

- Marumoto T., Friedmann-Morvinski D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V.108 (11). P.4274-4280
12. *Takebe N.* Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways / N. Takebe, P.J. Harris, R.Q. Warren, S.P. Ivy. // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2011. – №8. – P.97-106.
13. *Tomuleasa C.* Functional and molecular characterization of glioblastoma multiforme-derived cancer stem cells. / Tomuleasa C., Soritau O., Rus-Ciucu D. et al. // J. Buon. 2010. V.15 (3) P.583-591.
14. *Vescovi A.L.* Brain tumour stem cells. / Vescovi A.L., Galli R., Reynolds B.A. // Nat. Rev. Cancer. 2006. 6: P.425-36.
15. *Wang R.* Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. / Wang R., Chadalavada K., Wilshire J. et al. // Nature. 2010. V.468 (7325). P.829-833.

## РЕЗЮМЕ

### ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Станецька Д.Н., Лисяний А.Н., Гнедкова І.А.*

Отдел нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии НАМН»

Было проведено иммунофлюоресцентное исследование наличия стволовых опухолевых клеток (СОК) в опухолях головного мозга различной гистоструктуры с помощью CD133 моноклональных антител к маркеру стволовых клеток молекуле промени-

ну -1. Установлено, что CD133<sup>+</sup> клетки более часто определяются у злокачественных глиальных опухолях и медуллобластомах, чем у доброкачественных опухолях. Злокачественные опухоли головного мозга содержали также большее количество CD133 клеток, что указывает на наличие в них большего количества СОК.

Наши исследования свидетельствуют о возможности использования метода иммунофлюоресцентного определения СОК для ускоренной диагностики, прогнозирования рецидивирования, а также для выбора тактики послеоперационного лечения

## SUMMARY

### IMMUNOFLUORESCENTS RESEARCH OF STEM TUMORS CELLS IN BRAIN TUMOR

*Stanetscay D.N. Lisayniy A.N. Gnedcova I.A.*

Department of neuroimmunology by Institute of neurosurgery NMAS

Immunofluorescent research of presence of stem tumours ccells was conducted in brain tumors different nature by CD133 of monoclonal antibodies to the marker of stem cells to the molecule of promenin -1. It is set that CD133<sup>+</sup> cells more frequently determined at malignant gliomas tumours and meduloblastomas that what at of high quality tumours. Malignant brain tumors contained the greater amount of CD133 cells also, that specifies on a presence in them greater amount of stem tumours cells.

Our researches testify to possibility of the use the method of immunofluorescent determination of stem tumours ccells for speed-up diagnostics, prognostication of relapse, and also for the choice of tactic of postoperation treatment.

УДК 618.2/.5-022:616-006.52-08

## РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

*БОРИС Е.Н.<sup>1,2</sup>*

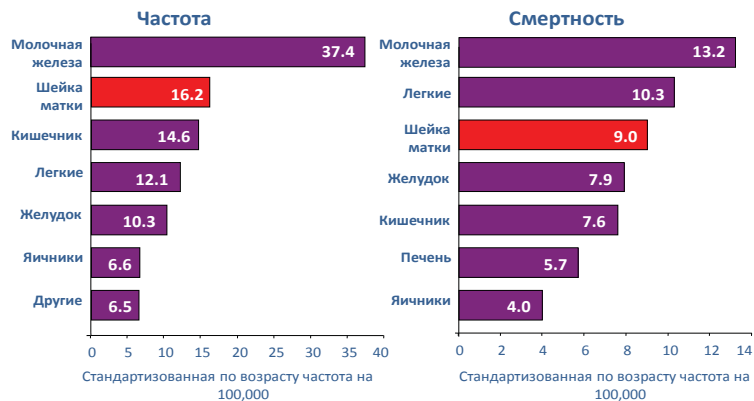
<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР НМАПО имени П.Л.Шупика,

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шупика,

Во всех странах мира рак и предраковые повреждения шейки матки являются одной из основных медицинских, психологических и социальных проблем женщин. Среди злокаче-

ственных опухолей органов репродуктивной системы РШМ занимает третье место после рака молочной железы и рака эндометрия (рис. 1) [10,11,14].

**Рак шейки матки: 3-я причина смертности у женщин в мире**



Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase; Lyon; 2004.

