППП, т.к. ВПЧ относится к вирусам, способным инициировать развитие злокачественных процессов (УД 3а, СР В [16; 19; 26; 41; 42; 44; 51; 52; 55, 56, 62; 77; 90; 100; 105]).

В Российской Федерации также отмечается устойчивый рост заболеваемости. При этом, наиболее уязвимой категорией населения являются молодые люди в возрасте от 18 до 19 лет, среди которых регистрируются высокие интенсивные показатели заболеваемости аногенитальными бородавками, составляющие в общей структуре ИППП 55–65%. (УД 3а, СР В [17, 30, 75]).

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с остроконечными кондиломами служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких больных и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение заболевания, классификация по МКБ – 10, профилактику, диагностику, консервативное и оперативное лечение, правила ведения периоперационного периода, а так же прогноз у оперированных больных.

Данные рекомендации составлены на основании анализа литературы из базы данных PubMed, MEDLINE, CochraneCollaboration, the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeon, Oxford Center for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно рекомендациям Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1) [73, 88]. В зависимости от достоверности приводимых данных рекомендации разделены на степени: А, В, С, D.

Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций на основании классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Уровень	Исследования методов диагностики	Исследования методов лечения
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1 уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «Все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований >2 уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества; т.е. с <80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай-контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого» стандарта у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай-контроль»
4	Исследование случай-контроль или исследование с некачественным или зависимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества)
	Мнение экспертов без тщательной	Мнение экспертов без тщательной

5	критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»
Степень рекомендации		
А	Согласующиеся между собой исследования 1 уровня	
В	Согласующиеся между собой исследования 2 или 3 уровня или экстраполяция на основе исследований 1 уровня	
С	Исследования 4 уровня или экстраполяция на основе уровня 2 или 3	
Д	Доказательства 4 уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня	

1.1 ВАЛИДИЗАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей амбулаторного звена. Полученные комментарии тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на заседании Профильной комиссии «Колопроктология» Экспертного Совета Минздрава России 12 сентября 2013г. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

1.2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках порядка оказания медицинской помощи взрослому населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

2.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ [1-4, 13, 17, 24] Аногенитальные бородавки — вирусное заболевание, обусловленное вирусом папилломы человека и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных фиброэпителиальных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, шейки матки, перианальной области и анального канала.

Возбудитель - вирус папилломы человека (ВПЧ) - мелкий вирус, содержащий двунитевую ДНК (УД 1а, СР А [3, 24, 53, 81, 89]). Типы ВПЧ высокого онкогенного риска - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68: вирусы низкого онкогенного риска - 6, 11, 42, 43, 44 (УД 1а, СР А [2, 14, 20, 24, 31, 53, 80, 81, 108, 114]).

Пути инфицирования: половой контакт (УД 1а, СР А [1, 2, 6, 19, 24, 26, 51, 59, 62, 81, 83, 99, 111]); транспланцетарный (УД 1б, СР А [54, 104]); перинатальный; контактно-бытовой (при этом возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы остается недостаточно изученной) (УД 3б, СР С [1, 5, 13, 28, 97, 98]).

2.2 КОД ПО МКБ

Класс: Некоторые инфекционные и паразитарные болезни.

Блок: Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем.

Код: А63.0.

Название: Аногенитальные (венерические) бородавки.

2.3 ПРОФИЛАКТИКА (УД 3а, СР А [1, 3, 13, 24, 28, 39]).

Профилактика ВПЧ включает ряд общих для всех инфекций, передаваемых половым путем, мероприятий. Современные профилактические мероприятия включают как обучение, так и изменение мотиваций и поведения. В целом профилактическую работу подразделяют на первичную и вторичную.

Первичная профилактика предполагает осуществление теоретически обоснованных вмешательств,

направленных на изменение моделей поведения в популяциях высокого риска для предотвращения заражения. В настоящее время профилактические мероприятия, проводимые в обществе, включают в основном медико-санитарную пропаганду сексуального здоровья и информирование населения на страницах периодической печати, в средствах массовой информации, в школах и других учебных заведениях, а также в лечебных учреждениях. Население должно знать особенности ранних и поздних клинических проявлений инфекций, пути заражения, способы их профилактики. Немаловажно информирование о местах приобретения средств индивидуальной профилактики. Кроме того, профилактические программы должны предусматривать отказ от самолечения и непрофессионального лечения в случаях подозрения заражения.

Вторичная профилактика направлена на лиц с диагностированными инфекциями, передаваемыми половым путем для снижения вероятности передачи инфекции партнерам во время «заразного» периода при половом контакте. Вторичная профилактика должна быть нацелена на снижение риска повторного заражения среди больных и уже переболевших лиц.

