

Гормональна контрацепція у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки і папіломавірусним інфікуванням — діагностичні і лікувальні аспекти

В.І. Пирогова, Н.Я. Голюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проаналізовано стан шийки матки, частоту папіломавірусного інфікування та фонових захворювань шийки матки у користувачів комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Застосування запропонованих принципів обстеження та лікування з використанням комбінованого противірусного препарату, який є рідким спиртовим екстрактом диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.), дозволяє знизити частоту і тяжкість фонового захворювання шийки матки, досягти елімінації онкогенних штамів папіломавірусу без припинення застосування КОК.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, папіломавірусна інфекція, фонові захворювання шийки матки.

На сьогодні доведено, що ключовим фактором етіології та патогенезу раку шийки матки (РШМ) і цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (ЦІН) є інфікування вірусами папіломи людини (ВПЛ) [1, 8, 12]. Згідно з епідеміологічними даними, до 50 років життя папіломавірусом інфікуються близько 80% жінок [5]. На активну папіломавірусну інфекцію страждають приблизно 10%, у 4% пацієнток виявляють цитологічні відхилення у цервікальних мазках. Найбільша частота папіломавірусного інфікування припадає на вікову групу жінок до 25 років, більшість з яких ще не реалізували свою репродуктивну функцію. Інфікування папіломавірусом відбувається, як правило, при першому статевому контакті, при цьому до груп ризику відносять жінок з раннім початком статевого життя; з частою зміною статевих партнерів; пацієнток, які раніше отримували лікування з приводу патології шийки матки або інфекцій, що передаються статевим шляхом [2, 3]. На даний час ідентифіковано понад 130 різних типів ВПЛ, з них більше 30 можуть спричинювати різні ураження статевих органів, при цьому у 95–100% випадків преінвазивних та інвазивних форм РШМ виділяють ВПЛ 16, 18, 45, 56-го типів, які відносять до групи «високого» онкологічного ризику.

У жінок з ЦІН найбільш часто діагностують бактеріальний вагіноз, кандидозна, мікоплазмову та хламідійну інфекції [9, 6, 12]. Бактерії продукують нітрозаміни, які за наявності папіломавірусної інфекції здатні виступати у ролі кофакторів розвитку неопластичної трансформації епітелію шийки матки. Оскільки розвиток РШМ не є стрімким процесом і, за даними низки авторів, перехід легкої дисплазії в рак *in situ* в середньому триває 3–8 років, близько 10–15 років проходить до розвитку мікроінвазивного раку і ще стільки ж – до переходу в поширену форму [1, 15], реальною профілактикою РШМ є своєчасне виявлення, лікування та профілактика фонових і передракових захворювань шийки матки.

За оцінками експертів, 50–80% жінок протягом свого життя можуть повторно заражатися ВПЛ, однак більшість (понад 80%) випадків папіломавірусного інфікування короткочасні, перебігають безсимптомно і можуть виліковуватися спонтанно [5, 9]. Мішенню для впливу онкогенних типів ВПЛ є зона трансформації шийки матки, де і розвиваються передракові зміни шийки матки [2, 8, 12]. Вважається, що два високоонкогенних штами – 16-й і 18-й – відповідають більше ніж за 70% випадків захворювання на РШМ [8]. Високий рівень виявлення ВПЛ (до 99,2%) у біоптатах шийки матки у жінок з раком і з дисплазією шийки матки свідчить про необхідність і важливість проведення профілактики дисплазій і РШМ шляхом впливу на ВПЛ як головний етіологічний фактор даної патології [12].

Дані літератури щодо впливу гормональної контрацепції на частоту виникнення ЦІН і РШМ суперечливі. Ще у 1992 році експерти ВООЗ дійшли висновку, що тривале застосування (протягом 5 і більше років) комбінованих оральних контрацептивів (КОК) призводить до незначного збільшення ризику РШМ [11, 14]. У подальшому низка досліджень підтвердила, що ризик розвитку аденокарциноми шийки матки при застосуванні КОК підвищується майже в два рази [10]. До сьогодні залишається нез'ясованим, чи пов'язане це з ізолюваним впливом КОК або є наслідком впливу комплексу факторів, серед яких найбільш вагомими є ранній початок статевого життя і часта зміна партнерів [15, 16]. Однак не виключено, що це може бути зумовлено більш ретельним і регулярним обстеженням або відсутністю застосування бар'єрних методів контрацепції користувачами КОК. Низка дослідників не виключають можливості коканцерогенного ефекту поєднаної дії естрогенного компонента КОК, тютюнового диму [15] та ВПЛ [7] на епітелій шийки матки. У той самий час, у деяких інших роботах не встановлено кореляції між застосуванням КОК і виникненням ЦІН і РШМ [7, 13]. Незважаючи на суперечливість повідомлень, жінок, які тривалий час використовують КОК, доцільно віднести до групи ризику з розвитку РШМ, що і визначило мету нашого дослідження.