Рис. 1. Частота развития и смертности от РШМ в мире.

По данным статистики в Украине 6 женщин умирает каждый день, смертность превышает мировые показатели в 2 раза, 15% женщин не проживают даже 1 год после установления диагноза [10].

У 25,0% больных РШМ диагностируется в запущенных стадиях, стабильно высокой остается и летальность до года, уровень которой является интегрированным показателем качества диагностики и лечения РШМ и составляет 20,1% (Федоренко З.П., 2002). В большинстве

случаев возникновение рака шейки матки можно предотвратить. Считается, что канцерогенез в эпителии шейки матки является этапным процессом и может длиться от 2 до 10 лет, однако соответствующее лечебное воздействие на ранних стадиях развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) позволяет избежать возникновения инвазивных форм рака (Бохман Я.В., 2002; Nicolas FS, 2003). ЦИН являются последовательными стадиями преинвазивных повреждений шейки матки (рис. 2) [2].

**Рак шейки матки развивается на протяжении многих лет**

Персистенция онкогенных типов ВПЧ приводит к развитию рака шейки матки<sup>1</sup>



1. Bosch FX et al., J Clin Pathol 2002;55:244-65

Рис. 2. Динамика развития патологии шейки матки.

Следует отметить, что на любом этапе этот процесс может прерваться благодаря активизации иммунитета, апоптоза или спонтанной регрессии. Несмотря на существование многочисленных гипотез, биологические свойства

ЦИН, непосредственно определяющие возможность неопластических трансформаций на фоне диспластических процессов, остаются неизвестными (Минкина Г.Н., 2001; Young T., 2005).

Исследованиями последних лет установлена этиопатогенетическая связь ЦИН с ПВИ [11-13]. ДНК ВПЧ выявляются примерно у 99% больных с предопухоловой патологией шейки матки и РШМ. Генитальная ПВИ относится к заболеваниям, передающимся половым путем, и имеет высокую контагиозность. В мире количество инфицированных женщин за последнее десятилетие увеличилось более, чем в 10 раз (Franco EL, 2000). Дисплазии эпителия шейки матки относятся к предраковым заболеваниям и в 30% трансформируются в рак шейки матки. При дисплазии происходит перестройка эпителиального слоя в целом, нарушается тканевая дифференциация, появляются молодые недифференцированные клеточные элементы с признаками атипии [1,7,8,11-13].

Повышение заболеваемости РШМ коррелирует с ростом инфекций, передающихся половым путем, в том числе онкогенными штаммами ВПЧ: широкие эпидемиологические исследования с очевидностью подтвердили причинную связь между ПВИ и большинством дисплазий шейки матки (ДШМ). По распространенности в развитых странах вирус папилломы человека (ВПЧ) расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемой половым путем, и уровень инфицирования которым опережает зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой инфекцией [1,9,12].

В Украине от РШМ ежегодно умирает около 2500 женщин, 500 из них трудоспособного возраста. Учитывая, что развитие рака является не молниеносным процессом, врач имеет достаточно времени для диагностики и лечения начальных форм поражения [3,10].

По данным ВОЗ, продолжительность стадии предрака в виде эпителиальных дисплазий ко-

леблется в широких пределах: 3-8 лет до перехода в cancer in situ; 10-15 лет - до развития микроинвазивного рака. В экономически развитых странах отмечается тенденция к «омоложению» рака шейки матки: заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за последние 10-15 лет увеличилась в 2 раза. Ежегодно диагностируется около 470 000 новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от числа всех злокачественных новообразований у женщин [1,5,7,11].

Ведущим достижением науки в решении проблемы РШМ является тот факт, что вирус папилломы человека является наиболее весомым фактором риска развития рака шейки матки. ДНК ВПЧ обнаруживается в 99,7% гистологических препаратов с РШМ, что подтверждает наличие причинно-следственной связи между ВПЧ-инфекцией и РШМ [1,5,7,13].