Вакцинация: в настоящее время имеется информация о результатах испытаний двух вакцин: бивалентной («Церварикс»), направленной против 16 и 18 типов ВПЧ и квадριвалентной («Гардасил»), направленной против четырех типов ВПЧ (6, 11, 16, 18). «Гардасил» в 2006 году зарегистрирована и разрешена к применению в Российской Федерации у девочек и мальчиков до начала половой жизни, начиная с 9 лет. Эта вакцина внесена в Национальные календари вакцинации подростков США, Австралии и большинства стран Евросоюза. В конце 2007 г. на международных конгрессах были впервые представлены данные о том, что «Гардасил» обладает не только 99% эффективностью в отношении четырех типов ВПЧ, но и перекрестной защитой в отношении еще 10 онкогенных типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины. В исследованиях подтверждена ее эффективность на протяжении уже более 5 лет (УД 1 а, СР А [27; 57, 60, 65, 68; 69, 76; 96, 110]).

2.4 СКРИНИНГ

Женщины с патологией шейки матки (УД 3б, СР С [28, 31, 32, 33, 34, 51,54 , 95]). Лица с выявленными ИППП (УД 3б, СР С [13, 19, 24, 28, 67]).

2.5 КЛАССИФИКАЦИЯ (УД 3б, СР С [2, 4, 14, 25, 28, 66, 80, 91, 94, 95, 109, 112])

- Остроконечные кондиломы;
- Бородавки в виде папул;
- Поражения в виде пятен;
- Внутриэпителиальная неоплазия;
- Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна;
- Гигантская кондилома Бушке - Левенштейна.

2.6 ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует отразить форму заболевания и пораженную анатомическую область. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. «Остроконечные кондиломы перианальной области и анального канала».
2. «Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна перианальной области».

3. ДИАГНОСТИКА

3.1 КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

К основным клиническим симптомам остроконечных кондилом относится наличие патологических разрастаний в перианальной области, области промежности и половых органов. Также часто наблюдается клиническая симптоматика поражения анального канала (зуд, боли при дефекации, патологические выделения из анального канала).

3.2 УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА

Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и данных инструментальных методов обследования:

Обязательные методы исследования при выявлении остроконечных кондилом перианальной области

Клинические методы

При сборе анамнеза определяются:

- факторы риска развития заболевания: проституция; многочисленные и случайные сексуальные связи; гомосексуализм; редкое использование барьерных методов контрацепции и спермицидов;
- давность возникновения образований, выявление тенденции к прогрессированию и клинической трансформации образований;

- при первичном эпизоде аногенитальных бородавок - предполагаемый источник инфицирования пациента и время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;
- при рецидиве заболевания - частота рецидивов, время последнего рецидива заболевания, методы деструкции высыпаний в анамнезе;
- результаты обследования половых партнеров;
- данные акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;
- наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в анамнезе и в настоящее время.

Субъективные симптомы (жалобы):

- Наличие фиброэпителиальных одиночных или множественных образований с тонкой ножкой или широким основанием в виде папул, папиллом, образований в виде «цветной капусты», «петушиного гребня» или пятен, локализующихся в перианальной области и анальном канале, на кожных покровах паховой области, промежности а также: - у мужчин - на головке полового члена, венечной борозде, уздечке полового члена, внутреннем листке крайней плоти, теле полового члена, коже мошонки; - у женщин - на уздечке половых губ, клиторе, наружном отверстии уретры, в преддверии влагалища, на больших и малых половых губах, слизистой оболочке влагалища, шейке матки, девственной плеве;
- Зуд, парестезии в области поражения;
- Дискомфорт и боль при дефекации;
- Мокнутие и кровоточивость кожных покровов и слизистых оболочек в местах поражения;
- Диспареуния (болезненность во время полового акта);
- При локализации высыпаний в области уретры — дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании).

Осмотр больного:

Проводят на гинекологическом кресле в положении как для литотомии. При этом оценивают состояние наружных половых органов, области промежности и перианальной области. Оценивают площадь поражения, состояние и площадь здоровых тканей между очагами поражения. При пальпации определяют консистенцию образований и состояние их основания. При осмотре могут выявляться следующие типы поражений слизистой оболочки и кожных покровов аногенитальной области (УД За, СР А [1-4, 12, 13, 21, 22, 29, 31, 44, 45, 49, 52, 63, 74, 91, 101, 106]):

- Остроконечные кондиломы - пальцеобразные выпячивания с хорошо васкуляризованными участками на поверхности кожных покровов и слизистых оболочек, имеющие типичный «пестрый» и/или «петлеобразный» рисунок и локализующиеся на коже паховой области, промежности, перианальной области, слизистой оболочке анального канала, наружного отверстия мочеиспускательного канала, малых и больших половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки;
- Бородавки в виде папул - папулезные высыпания без пальцеобразных выпячиваний, локализующиеся на кератинизированном эпителии (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, латеральная область вульвы, лобок, промежность и перианальная область);
- Поражения в виде пятен - серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна на слизистой оболочке половых органов;
- Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна - папулы и пятна с гладкой бархатистой поверхностью; цвет элементов в местах поражения слизистой оболочки - бурый или оранжево-красный, а поражений на коже — пепельно-серый или коричневаточерный;
- Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна - бородавчатоподобные элементы типа папиллом, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием, инфильтрирующим подлежащие ткани.

У женщин обязательно вагинальное исследование и осмотр шейки матки.

Определяется наличие образований во влагалище и шейке матки, заинтересованность окружающих тканей.

Пальцевое исследование прямой кишки.