Мета роботи: вивчити поширеність фонові та передракової патології шийки матки та папіломавірусного інфікування у користувачів КОК та оцінити ефективність застосування комбінованого противірусного препарату, який є рідким спиртовим екстрактом диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L.), у лікуванні патології шийки матки при інфікуванні ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети і завдань дослідження було обстежено 135 пацієнток, які є користувачами КОК протягом 1–3 років.

При вивченні анамнезу особливу увагу звертали на вік початку статевого життя, кількість статевих партнерів, застосування КОК, наявність патології шийки матки в анамнезі, кількість та перебіг пологів. Проводили оцінювання клінічної симптоматики; огляд зовнішніх статевих органів, піхви та шийки матки в дзеркалах; просту та розширену кольпоскопію кольпоскопом МК-200 (фірми SCANNER UKRAINE) з використанням проби з оцтовою кислотою та проби Шіллера; цитологічне дослідження мазків з шийки матки за методом Папаніколау; рН-метрію та бактеріоскопічне дослідження виділень зі статевих шляхів; обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом (*C.trachomatis*, *Candida spp.*, *M.genitalium*, HSV-II) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виявлення та типування ВПЛ 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів використовували тест-систему «Ампли Сенс ВПЧ».

Пацієнткам з виявленою патологією шийки матки і папіломавірусним інфікуванням призначали терапію протезфлазидом, комбінованим протівірусним препаратом, який є рідким спиртовим екстрактом диких злакових рослин (*Deschampsia caespitosa L.*, *Calamagrostis epigeios L.*). Основні діючі речовини протезфлазиду – флавоноїди, що подібні до кверцетину, від якого відрізняються ступенем глікозилювання, місцем приєднання вуглеводних залишків, конфігурацією глікозидних зв'язків. Протезфлазид має високу антивірусну активність, виявляє імунокоригувальний ефект, апоптозомодулювальну дію та антиоксидантну активність. Прямая протівірусна дія протезфлазиду реалізується через інгібіцію вірус-специфічних ферментів тимідинкінази та ДНК-полімерази у інфікованих вірусом клітинах, що сприяє зниженню або повному блокуванню реплікації вірусів [4]. Імунокоригувальний ефект протезфлазиду ґрунтується на збільшенні продукції ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції. Особливо важливо, що за умови довгострокового щоденного вживання препарату не виникає рефрактерності імунної системи (не спостерігається пригнічення активності альфа- та гамма-інтерферонів). Разом з тим, він виявляє апоптозомодулювальну дію, завдяки чому прискорюється апоптоз вірус-інфікованих клітин та їхня елімінація з організму при паралельній активізації репаративно-регенеративних процесів. Препарат проявляє антиоксидантну активність, оскільки запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів і тим самим інгібує перебіг вільнорадикальних процесів. За даними літератури [4], комбінований протівірусний препарат не має кумулятивних властивостей, не виявляє алергічних, канцерогенних, ембріотоксичних і тератогенних ефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених пацієнток коливався від 21 до 40 років, при цьому найбільшу частку обстежених склали жінки від 21 до 29 років (61,5%). Реалізували свою репродуктивну функцію 92 (68,1%) жінки, які мали в анамнезі одні-двоє пологів. Натомість серед жінок, які не народжували (43 – 31,9%), відзначали поширеність штучного переривання вагітності (19 – 44,2%).

Аналіз використання методів контрацепції обстеженими жінками показав, що 22 (16,2%) раніше використовували внутрішньом'язову контрацепцію (ВМК), однак у зв'язку з наявністю больового синдрому, порушень менструального циклу почали використовувати КОК. Тільки 11 (8,2%) пацієнток періодично використовували бар'єрні

методи контрацепції, хоча про наявність протягом періоду застосування КОК більше одного статевого партнера зазначили 35 (25,9%) жінок.

Слід зауважити, що фонові та передракові захворювання шийки матки не мають чіткої клінічної симптоматики. Основними скаргами пацієнток були печіння, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, помірні виділення з піхви, у частини – поява неприємного «амінного» запаху виділень. Не виявляли жодних скарг 48 (53,9%) обстежених жінок з наявною патологією шийки матки.