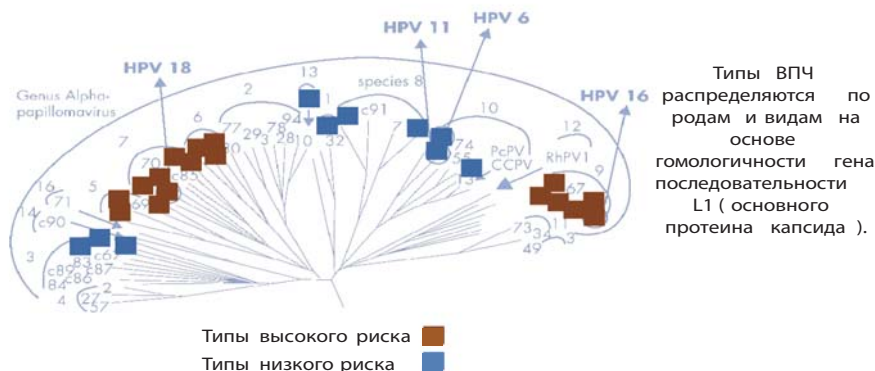
Папилломавирусы человека (human papillomaviruses) представляют группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию. Инфицирование происходит половым и контактно-бытовым путем. Все папилломавирусы человека делятся на кожные и слизистые. Всего известно более чем 230 различных генотипов. Восприимчивость человека к ВПЧ высокая, заболевание распространено во всем мире, инкубационный период - от 1 до 5 месяцев. У 50-70% детей, родившихся от инфицированных матерей, происходит вертикальная передача вируса. Выделяют ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска: ВПЧ низкого риска (-6, -11, -40, -42, -43, -44) ассоциированы с доброкачественными экзофитными генитальными бородавками, ВПЧ высокого риска (-16, -18, -31, -33, -39, -51, -52, -56, -58) выявляются у 95-99% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки (рис. 3) [1,7,8,11,15].

### Семейство Папилломавирусовые – Род Папилломавирус

К каким видам относятся типы вируса папилломы человека (ВПЧ)?

Вид альфа 7: ВПЧ 18, 39, 45, 59, 68, 70, c85

Вид альфа 9: ВПЧ 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67



Адаптировано из de Villiers EM et al. Virology. 2004;324:17-27. Перепечатано с разрешения Elsevier.

Рис. 3. Виды и типы ВПЧ.

На каждый миллион женщин, зараженных любой ВПЧ-инфекцией:

- в 100 000 возникает цервикальная цитологическая патология;
- в 8 000 возникает поражение CIN III (Carcinoma in situ);
- в 1600 возникает инвазивный рак шейки матки.

Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных ВПЧ, к которым относятся дисплазии (цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки). Однако рецидивы заболевания в различные сроки после завершения лечения - частое явление (в пределах 25% независимо от метода, который использовался). Заболевание, которое диагностировано через 3-6 месяцев после лечения, можно рассматривать как то, что опять возникло [1,2,7,8,11].

С ВПЧ высокого онкогенного риска связаны изменения эпителия шейки матки и характерные кольпоскопические картины, а именно атипичная зона трансформации - 44,8%, мозаика - 17,2%, ацетобелый эпителий - 31%, пунктуация - 20,7%. Подобные изменения наблюдаются и у больных начальным РШМ: у 94,6% больных при кольпоскопическом обследовании выявлена атипия эпителия в цервикальном канале, у 40,7% - поля атипичного эпителия, 28,0% - папиллярная зона атипичного эпителия, 23,7% - зона трансформации атипичного эпителия, 31,0% - пролиферирующая лейкоплакия, 18,0% - кондиломы плоские и острые, 13,3% - зона атипичной васкуляризации, 8,7% - полипы цервикального канала с атипичными эпителиальными изменениями, 7,3% - субэпителиальный эндометриоз шейки матки, 4,0% - буллезный отек эпителия [6,7,11].

Точный диагноз ВПЧ-инфекции основывается на выявлении ДНК вируса или его капсидных белков. Не только наличие инфекции, но и ее характер (транзиторная или персистирующая), а также количество вирусов в клинической про-

бе (при инфицировании онкогенными вирусами - 111 на 1 клетку и неонкогенными вирусами - около 4 на 1 клетку) имеют значение для проявлений ВПЧ поражения. При неонкогенных типах вируса наступает самоизлечение, а при высокоонкогенных - инфекция имеет персистирующий характер. Длительная персистенция ВПЧ является показателем возможных рецидивов патологических процессов шейки матки [1,8].

Принципами лечения ДШМ являются:

- использование органосохраняющих методов лечения у женщин репродуктивного возраста;
- обеспечение безрецидивного излечения.