Определяется наличие, и площадь поражения стенок анального канала, вовлеченность в процесс окружающих тканей и мышц анального сфинктера, оценивается состояние зубчатой линии.

Обязательные инструментальные методы

Аноскопия.

Осматривают зону аноректальной линии, нижеампулярный отдел прямой кишки, оценивают

состояние стенок анального канала, визуализируют площадь и характер поражения.

Ректороманоскопия.

Осматривают слизистую оболочку прямой и дистального отдела сигмовидной кишки. Оценивают характер сосудистого рисунка, наличие воспалительных изменений в дистальном отделе толстой кишки.

Кольпоскопия (у женщин).

Оценивается состояние стенок влагалища, шейки матки.

Лабораторные исследования:

- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С;
- молекулярно-биологические методы диагностики: ПЦР (ПЦР в реальном времени, ПЦР с использованием гибридной ловушки) или ВПЧ Digene-тест с типированием онкогенных и неонкогенных типов (УД 1а, СР А [2, 8, 16, 17, 22, 34, 60, 64, 78, 81, 91, 84]);
- цитологическое исследование цервикальных мазков (УД 3а, СР В [22, 24, 30, 81]);
- цитологическое исследование мазков-отпечатков (УД 3а, СР В [17, 22, 35, 37, 81]);
- гистологическое исследование биопсийного материала (при подозрении на малигнизацию) (УД 3а, СР В [28, 39, 64, 81, 82, 93]);
- гистологическое исследование удаленных образований (УД 3а, СР В [28, 39, 60]).

Дополнительные исследования:

- определение иммунного статуса при наличии иммунодефицитных состояний и частом рецидивировании заболевания (УД 1а, СР А [3, 4, 6, 8, 10, 17, 22, 28, 29, 31, 32, 38, 40, 46, 47, 48]);
- колоноскопия при кровянистых выделениях из заднего прохода и подозрении на малигнизацию процесса (УД 4, СР D [6, 8, 12, 22, 49]);
- ультразвуковое обследование ректальным и вагинальным датчиками при клинических признаках инвазии образований в окружающие ткани, больших размерах образований, подозрении на малигнизацию (УД 3а, СР В [8, 21, 22, 42, 45, 51]);
- ультразвуковое обследование брюшной полости и малого таза при подозрении на малигнизацию и генерализацию процесса (УД 4, СР D [6, 8, 12, 22, 49]);
- консультация гинеколога, вагиноскопия и кольпоскопия (УД 4, СР D [2, 3, 4, 6, 13, 21, 22, 24, 26, 30, 37]);
- консультация уролога, уретроскопия при поражении уретры (УД 4, СР D [1, 4, 5, 21, 23]);
- консультация онколога и радиолога при малигнизации процесса (УД 4, СР D [8, 16, 19, 22, 51, 52, 55, 56, 62, 64, 77, 90, 100, 105]);
- исследования на другие ИППП (УД 4, СР D [1, 3, 4, 13, 24]).

3.3 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ (УД 4, СР D [1, 4, 8, 13, 21, 24, 28]):

- сифилис;
- контагиозный моллюск;
- жемчужные папулы полового члена;
- себорейный кератоз;
- интрадермальный невус;
- микропапилломатоз половых губ и вульвы (физиологический вариант, представляющий собой нессливающиеся папулы правильной формы, расположенные симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища).

Для визуальной дифференциации аногенитальных бородавок возможно проведение пробы с уксусной кислотой или распыление жидкого азота. После обработки 5% раствором уксусной кислоты или распыления жидкого азота поражения, вызванные ВПЧ, на несколько минут становятся серовато-белыми, с характерным капиллярным рисунком.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- коррекция иммунного статуса;
- удаление кондиломатозных разрастаний;
- предупреждение развития осложнений и малигнизации образований;
- улучшение качества жизни пациентов.

Показания к проведению лечения и госпитализации:

- показанием к проведению лечения является наличие аногенитальных бородавок;

- показанием к госпитализации является неэффективность консервативной терапии, невозможность деструкции образований в амбулаторных условиях, подозрение на малигнизацию.

4.1 МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У всех больных с кондиломами анального канала и перианальной области имеется нарушение интерферонового статуса (УД 3а, СР С [3, 8, 11, 22, 24, 29, 32, 38, 46, 61, 63, 70, 82, 87, 92, 108, 113]). Соответственно, лечение больных должно начинаться с коррекции иммунных нарушений (УД 3а, СР С [32, 36, 38, 48, 70, 92, 114]). После проведения местной иммуномодулирующей терапии выздоровление больных при небольших размерах и единичном характере образований отмечается в 72-84 % наблюдений (УД 3а, СР В [8, 10, 22, 23, 49, 66, 70, 112]).

Ниже приведены схемы иммуномоделирующего лечения:

- ректальные суппозитории «Генферон» по 1000000 единиц 2 раза в день в течение 10 дней;
- Мазь «Панавир» местно 5 раз в день в течение 10 дней.

4.2 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показания: наличие остроконечных кондилом и неэффективность медикаментозного лечения является показанием к их деструкции.

Методы деструкции:

- Химические методы.

