

Современные аспекты комбинированной терапии цервикальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией

О.А. Таран, О.В. Булавенко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является доказанной причиной предрака и рака шейки матки. Стандартные хирургические методы деструкции цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) не дают полного успеха, так как персистенция вируса в эпителии часто приводит к возникновению рецидивов заболевания. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения циклоферона и радиоволновой хирургии в комплексном лечении ВПЧ-инфекции у пациенток с ЦИН I и ЦИН II. В результате анализа данных исследований мы можем констатировать, что циклоферон является безопасным и необходимым компонентом лечения предраковой патологии шейки матки. Комбинированное использование циклоферона и радиоволновой эксцизии шейки матки при ЦИН, ассоциированной с ВПЧ, способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению вирусывыделения, ускорению репаративных процессов в зонах повреждения, позволяет сохранить архитектуру шейки матки и нормализует биоценоз влагалища.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальная неоплазия, радиоволновая эксцизия, циклоферон.

В последнее десятилетие среди приоритетных медико-социальных проблем отмечают папилломавирусную инфекцию (ПВИ) в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью, полиорганностью вызываемой патологии и высоким онкогенным потенциалом возбудителя [13].

Оценить распространенность ПВИ очень трудно, так как фиксируется лишь частота клинических проявлений, а не истинные масштабы инфицированности. Распространенность ПВИ в различных странах мира колеблется от 14,0% до 39,2% из 100 обследованных [9].

В мировом масштабе число инфицированных за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз и составило около 630 млн человек. До 82% женщин считаются инфицированными уже через два года после сексуального дебюта, при этом, даже имея одного полового партнера, около 20% женщин заражены. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) к 50 годам жизни папилломавирусом заражены как минимум 80% женщин. В Европе ПВИ выявляют у 60–80% сексуально активных молодых женщин в возрасте до 30 лет [14].

Цитологическим маркером ПВИ является обнаружение койлоцитов. Структура патологии, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), согласно данным литературы, в 28,2% представлена различными изменениями метапластического или плоского эпителия шейки матки при наличии единичных клеток с койлоцитозом, в 16,9% – цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) в сочетании с плоской кондиломой, в 27,4% –

ЦИН разной степени тяжести без койлоцитов, в 10,4% наблюдений – раком шейки матки. Всемирная организация здравоохранения сообщает, что ежегодно в мире ВПЧ вызывает до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от рака шейки матки [2, 7, 9].

Многообразие используемых методов лечения ЦИН каждый раз ставит перед гинекологом проблему оптимального выбора, основанного на данных клинических, кольпоскопических и морфологических исследований, с учетом возраста пациентки, состояния ее менструальной и генеративной функций, показаний и противопоказаний при назначении каждого метода, его эффективности и атравматичности. В связи с этим ранняя диагностика и правильно выбранное лечение ЦИН являются важным мероприятием, направленным на снижение онкологических процессов шейки матки [13].

Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, недостаточное содержание в рационе витаминов А и С, β-каротина, фолиевой кислоты, курение, злоупотребление алкоголем потенцируют повреждающее действие ВПЧ на клетку. Большое значение в развитии рака на фоне ПВИ имеют социальный статус и условия жизни, соответствие гормонального фона возрасту, гинекологический анамнез (факторы риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, травмы канала шейки матки, число беременностей и родов, аногенитальные контакты). В целом наличие перечисленных выше сопутствующих факторов увеличивает канцерогенность ВПЧ в три раза [1, 2].

Большое количество методов лечения ПВИ в целом способствует решению проблемы генитальной ПВИ, однако частота рецидивов после проведенной терапии остается высокой (30–70%), что обуславливает необходимость всестороннего изучения вопросов особенностей этиологии и патогенеза и поиска новых эффективных методов профилактики и терапии данного заболевания [1, 10].

Несмотря на достаточный арсенал диагностических и лечебных средств, в последние годы отмечается рост заболеваемости раком шейки матки среди женщин молодого возраста, что свидетельствует о низкой эффективности профилактики этого заболевания. Оптимизация лечения обусловлена необходимостью поиска альтернативы общепринятым методам: электро- и диатермокоагуляция, энергия квантового излучения (лазеры), использование низких температур (криотерапия), электрохирургическая эксцизия шейки матки, пластические операции, а также консервативные мероприятия. Необходимо учитывать и такие характеристики методов, как высокая травматизация шейки (при диатермокоагуляции), недостаточная глубина проникновения в тка-

ни, длительность процедуры, особенности послеоперационного периода и др. [2, 3].