У больных с дисплазией метод лечения выбирают с учетом данных комплексного кольпоскопического, цитологического, бактериологического и молекулярно-биологического (ПЦР) исследований содержания цервикального канала и морфологического исследования материала целенаправленной биопсии в сопоставлении с показателями гормонального фона. Основным этапом лечения ДШМ являются деструктивные методы - химическая коагуляция цитостатиками, лазерная коагуляция, электро- и криодеструкция. К сожалению, данные методы не всегда эффективны и могут сопровождаться рецидивами почти у половины пациенток, но при этом возможности проведения повторных хирургических манипуляций становятся ограниченными [1,7,12].

Наряду с ликвидацией патологического очага необходимо использовать терапевтические схемы, которые предполагают устранение или ослабление влияния факторов возникновения, персистенции и прогрессирования заболевания [1,3,4]. Сегодня в мире для профилактики РШМ разработаны и используются две вакцины против ВПЧ: двухвалентная вакцина Церварикс (GSK) против ВПЧ 16 и 18 типов и тетравалентная вакцина Гардасил (MSD) против ВПЧ 16, 18, 6 и 11 типов. Обе вакцины являются рекомбинантными, т.е. полученными генно-инженерным способом, они не содержат ДНК вируса и поэтому не могут вызвать развитие инфекционного процесса (рис. 4).



МФЛ – монофосфат липид А

11

Рис. 4. Состав вакцин против ВПЧ.



Вакцинація проти ВПЧ признана мировими експертами як ефективний спосіб профілактики і захисту жінок від ризику розвитку РШМ. Вакцини зареєстровані во всіх країнах Європейського союзу, США і Австралії, а також в Україні. Комбінування вакцинації проти ВПЧ з організованим скринингом по даним досліджень може знизити захворюваність РШМ ефективніше, ніж один тільки скрининг, а також зменшити загальне число цитологічних досліджень, однак вакцинація не виключає скрининг [1,7,8,11,12].

Вакцинація проти ВПЧ як заход первинної профілактики раку шийки матки і предрако-

вих станів по думці українських і мирових експертів повинна зайняти достойне місце в практиці акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, педіатрів і лікарів загальної практики.

**У клініцистів часто виникає питання: чи можна вакцинувати ВПЧ-позитивних жінок?** По думці дослідників – **можливо**, т.к. якщо ВПЧ-статус визначено, і жінка ВПЧ-позитивна, вакцинація **також рекомендована**, тому що вакцинація може захистити проти типів ВПЧ, якими жінка не інфікована (Committee opinion of the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010) (рис. 5)

**Профілактика раку шийки матки:  
вакцинація і скрининг**



Рис. 5. Принципы профилактики РШМ.

Вакцинація має три основні завдання:

1. Захист дівочок-підлітків від первинної інфекції до сексуально дебюту.
2. Профілактика розвитку захворювань у жінок, живущих половой життям.
3. Профілактика рецидивів після проведеного лікування.

Вторий закономірний питання клініцистів: чи потрібна імунотерапія? **По думці дослідників – так, оскільки часто інфікування відбувається одночасно декількома типами ВПЧ, зустрічається поєднане інфікування іншими онкогенними вірусами (герпеса і пр.), спостерігаються порушення клітинного імунітету, що в значительній ступені може бути результатом поєднання ВПЧ з хламідіозом, уреоплазмозом, мікоплазмозом, кандидозом, трихомоніазом і пр. Зміни імунітету залежать від типу ВПЧ і найбільш виражені при інфікуванні високоонкогенними типами [1,9,8,11].**

Поэтому сегодня актуальны три вида профилактики РШМ:

- *Первичная профилактика* - система заход попередження виникнення і впливу факторів ризику розвитку захворювань (вакцинація, раціональний режим праці, відпочинок, харчування, фізична активність, захист навколишнього середовища і т.д.): ряд заходів може здійснюватися в масштабах держави.
- *Вторичная профилактика* - комплекс заходів, спрямованих на усунення виражених факторів ризику, які при певних умовах (стрес, ослаблення імунітету, перевантаження) можуть привести до виникнення, загострення і рецидиву захворювання.
- Деякі спеціалісти пропонують термін *третичная профилактика* як комплекс заходів по реабілітації (медичної, психологічної, соціальної, трудової) хворих, втрачених можливість повноцінної життєдіяльності.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность проведения комбинированной терапии предопухоловой патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для достижения цели на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР НМАПО имени П.Л. Шупика было обследовано 107 женщин репродуктивного возраста с предопухоловой патологией шейки матки легкой и средней степени тяжести, в анамнезе которых указано более двух половых партнеров. Возраст пациенток составлял от 18 до 49 лет.