Препараты для химической деструкции: комбинированный кислотный препарат «Солкодерм», «Ферезол», трихлоруксусная кислота.

Препарат «Солкодерм» является кератолитическим средством, состоящим из азотной (70%) и других неорганических и органических кислот. Применяют его с помощью специальных аппликаторов. «Солкодерм» быстро проникает в пораженную ткань и мумифицирует ее. Препарат эффективен при единичных кондиломах небольших размеров, частота рецидивов после его применения составляет 12,5% (УД 5; СР D [9, 15, 22, 24]).

«Ферезол» представляет собой смесь фенола (60%) и трикрезола (40%) и предназначен для поражений, локализующихся только на коже, его применение в анальном канале недопустимо. Применение препарата целесообразно при единичных образованиях небольших размеров (УД 5; СР D [30]).

Трихлоруксусная кислота является слабым деструктивным химическим препаратом, вызывающим образование локального коагуляционного некроза, применяется в концентрации 80—90%. Она используется при поражениях любой локализации, однако эффективна в отношении единичных кондилом небольших размеров (УД 5; СР D [22, 39, 49, 66]).

- Цитотоксические методы.

Цитотоксические препараты - подофиллин и подофиллотоксин, выделенные из корней растения мандрагора или подофила щитовидного. Для лечения больных с экзофитными кондиломами применяют раствор или мазь подофиллина, которую наносят на поверхность патологического элемента, защищая неповрежденную кожу, а затем через 4-6 часов смывают. Подофиллин не разрешен для самостоятельного применения пациентом, кроме того, является тератогенным. Возврат заболевания после его применения отмечается в 30-70% случаев (УД 3б; СР С [2, 28, 49, 66, 112]). Подофиллотоксин (ПФТ) представляет собой наиболее активную в терапевтическом отношении фракцию в составе подофиллина. Подофиллотоксин в Российской Федерации разрешен к медицинскому применению по торговым названием «Кондилин». Препарат более безопасен, чем подофиллин и может самостоятельно использоваться пациентами при нанесении его в доступных для больного зонах. Частота рецидивов после применения кондилина составляет 31-68% (УД 3б; СР С [13, 14, 28, 39]).

При применении подофиллина и кондилина в 20% наблюдений развиваются местные воспалительные реакции, эритема, жжение, болезненность, зуд, незначительное мокнутие и эрозии в области аппликации, поэтому эти препараты не рекомендованы для деструкции кондилом, локализующихся в анальном канале и во влагалище (УД 3б; СР С [22, 24, 66]). Также препараты не предназначены для обработки большой площади поражения (УД 3б; СР С [2, 14, 22, 49, 112]).

Методика нанесения препаратов для цитотоксической и химической деструкции на пораженную область. Больной укладывался на гинекологическое кресло. При локализации патологического процесса на перианальной коже дополнительного оборудования не требуется. Используются специальные аппликаторы, поставляющиеся вместе с препаратом. При поражении анального канала¹ в прямую кишку вводят операционный аноскоп с осветителем. Постепенно выводя аноскоп

¹ Используются только препараты, разрешённые для применения на слизистых оболочках.

из кишки, останавливаются при появлении в его просвете патологического участка. Препарат наносят на патологический участок с помощью специального аппликатора после обработки спиртом. Для исключения побочных эффектов одновременно обрабатывается площадь патологического участка, не превышающая 1 см. При использовании препарата «Солкодерм» экспозицию проводят до возникновения равномерного желтого окрашивания патологического очага. Через 3-4 минуты после нанесения солкодерма папилломатозные образования приобретают беловато-серое окрашивание и постепенно превращаются в серо-желтую аморфную массу, представляющую собой тканевый детрит, безболезненно и бескровно отторгающийся на 3-5 день. Контрольный осмотр и следующий этап лечения препаратами для цитотоксической и химической деструкции показан через 6-8 дней.

- Физические методы (хирургическое иссечение (острым путем, электрокоагуляция, радиохирургия), лазерная вапоризация, криодеструкция).

Основным методом лечения кондилом различных локализаций является хирургическое иссечение (острым путем, электрокоагуляция, радиоволновая хирургия). Метод может использоваться при любой локализации образований и площади поражения.

Методика: при аногенитальной локализации операция выполняется под спинальной анестезией. Используется стандартный набор хирургических инструментов, монополярный электрокоагулятор со стандартными насадками либо аппарат «Сургитрон». Частота возникновения рецидивов заболевания после иссечения кондилом составляет 28-51% (УД 3b; СР С [1, 6, 8, 12, 22, 80, 112]).

Использование углекислотного лазера по эффективности приближается к иссечению кондилом при помощи электрокоагуляции (УД 3b; СР С [7, 23, 80]). В связи с высокой температурой происходит чрезвычайно быстрое испарение тканевой и внутриклеточной жидкости, а затем сгорание сухого остатка. Отрицательным моментом является отсутствие материала для гистологического исследования (УД 5; СР D [30, 49]).