Під час вивчення структури патології шийки матки, яка була виявлена у 89 (65,9%) пацієнток, було встановлено, що частіше за все виявляли ектопію циліндричного епітелію (55 – 61,8%), лейкоплакію – у 7 (7,9%), ектропіон діагностовано у 9 (10,1%) жінок, на особливу увагу заслуговував той факт, що у переважній більшості жінок дана патологія виникала на тлі цервіциту (42 – 47,2%), ЦІН I/II було виявлено у 18 (13,3% зі всіх обстежених і 20,2% з патологією шийки матки) пацієнток. У 46 (34,1%) пацієнток при проведенні обстеження візуальних, кольпоскопових і цитологічних змін шийки матки виявлено не було.

У 29 (21,5%) пацієнток, споживачів КОК, відзначали клінічні прояви вагінального кандидозу, підтверджені лабораторно, у 34 (25,2%) – діагностовано бактеріальний вагіноз, у 21 (15,6%) пацієнтки верифіковано хламідійне інфікування, а у 27 (20,0%) – безсимптомне виділення вірусу простого герпесу II типу з каналу шийки матки. При цьому змішане генітальне інфікування (одночасне виділення хламідій, грибів роду Кандида і вірусу простого герпесу) мало місце у 19 (14,1%) випадках. Ще одним цікавим фактом були зміни рН піхви (в середньому до $5,6 \pm 0,3$) у значної частини обстежених жінок (105 – 77,8%) навіть за відсутності скарг і патології шийки матки.

Папіломавірусне інфікування діагностовано у 83 (61,5%) пацієнток. Загалом ВПЛ різних типів були виявлені у 121 випадку, що пояснюється виділенням у частини пацієнток одночасно декількох типів вірусів.

Частота інфікування ВПЛ у 46 жінок без патології шийки матки склала 13 (28,3%) випадків, при цьому у двох пацієнток одночасно виявлено 2, а у однієї – 3 типи ВПЛ. Водночас слід зазначити, що високоонкогенні типи ВПЛ (16,18, 45, 56) у пацієнток без патології шийки матки були ідентифіковані тільки у 3 (6,5%) випадках (табл. 1).

Натомість у 71 жінки з фоновими захворюваннями шийки матки частота інфікування ВПЛ склала 46 (66,2%) випадків і було виділено 58 типів ВПЛ, (одночасне виділення 2 типів ВПЛ мало місце у 6 пацієнток), при цьому 16, 18, 45-й і 56-й типи ВПЛ верифіковані у 22 (47,8%) інфікованих папіломавірусом пацієнток ($p < 0,01$ порівняно з пацієнтками без патології шийки матки) (див. табл. 1).

Частота інфікування ВПЛ у пацієнток із ЦІН I/II склала 100%, і у всіх випадках виявлялось більше одного типу ВПЛ. Групу особливого ризику склали 12 (66,7%) жінок, у яких було виявлено інфікування високоонкогенними типами ВПЛ (16, 18, 45, 56), при цьому серед них у 6 (50%) випадках було виявлено одночасне інфікування двома високоонкогенними типами ВПЛ ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Водночас привертав увагу той факт, що з 34 жінок з верифікованим за системою Amsel бактеральним вагінозом ВПЛ виявився у 22 (64,7%) випадках.

Отримані результати стали підставою для проведення лікування з використанням протезфлазиду всім пацієнткам з папіломавірусним інфікуванням. Основний курс лікування проводили таким чином: по 7 крапель 2 рази на день

Генотипи ВПЛ у пацієток з діагностованим папіломавірусним інфікуванням

| Типи ВПЛ | Стан шийки матки у обстежених жінок | | | | | |
|-----------|-------------------------------------|------------|----------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| | Відсутність патології (n=46) | | Фонові захворювання (n=71) | | ЦІН I/II (n=18) | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % |
| 16 | 2 | 4,4 | 10 | 14,1 | 5 | 27,8 * |
| 18 | - | - | 4 | 5,6 | 1 | 5,6 |
| 31 | 3 | 6,5 | 3 | 4,2 | 4 | 22,2* |
| 33 | 2 | 4,4 | 5 | 7,0 | - | - |
| 35 | - | - | 4 | 5,6 | 2 | 11,1* |
| 39 | 4 | 2,2 | 6 | 8,5 | 6 | 33,3* |
| 45 | 1 | 2,2 | 1 | 1,4 | 4 | 22,2* |
| 51 | 3 | 6,5 | 6 | 8,5 | 6 | 33,3* |
| 52 | 2 | 4,4 | 4 | 5,6 | 4 | 22,2* |
| 56 | - | - | 7 | 9,9 | 6 | 33,3* |
| 58 | - | - | 4 | 5,6 | 3 | 16,7* |
| 59 | 3 | 6,5 | 4 | 5,6 | 2 | 11,1* |

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з пацієтками з фоновими захворюваннями шийки матки.