Пациентки были рандомизированы на две группы - основную и группу сравнения. Основную группу составили 55 женщин, которым была проведена комбинированная терапия по схеме: начало вакцинации (первая инъекция 2-х или 4-х валентной вакцины против ВПЧ), интерферонотерапия до криодеструкции рекомбинантным интерфероном альфа-2b в течение 10 дней, криодеструкция, затем повторная интерферонотерапия также в течение 10 дней и завершение вакцинации в течении 6 месяцев согласно инструкции. В группу сравнения были отнесены 52 женщины, которым была произведена только криодеструкция.

Всем включенным в исследование было проведено комплексное обследование, которое предусматривало оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, гинекологический осмотр, кольпоскопию (простую и расширенную), бактериологическое, вирусологическое (метод полимеразной цепной реакции - ПЦР) и

гистологическое исследования. Для цитологического, бактериологического и вирусологического исследования по общепринятой методике проводился забор выделений с поверхности шейки матки, из цервикального канала и влагалища. Цитологическое исследование проводилось полихромным методом по Папаниколау и Папенгейму. Для гистологического исследования проводилась прицельная биопсия шейки матки. Для диагностики ВПЧ использовался метод ПЦР. Кольпоскопический, цитологический и лабораторный контроль лечения у обследуемых женщин основной и контрольной группы были проведены через 3 и 6 месяцев после лечения, проводилась оценка эффективности терапии, а оценка безопасности включала регистрацию и анализ побочных эффектов. Критерием выздоровления являлись отсутствие кольпоскопических и цитологических признаков рецидива дисплазии шейки матки. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Microsoft Excel. Достоверность динамики показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для парных вариантов. Достоверными считали их различия при значениях  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все женщины, которые принимали участие в исследовании, были сходными по возрасту, социальному положению и репродуктивному анамнезу. По количеству и типу высокоонкогенных ВПЧ в исследуемых группах не было достоверных различий. Результаты кольпоскопии до и после лечения у женщин исследуемых групп представлены в таблице 1 и на рисунках 6-9.

Таблица 1

**Сравнительная кольпоскопическая характеристика в динамике у женщин исследуемых групп**

Передраковые процессы шейки матки	Основная группа n=55				Контрольная группа n=52			
	Результаты до лечения		Результаты через 6 мес. после лечения		Результаты до лечения		Результаты через 6 мес. после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поля дисплазии	17	30±4,1*	0	0	17	32,6±5,2*	1	1,9±1,3*
Папиллярная зона дисплазии	13	23,6±4,5*	1	1,8±1,3*	18	34,6±5,3*	4	7,6±2,7*
Поля дисплазии в сочетании с папиллярной зоной дисплазии	19	34,5±5,2*	0	0	12	23±4,5*	1	1,9±1,3*
Предопухоловая зона трансформации	3	5,4±2,3*	0	0	3	5,7±2,3*	1	1,9±1,3*
Лейкоплакия	2	3,6±1,8*	0	0	1	1,9±1,3*	0	*
Кондиломы	1	1,8±1,3*	0	0	1	1,9±1,3*	0	*

\* Примечание:  $p < 0,05$ .

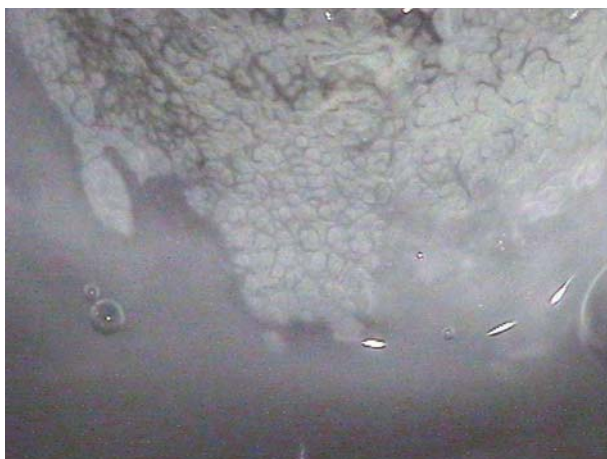


Рис. 6. Кольпофото. Поля дисплазии метаплазированного эпителия (мозаика) до лечения. X 12. Обзор в зеленом фильтре.