Криодеструкция используется при любых локализациях кондилом (УД 5; СР D [4, 8, 13]). При этом происходит гибель опухолевых клеток путем образования вне- и внутриклеточных кристалликов льда, стаза крови, приводящих к некрозу ткани, а также к гуморальному и клеточному иммунному ответу организма на криовоздействие. Метод наиболее эффективен при единичных, небольших размерах образований (УД 3b; СР С [22, 80, 112]). Возврат заболевания после применения криодеструкции отмечается у 31-40 % пациентов (УД 3b; СР С [1, 2, 30, 49, 112]).

Особенности хирургического иссечения кондилом перианальной области и анального канала (УД 3b, СР С [1, 8, 12, 22, 91, 106]):

- Для обеспечения радикальности оперативного вмешательства пораженные ткани должны иссекаться с собственной пластиной дермы. При расположении кондилом в анальном канале дном раны должен являться внутренний сфинктер, при расположении на перианальной коже – подкожная клетчатка.

- У больных с опухолью Бушке-Левенштейна необходимо иссекать вовлеченные в процесс ткани, отступая не менее 1 см от основания образования.

- После удаления образований необходимо морфологическое исследование. При наличии данных за малигнизацию процесса показано проведение консилиума с участием онколога и радиолога.

- Пациентам с верифицированным плоскоклеточным раком показано проведение лучевой терапии в специализированном стационаре.

5. НЕДОПУСТИМО (УД 3b; СР С 1-4, 8, 13, 22, 34, 55, 56, 72, 91)).

- Проведение иммуномоделирующей терапии при подозрении на малигнизацию процесса.

- Любые виды деструкции больших образований с плотным основанием без консультации онколога и радиолога.

6. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ (УД 3b; СР С [1-4, 8, 13, 22]).

- Все пациенты, оперированные по поводу кондилом перианальной области и анального канала, нуждаются в ежемесячном осмотре в течение 1 года.

- В случае выявления рецидива заболевания: при размерах образований менее 1 см – химическая деструкция; при размерах образований более 1 см – иссечение в пределах здоровых тканей.

- У женщин, инфицированных вирусами высокого онкогенного риска, рекомендуется консультация гинеколога и проведение кольпоскопии и цитологического исследования цервикальных мазков 2 раза в год.

- Половых партнеров пациентов, инфицированных ВПЧ, рекомендуется обследовать и при выявлении у них клинических проявлений заболевания провести лечение по схеме.

7. ПРОГНОЗ

У пациентов, перенесших только хирургическое лечение, возврат заболевания отмечается до 39 % случаев. Проведение комплексного лечения, включающего иммунотерапию и удаление кондилом в сравнении только с хирургическим иссечением, снижает частоту развития рецидивов заболевания до 10 % (УД 2а, СР В [3, 8, 22, 24, 29, 32, 46, 61, 63, 69, 82, 87, 108, 113]).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медицинская книга. 2001. 219-231 с.
2. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М.: Гэотар-мед. 2002. 112 с.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: Медицинское информационное агентство. 2002. 734 с.
4. Ван Крог Г., Лейси Д., Гросс Г. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок // Инфекции, передаваемые половым путем. 2001. № 1. С. 5-12.
5. Васильев В.В., Богатырева И.И., Котова Л.К., Белавин А.С. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта (клиника, диагностика, лечение) // Инфекции, передаваемые половым путем. 1999. № 5. С. 20-26.
6. Вишневская А.С., Сафронникова Н.Р. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки // Практическая онкология. 2002. № 3(3). С. 166-174.
7. Волков В.Г., Захарова Т.В. Опыт применения СО₂-лазерной хирургии в комплексном лечении патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Вестник новых мед. технологий. 2000. № 7(1). С. 95-97.
8. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Капуллер Л.Л., Маркова Е.В., Мартыанова В.И. Лечение папилломавирусной инфекции перианальной области и анального канала // Анналы хирургии. 2007. № 4. С. 66-70.
9. Гомберг М.А., Соловьев А.М. Опыт применения солкодерма в дерматовенерологической практике // Вестник дерматологии и венерологии. 1999. № 1. С. 60-62.
10. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 5. С. 54-58.
11. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина. 1996. 239 с.
12. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М. Злокачественные опухоли анального канала. М.: Медицина. 1997. 303 с.
13. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Под редакцией Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина. 1999. 880 с.
14. Козлова В.И., Пухнер А.Д. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. СПб.: Издательство «Ольга». 2000. 572 с.
15. Кривошеев Б.Н., Криницина Ю.М. Терапевтическая эффективность солкодерма у больных с папилломавирусными поражениями кожи и слизистых оболочек // Рос. журнал кож. и вен. болезней. 2001. № 6. С. 10-15.
16. Кузнецова Ю.Н. Латентная папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин, обусловленная ВПЧ 16-го и 18-го типов. Варианты течения, тактика ведения: автореф. дисс. к.м.н. М.: 2003. 16 с.
17. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // Гинекология. 2000. № 1 (2). С. 4-8.
18. Логинова Н.С., Аполихина И.А., Сухих Г.Т. Эффективность вобэнзима при папилломавирусной инфекции гениталий с комплексном лечении с циклофероном // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл. 1999. № 3(1). С. 87-88.
19. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки // Современная онкология. 2003. № 1(5). С. 7-10.
20. Максимов С.Я., Савичева А.М., Башмакова М.А. Роль опухоль-ассоциированных типов папилломавирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки // Вопр. Онкологии. 1999. № 45(6). С. 627-629.