протягом 3 днів; по 10 крапель 2 рази на день протягом наступних 3 днів; в подальшому – по 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс без перерви. Паралельно пацієтки після інструктажу самостійно застосовували вагінальні тампони протягом 14 днів з тривалістю експозиції 30 хв двічі на день, для чого 3,0 мл препарату розводили у 20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Загальна тривалість основного курсу лікування складала 3 міс.

Пацієткам з інфікуванням високоонкогенними типами ВПЛ було запропоновано припинити використання гормональної контрацепції, а всім іншим – додаткове використання бар'єрних методів (презерватив) контрацепції в процесі лікування. Підтримувальну терапію після основного курсу лікування протягом 3 міс по 10 крапель 2 рази на день призначали пацієткам із ЦІН I/II, незалежно від наявності або відсутності елімінації вірусу і всім пацієткам з відсутністю елімінації ВПЛ.

За наявності змішаного генітального інфікування, що мало місце у 55 (66,2%) пацієток з папіломавірусною інфекцією, призначали антибіотики (азитроміцин) та протигрибкові препарати системно у офіційному дозуванні в процесі основного курсу лікування протектидом. Водночас жінкам з хламідійним інфікуванням і без-

симптомним виділенням вірусу простого герпесу було рекомендовано проведення обстеження і лікування статевих партнерів.

Обстеження після зазначеного курсу лікування, яке проводили через 3 і 6 міс від початку лікування, засвідчило, що клініко-лабораторна ефективність залежить не тільки від масивності інфікування ВПЛ (один або більше типів ВПЛ у однієї пацієтки), але й від тривалості застосування КОК та наявності супутніх генітальних інфекцій.

Через 3 міс від початку лікування ВПЛ різних типів не були виявлені у 65 (78,3%) пацієток з інфікуванням ВПЛ (див. табл. 2), при цьому переважну більшість з них склали жінки з тривалістю використання КОК менше 2 років, а загальна ефективність основного курсу лікування у 103 жінок з виявленим змішаним генітальним інфікуванням складала 82,5% (див. табл. 2).

У процесі підтримувального курсу протектидомом залежно від наявної патології шийки матки проводили комплексну терапію з виконанням за показаннями діатермоексцизії, криодеструкції шийки матки.

У 11 (10,7%) жінок зі змішаним генітальним інфікуванням і відсутністю елімінації ВПЛ на тлі підтримувальної терапії було призначено повторний курс антибіотиків

Таблиця 2

Наслідки лікування 3-місячного курсу лікування Протектидомом пацієток з генітальними інфекціями і інфікуванням ВПЛ

| Тип інфікування | Частота виявлення інфікування | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|------|-----------------|------|
| | До лікування | | Після лікування | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| ВПЛ-інфікування | 28 | 27,2 | 7 | 6,8 |
| ВПЛ і змішане генітальне інфікування | 55 | 53,4 | 11 | 10,7 |
| Бактеріальний вагіноз | 12 | 11,7 | - | - |
| Урогенітальний хламідіоз | 2 | 1,9 | - | - |
| Вагінальний кандидоз | 6 | 5,8 | - | - |
| Усього | 103 | 100 | 18 | 17,5 |

ПРОТЕФЛАЗІД®

- Препарат прямої противірусної дії широкого спектру
- Нормалізує синтез ендогенних α - і γ -інтерферонів без розвитку рефрактерності імунної системи
- Не чинить токсичної, мутагенної, тератогенної та канцерогенної дії
- Клінічний досвід застосування препарату у II та III триместрах вагітності і в період годування груддю негативного впливу не виявив



www.proteflazid.com.ua

Протефлазид®

Склад:

Діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Шучки дернистої (Herba Calamagrostis erigerols L.) та трави Віійника наземного (Herba Deschampsia caespitosa L.), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту; Допоміжні речовини: етанол 96 %.

Код АТС J05A X. Противірусні засоби прямої дії.