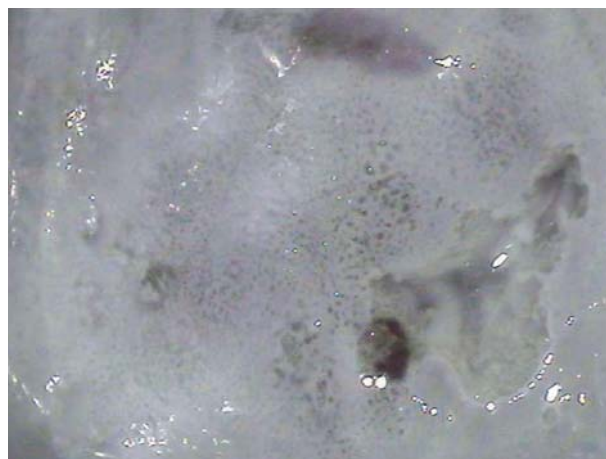


Рис. 7. Кольпофото. Папиллярная зона дисплазии (пунктуация) до лечения. X 12. Обзор в зеленом фильтре.



Рис.8. Кольпофото. Предопухолевая зона трансформации до лечения. X 12.



Рис. 9. Кольпофото. Эпителий шейки матки через 6 месяцев после комбинированного лечения предопухолевой патологии шейки матки. X 12.

В начале назначенного лечения определялась клинически высоко значимая вирусная нагрузка (ВН): > 5 Lg ВПЧ/10<sup>5</sup> клеток. При проведении ПЦР диагностики ВПЧ групп

А9, А7, А5/А6 в динамике отмечено снижение клинически значимой ВН. Результаты динамического лабораторного наблюдения представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты динамического лабораторного наблюдения ПЦР ВПЧ высокого канцерогенного риска у женщин обследуемых групп**

ВН	Основная группа n=55			Группа сравнения n=52		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Клинически мало значимая ВН: < 3 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток	3	36	49	3	22	31
Клинически значимая ВН: 3-5 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток	27	12	5	28	19	13
Клинически высоко значимая ВН: >5 Lg ВПЧ/10 <sup>5</sup> клеток	25	7	1	21	11	8

При цитологическом исследовании после мазки были представлены плоским эпителием с комбинированной терапией практически все нормоплазией (рис 10).

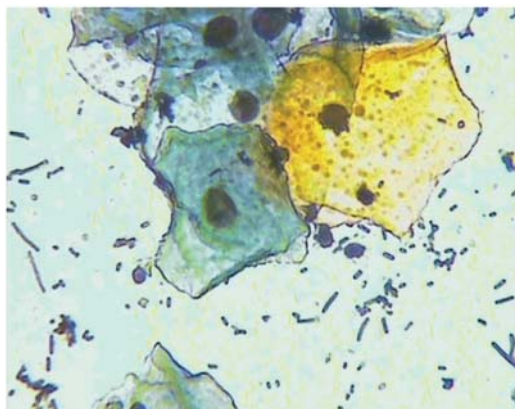


Рис. 10. Цитограмма. Плоский эпителий поверхностных слоев с нормоплазией. Окраска по Папаниколау, X 600.

В результате исследования нами были определены **цитоморфологические и кольпоскопические критерии эффективности комбинированной терапии:**

цитоморфологические критерии	кольпоскопические критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>● уменьшение степени дискариоза</li> <li>● исчезновение койлоцитоза</li> <li>● исчезновение двуядерности</li> <li>● исчезновение или уменьшение количества дискератоцитов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● уменьшение или исчезновение области поражения</li> <li>● сглаживание уровня расположения полей и папиллярной зоны дисплазии</li> <li>● появление мономорфности рисунка</li> <li>● появление монохромности цвета</li> </ul>

При клиническом исследовании нормальная цитоморфологическая и кольпоскопическая картина была выявлена в основной группе у 98 %, в группе сравнения - у 86 % пациенток (рис. 11).