21. Манухин И., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин. М.: МИА. 2002. С. 303.
22. Мартыянова В.И. Результаты лечения папилломавирусной инфекции перианальной области и анального канала. Актуальные вопросы колопроктологии. УФА. 2007. С. 72-75.
23. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной папилломавирусной инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопросы онкологии. 2000. № 46(3). С. 340-343.
24. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Русский врач. 2004. 44 с.
25. Морсон Б.К., Собин Л.Г. Международная гистологическая классификация опухолей № 15. Гистологическая классификация опухолей кишечника ВОЗ. Женева, 1981. С. 69
26. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 5. С.44-50.
27. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки // Гинекология. 2007. № 1(9). С. 12-15.
28. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ. 2007. 32 с.
29. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении (обзор литературы) // Гинекология. 2003. № 5(5). С. 73-81.
30. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М., Гэотар-медиа. 2008. 192 с.
31. Роговская С.И., Ежова Л.С., Прилепская В.Н. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции у женщин // Гинекология. 2004. Т. 6. № 2. С. 20-25.
32. Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзулин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией // ЗППП. 1998. № 5. С. 27-30.
33. Самойлова Э.В. Молекулярные маркеры рака шейки матки: автореф. дисс. к.м.н. М., 1997. 26 с.
34. Сафронникова Н.Р., Зарайский М.И., Чухловин А.Б. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. 2003. № 49(4). С. 450-454.
35. Сидорова Н.А., Минкина Г.Н. Цитологический метод в выявлении папилломавирусной инфекции // Росс. онкологич. журнал. 1996. № 2. С. 25-28.
36. Соловьев А.М. Консервативная терапия поражений, вызванных папилломавирусной инфекцией // Лечащий врач. 2003. № 7. С. 18-23.
37. Цитологический атлас. Диагностика заболеваний шейки матки. Под редакцией И.П. Шабаловой. М.: Триада. 2006. С. 162
38. Abcarian H., Smith D., Sharon N. The immunotherapy of anal condyloma acuminatum // Dis.Colon Rectum. 1976. № 19. P. 237-241.
39. Ault K.A. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2003. № 30. P. 809– 817.
40. Beutner K.R., Spruance S.L., Hougham A.J., Fox T.L., Owens M.L., Douglas J.M. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod) // J. Am. Acad. Dermatol. 1998. № 38. P. 230-239.
41. Butler T.W., Geftter J., Kleto D., Shuck E.H., Ruffner B. Squamous-cell carcinoma of the anus in condyloma acuminatum. Successful treatment with preoperative chemotherapy and radiation // Dis. Colon Rectum. 1987. № 30(4). P. 293-295.
42. Byars R.W., Poole G.V. Anal carcinoma arising from condyloma acuminatum // Am. J. Surg. 2001. № 67(5). P. 469-472.
43. Canadas M.P., Bosch F.X., Junquera M.L., et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in high-risk populations // J. Clin. Microbiol. 2004. № 42. P. 1330–1332.
44. Chu Q.D., Vezeridis M.P., Libbey N.P., Wanebo H.J. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions: analysis of 42 cases // Dis. Colon Rectum. 1994. № 37. P. 950–957.
45. Cleary R.K., Schaldenbrand J.D., Fowler J.J. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: review of the literature // Dis. Colon Rectum. 1999. № 42(7). P. 945-951.