Показання.

Препарат показаний:

- для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);
- для лікування оперізувального герпесу (*Herpes zoster*);

- для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр) – гострої та хронічної активної форми;
- для лікування інфекцій, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);
- у комплексному лікуванні гепатитів В та С;
- для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;
- для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;
- у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Противоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Побічні реакції.

Застосування препарату, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлуноково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при на-

явності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом. Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. Ці явища зникали після корекції дози та режиму прийому препарату. При лікуванні вірусних гепатитів у 10-15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубину). У пацієнтів з хронічним гастроудоденітом можливе загострення гастроудоденіту, виникнення гастрозофагального рефлюксу (рефлюкс-езофагіт). Інші може виникнути головний біль, загальна слабкість. При місцевому застосуванні Протефлазиду можлива поява відчуття печіння, свербіжу; сухості шкіри, які зникають після зменшення концентрації препарату.

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей. Відпускається за рецептом. Р.Л. №УА/4220/01/01 від 01.03.2011 № 113. Розробник – ТОВ «НВК «Екофарм».

Силу природи – на благо народу



і протикандидозних препаратів. 7 пацієнок з папіломавірусним інфікуванням від подальшого лікування відмовились, на повторне обстеження не з'явилися і були виключені з процесу остаточного оцінювання ефективності лікування. Після 6 міс застосування протекфлазиду повна елімінація ВПЛ з шийки матки була встановлена у 73 (87,95%) випадках, що свідчить про високу ефективність застосування протекфлазиду при папіломавірусному інфікуванні.

ВИСНОВКИ

На основі проведених досліджень встановлено, що у користувачів КОК має місце значна частота фонові патології шийки матки, хламідійної інфекції та інфікування вірусом простого герпесу II типу.

У жінок, що застосовують КОК, відзначається високий рівень ВПЛ-інфікування (61,5%), при цьому у жінок без патології шийки матки інфікованість ВПЛ складає 28,3%, а у пацієнок з фоновими захворюваннями шийки матки вона зростає до 66,2%, при цьому високоонкогенні типи ВПЛ виявляють у 47,8% випадків. У пацієнок із ЦІН I/II одночасно виявляють більше 2 типів ВПЛ з переважанням високоонкогенних типів ВПЛ (66,7%).

Отримані дані свідчать про необхідність більш ретельного обстеження жінок – користувачів КОК – для виявлення, лікування та профілактики передракових захворювань і РШМ. Протекфлазид є ефективним у лікуванні ВПЛ-інфікування і змішаних генітальних інфекцій і дієвим засобом профілактики онкологічної патології генітального тракту.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Голук Наталия Ярославовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 516-69-89. E-mail: rozhuk.n@yandex.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука. – 2000. – 199 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – С. 195–229.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. / Под редакцией проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс. 2000. – 423 с.
4. Клиническое применение «Протекфлазида» при герпесвирусных инфекциях. – К., 2004. – 59 с.
5. Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпрессинформ, 2008. – 383 с.
6. Baeten J.M. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted diseases acquisition: results from a perspective study / J.M. Baeten, P.M. Nyange // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 380–385.
7. Combined oral contraceptives and cervical cancer / Moodley J. // *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004, 16: 27–29.
8. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer / Doorbar J. // *Clin Sci (Lond)* 2006; 110 (5): 525–541.
9. International Collaboration of Epidemiological Studies of cervical cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007, 370: 1609–21.
10. Madeleine M.M. Human papillomavirus and longterm oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix / Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M. // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2001. – Vol. 10, N 3. – P. 171–177.
11. Mortality associated with oral contraceptives use: 25 year follow up of cohort of 46000 / Beral V., Hermon C., Kay C. et al. // *Brit. Med. J.* – 1999. – V. 318. – P. 96–101.
12. Risk Factors for Cervical Cancer by Hystology / Brinton L.A., Herrero R., Reeves W.S. et al. // *Gynec. Oncol.* – 1993. – V. 51, No 3. – P. 301–306.
13. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception / Sasieni P. // *Lancet* 2007, 370: 1591–92.
14. Smith J.S. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review / J.S. Smith, A.B. de Gonzalez, V. Beral // *The Lancet.* – 2003. – V. 361. – P. 1159–1167.
15. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection / Kjellberg L. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2000. – N 82. – P. 1332–1338.
16. Syrjandnen K et al. Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections / Syrjandnen K. et al. // *Anticancer Res* 2006, 26: 4729–40.

Статья поступила в редакцию 11.06.2013