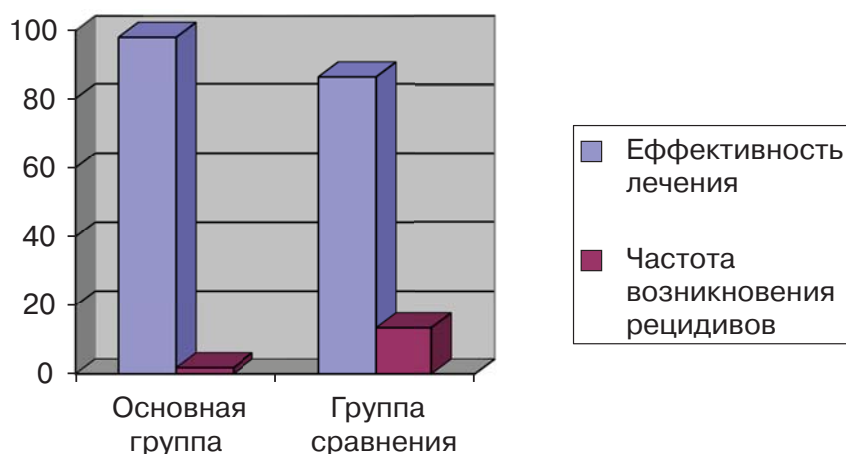


Рис. 11. Сравнение клинической эффективности лечения и частоты возникновения рецидивов в обеих группах.

## ВЫВОДЫ

Полученные результаты показали высокую эффективность применения комбинированной схемы лечения предраковых заболеваний шейки матки на фоне вируса папилломы человека у женщин репродуктивного возраста. Преимуществами применения комбинированной терапии

дисплазии шейки матки на фоне ВПЧ являются снижение ВН, выраженный иммуномодулирующий эффект и предотвращение развития рецидивов, что подтверждают эффективность, этиопатогенетическую обоснованность и целесообразность применения предложенной тактики в клинической практике акушеров-гинекологов.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М., 2002. – С. 54-62.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб.: «ООО Издательство Фолиант». 2002. - 542 с.
3. Воробийова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. - №7 (43) – С. 125-128.
4. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. - №7(43) – С. 161-164.
5. Клінічні рекомендації Центру з контролю за захворюваністю і профілактики Сполучених Штатів Америки (CDC) щодо ведення пацієнтів, інфікованих вірусом папіломи людини, 2006. // «Здоровье Украины», 2007. - С. 56-57.
6. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. К.: Вища школа. - 2004. - 56 с.
7. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «МЕДпресс-информ», 2005. – 430 с.
8. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция : диагностика, лечение и профилактика // Пособие для врачей. М. 2006. - 29 с.
9. Пэтерсон Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Пэтерсон: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
10. Рак в Україні 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України, Київ. – 13. – 124 с.
11. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – Узд. 2-е, испр. и доп. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
12. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации / Волошина Н.Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
13. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol, 2002; 55: 244-65.
14. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J et al. Global cancer statistics // Cancer J. for Clinicians, 61(2). 2011: 69-90.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N Engl J Med, 348. 2003: 518-527.

**РЕЗЮМЕ**

**РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ  
ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ, В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ  
ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

Борис Е.Н. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии  
УГИР НМАПО имени П.Л.Шупика,

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии  
НМАПО имени П.Л.Шупика,

У статті показана ефективність і безпечність проведення комбінованої терапії передпухлинної патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусної інфекцією. Представлена позитивна динаміка у зниженні частоти рецидивів дисплазії і раку шийки матки у пацієнтів після проведення комбінованої терапії.

**Ключові слова:** папіломавірусна інфекція, дисплазія шийки матки, рак шийки матки, комбінована терапія.

**SUMMARY**

**РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ  
ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С  
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ, В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ  
ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

Борис Е.Н. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии  
УГИР НМАПО имени П.Л.Шупика,

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии  
НМАПО имени П.Л.Шупика,

The article shows the efficacy and safety of combination therapy pretumor cervical pathology associated with HPV infection. Represented by a positive trend in the reduction of recurrence of dysplasia and cervical cancer patients after combined therapy.

**Key words:** HPV infection, cervical dysplasia, cervical cancer, the combination therapy.