46. Clerici M., Merola M. Ferrario E. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1997. № 89(3). P. 245-250.
47. Coleman N., Birley H.D., Renton A.M., Hanna N.F., Ryaite B.K., Byrne M. Immunological events in regressing genital warts // *Am. J. Clin. Pathol.* 1994. № 102. P. 768-774.
48. Conant M.A. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. № 43. P. 27-30.
49. Corman M.L. *Colon and Rectal Surgery* // Philadelphia: Lippincot Company. 1998. P. 527-533.
50. Cox J.T. Clinical role of HPV testing // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1996. № 23(4). P. 811-851.
51. Daling J.R., Madeleine M.M., Johnson L.G., et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer // *Cancer.* 2004. №101. P. 270–280.
52. Dawson D., Duckworth J., Bernhardt H., Young J. Giant condyloma and verrucous carcinoma of the genital area // *Arch. Pathol.* 1965. № 79. P. 225-230.
53. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H., Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // *Virology.* 2004. № 324. P. 17–27.
54. Dell D.L., Chen H., Ahmad F., Stewart D.E. Knowledge about human papillomavirus among adolescents // *Obstet. Gynecol.* 2000. №. 96. P.653-656.
55. de Oliveira CM, Fregnani JH, Carvalho JP, Longatto-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil // *BMC Cancer.* 2013. P. 357.
56. Depuydt C.E., Criel A.M., Benoy I.H., Arbyn M., Vereecken A.J., Bogers J.J. Changes in type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer // *J Cell Mol Med.* 2012. № 16(12). P. 3096-3104.
57. Ezeneva B.M. Mothers' human papilloma virus knowledge and willingness to vaccinate their adolescent daughters in Lagos, Nigeria // *Int J Womens Health.* 2013. № 8 (5). P. 371-377
58. Edwards L., Ferenczy A., Eron L., Baker D., Owens M.L., Fox T.L. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts // *Arch. Dermatol.* 1998. № 134. P. 25-30.
59. Evander M., Edland K.,Gustaafsson A. Human papillomavirus infection is transient in young woman: a population-based cohort study // *J. Infect. Dis.* 1995. № 171. P. 1026-1030.
60. Favato G., Baio G., Capone A., Marcellusi A., Costa S., Garganese G., Picardo M., Drummond M., Jonsson B., Scambia G., Zweifel P., Mennini F.S. Novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases: the BEST study // *Med Care.* 2012. № 50(12). P. 1076-1085.
61. Foldvari M., Kumar P. Recent progress in the application of nanotechnology for prevention and treatment of human papillomavirus infection // *Ther Deliv.* 2012. № 3(8). P. 1005-1017.
62. Frisch M., Glimelius B., Brule J.C. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer // *N. Engl. J. Med.* 1997. № 337 P. 1350-1358.
63. Geusau A., Heinz-Peer G., Volc-Platzer B., Stingl G., Kirnbauer R. Regression of deeply infiltrating giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) following long-term intralesional interferon alfa therapy // *Arch. Dermatol.* 2000. № 136(6). P. 707-710.
64. Hall J.S., Iype R., Armenoult L.S., Taylor J., Miller C.J., Davidson S., de Sanjose S., Bosch X., Stern P.L., West C.M. Poor prognosis associated with human papillomavirus $\alpha 7$ genotypes in cervical carcinoma cannot be explained by intrinsic radiosensitivity// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. № 85(5). P. 223-229.
65. Hammarlund K., Nyström M., Jomeen J. Young women's experiences of managing self-treatment for anogenital warts // *Sex Reprod Healthc.* 2012. № 3(3). P. 117-121.
66. Handley J., Dinsmore W. Treatment of anogenital warts. Review // *J. Acad. Dermatol. Venerol.* 1994. № 3. P. 251-265.
67. Handsfield H.H. Clinical presentation and natural course of anogenital warts // *Am. J. Med.* 1997. № 102. P. 16-20.
68. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C., Ferris D. G., Jenkins D., Schuind A., Zahaf T., Innis B., Naud P., De Carvalho N. S., Roteli-Martins C. M., Teixeira J., Blatter M. M., Korn A. P., Quint W., Dubin G. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2004. №. 364. P. 1757–1765.

69. Hechter R.C., Chao C., Sy L.S., Ackerson B.K., Slezak J.M., Sidell M.A., Jacobsen S.J. Quadrivalent human papillomavirus vaccine uptake in adolescent boys and maternal utilization of preventive care and history of sexually transmitted infections// *Am J Public Health*. 2013. № 103(9). P. 63-68.
70. Hengge U.R., Benninghoff B., Ruzicka T., Goos M. Topical immunomodulators—progress towards treating inflammation, infection, and cancer // *Lancet Infectious Diseases*. 2001. № 1. P. 189–198.
71. Hernandez B.Y., McDuffie K., Zhu X., Wilkens L.R., Kessel B., Wakabayashi M.T., et al. Anal Human Papillomavirus Infection in Women and Its Relationship with Cervical Infection // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2005. № 14(11). P. 2550–2556.
72. Hope E., Johanna C. Anal cancer: an overview // *Oncologist*. 2007. № 12. P. 524–534.
73. Hoffmann J.C., Fischer I., Höhne W., Zeitz M., Selbmann H.K. Methodische Grundlagen für die Ableitung von Konsensusempfehlungen [Methodological basis for the development of consensus recommendations] // *Z Gastroenterol*, 2004. № 42(9). P. 984-986.
74. Ilkay A.K., Chodak G.W., Vogelzang N.J., Gerber G.S. Buschke-Lowenstein tumor: therapeutic options including systemic chemotherapy // *Urology*. 1993. № 42(5). P. 599-602.
75. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection // *Amer. J. Med*. 1997. № 102. P. 3-8.
76. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *N. Engl. J. Med*. 2002. № 347. P. 1645–1651.
77. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2005. № 14. P. 467–475.
78. Lorincz A. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens // *Papillomavirus Rep*. 1996. № 7. P. 1-5.
79. Martin F., Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people // *Sex transm. inf*. 2001. № 77. P. 327–331.
80. Mathijs H., Kimberly A. Human papillomavirus: a review // *Dermatol. Clin*. 2002. № 20. P. 315-331.
81. Maglennon G.A., Doorbar J. The biology of papillomavirus latency // *Open Virol J*. 2012. № 6. P. 190-197.
82. Muller M., Demeret C. The HPV E2-Host Protein-Protein Interactions: A Complex Hijacking of the Cellular Network. // *Open Virol J*. 2012. № 6. P. 173-189.
83. Noffsinger A.E., Witte D., Fenoglio-Preiser C.M. The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia // *Cancer*. 1992. № 70. P. 1276-1287.
84. Palefsky J.M., Holly E.A., Gonzales J., et al. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer // *Cancer Res*. 1991. № 51. P. 1014–1019.
85. Palmer J.G., Scholefield J.H., Coates P.J., Shepherd M.B., Jass J.R., Crawford L.V. Anal cancer and human papillomaviruses // *Dis. Colon Rectum*. 1989. № 32. P. 1016-1022.
86. Paba P., Morosetti G., Criscuolo A.A., Chiusuri V., Marcuccilli F., Sesti F., Piccione E., Perno C.F., Ciotti M. Prevalence of human papillomavirus infection in Italian and immigrant women // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012. № 25(4): P. 1055-62.
87. Peter V., Palefsky J.M., Natural History and Clinical Management of Anal Human Papillomavirus Disease in Men and Women Infected with Human Immunodeficiency Virus // *Clinical Infectious Diseases*. 2002. № 35. P. 1127–1134.
88. Phillips B., Ball C., Sackett D., et al. Oxford Centre for Evidencebased medicine—levels of evidence. 2009. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
89. Prasad C.J. Pathobiology of human papillomavirus // *Clin. Lab. Med*. 1995. № 15(3). P. 685-704.
90. Rabkin C.S., Biggar R.J., Melbye M., Curtis R.E. Second primary cancers following anal and cervical carcinoma: evidence of shared etiologic factors // *Am. J. Epidemiol*. 1992. № 136. P. 54-58.
91. Radovanovic Z., Radovanovic D., Semnic R., Nikin Z., Petrovic T., Kukic B. Highly aggressive Buschke-löwenstein tumor of the perineal region with fatal outcome. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012. № 78(5). P. 648-650.
92. Rockley P.F., Tyring S.K. Interferons alpha, beta, and gamma therapy of anogenital human papillomavirus infections // *Pharmacol. Ther*. 1995. № 65. P. 265-287.
93. Roberts J.M., Thurloe J.K. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests // *Sex Health*. 2012. № 9(6). P. 568-73.

94. Sarmiento J.M., Wolff B.G. Perianal Bowen's disease: associated tumors, human papillomavirus, surgery, and other controversies // *Dis. Colon Rectum*. 1997. № 40(8). P. 912-918.
95. Schiffman M., Kjaer S.K. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr*. 2003. № 31. P. 14–19.
96. Schiller J.T., Lowy D.R. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines // *Nat Rev Microbiol*. 2012. № 10(10). P. 681-692.
97. Schneider A. Natural history of genital papillomavirus infections // *Intervirol*. 1994. № 37. P. 201-214.
98. Siegel J.F., Mellinger B.C. Human papillomavirus in the male patient // *Urol. Clin. North. Am.* 1992. № 19(1). P. 83-91.
99. Silins I., Kallings I., Dillner J. Correlates of the spread of human papillomavirus infection // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2000. № 9. P.953-959.
100. Smith Y.R., Haefner H.K., Lieberman R.W., Quint E.H. Comparison of microscopic examination and human papillomavirus DNA subtyping in vulvar lesions of premenarchal girls // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2001. № 14(2). P. 81-84.
101. Sobhani I., Vuagnat A. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals // *Gastroenterology*. 2001. № 120(4). P. 857-866.
102. Sobrado C.W., Mester M., Nadalin W., Nahas S.C., Bocchini S.F., Habr-Gama A. Radiation-induced total regression of a highly recurrent giant perianal condyloma // *Dis. Colon Rectum*. 2000. № 43. P. 257–260.
103. Stoler M.H. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis // *Int. J. Gyn. Pathol*. 2000. № 19. P. 16-28.
104. Syrjanen K.J. HPV infections and oesophageal cancer // *J. Clin. Pathol*. 2002. № 55. P. 721–728.
105. Syrjanen S., Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med*. 2000. № 11. P. 259-274.
106. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer // *J. Clin. Pathol*. 1997. № 50. P. 625-634.
107. Trombetta L.J., Place R.J. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature // *Dis. Colon Rectum*. 2001. № 44(12). P. 1878-1886.
108. Tying S.K. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier // *Skin Therapy Lett*. 2001. № 6(6). P. 1–4.
109. Tying S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000. № 43. P. 18-26.
110. Varnai A. D., Bollmann M., Griefingholt H., Speich N., Schmitt C., Bollmann R. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN) // *Int. J. Colorectal Dis*. 2006. № 21. P. 135–142.
111. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial // *Lancet Oncol*. 2005. № 6. P. 271-278.
112. Vukasin P. Anal condyloma and HIV-associated anal disease // *Surg. Clin. N. Am*. 2002. № 82. P. 1199–1211.
113. Wiley D., Douglas J., Beutner K., Cox T., et al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention // *Clin. Infect. Dis*. 2002. № 35(5). P. 210 – 224.
114. Yuhan R., Orsay C., et al. Anorectal disease in HIV-infected patients // *Dis. Colon Rectum*. 1998. № 41(11). P. 1367–1370.
115. Zur Hauzen H., De Villiers E.M. Human papillomaviruses // *Ann. Rev. Microbiol*. 1994. № 48. P. 427-447.