Неспецифическая противовирусная и общеукрепляющая терапия (витамины В₆, С, Е), десенсибилизирующие средства, транквилизаторы, озонотерапия, адаптогены (настойка элеутерококка, китайского лимонника), синтетические иммуномодуляторы (пентоксил, метилурацил, ликопид, неовир, пановир, изопринозин, полиоксидоний и др.) часто назначают дополнительно. Такая терапия достаточно дорогостоящая и иногда малоэффективна, так как на сегодняшний день нет препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ, а назначение иммуностимулирующих препаратов требует знаний механизма их действия на иммунную систему. При этом необходимо основываться на факте, что наиболее часто применяемые препараты не являются специфическими, а их длительное и бесконтрольное применение не приводит к излечению от ВПЧ, а усугубляет иммуносупрессию [2, 8].

Таким образом, лечение ЦИН, ассоциированных с ВПЧ, остается довольно трудной задачей. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считают, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). Возможность реактивации инфекции диктует необходимость применения комбинированных методов лечения: деструкции ЦИН (химио-, криодеструкция, электрокоагуляция; лазерная эксцизия) и использование препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью (местно и системно). Выбор тактики лечения ВПЧ-ассоциированных ЦИН при многофакторных исходных данных должен опираться на четко детерминированные принципы, так как неадекватное лечение дает возможность рецидивированию процесса.

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, подавляют рост злокачественных клеток. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко продемонстрировано при целом ряде вирусных инфекций. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы синтеза ИФН (ИСИ) обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИСИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью; 2) активность индуцированного ИФН контролируется на разных стадиях проведения сигнала, что предупреждает проявление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН; 3) лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН; 4) однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН. Среди ИСИ нового поколения особого внимания заслуживает циклоферон (ЦФ), прошедший длительные и разнообразные клинические испытания [4, 11, 12].

Анализируя представленные данные литературы, можно утверждать, что в мире до настоящего времени нет четких рекомендаций в отношении выбора метода терапии ЦИН, его адекватности. Все методы лечения снижают риск возникновения рака шейки матки в дальнейшем, однако он остается высоким. Высокая частота рецидивов диктует необходимость поиска новых средств лечения ЦИН, воздействующих как на ВПЧ, так и на сам организм. Исходя из приведенного выше, оптимизация и научное обоснование тактики при планировании диагностических и лечебных мероприятий у пациенток с ЦИН на фоне ПВИ являются актуальной задачей,

решение которой позволит повысить эффективность профилактики рака шейки матки.

Цель исследования: оценить эффективность комплексной терапии циклофероном (внутримышечно+линимент) после локальной избирательной радиоволновой деструкции шейки матки аппаратом типа Сургитрон при ВПЧ-ассоциированных ЦИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач объектом исследования были выбраны 48 женщин с ЦИН I и ЦИН II, которым было проведено обследование и лечение в медицинском центре «Ремеди», г. Винница, за период – август 2013 – январь 2014 года.

Обследуемые были в возрасте от 23 до 38 лет (28,2±3,2) с клинически и морфологически подтвержденным диагнозом ЦИН I и II степени тяжести (ЦИН I и ЦИН II). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) было подтверждено наличие ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33-го типов в соскобах из канала шейки матки. Кольпоскопию проводили с увеличением в 8–20 раз. При проведении расширенной кольпоскопии оценивали состояние стыка между плоским и цилиндрическим эпителием, а также функциональные особенности эпителия слизистой оболочки шейки матки с применением раствора Люголя. При цитологическом исследовании у пациенток с ПВИ определяли специфический комплекс признаков: койлоцитарная атипия клеток, обусловленная цитопатическим действием ВПЧ, акантоз, пролиферация базальных клеток, метаплазия, наличие митозов. При гистологическом исследовании выявляли цитопатический эффект ВПЧ.

Согласно цели исследования больных разделили на 2 клинические группы: основная группа, в которую вошли 27 пациенток (ЦИН I, n=19, ЦИН II, n=8), у которых проводили эксцизию и радиоконюляцию шейки матки на фоне комплексного применения циклоферона (локально – линимент и системно – внутримышечные инъекции) и группу сравнения, состоящую из 21 пациентки (ЦИН I, n=12, ЦИН II, n=9), которым была выполнена только радиоволновой хирургический метод лечения.

В исследование не включали больных с воспалительными заболеваниями малого таза, подвергнутых ранее любому виду противовирусной терапии, манипуляциям на шейке матки за 3 мес до исследования, и пациенток, имеющих серьезные сопутствующие заболевания. Каждая пациентка проходила обследование и ее состояние оценивали в соответствии с тяжестью патологии. 36 пациенток (75,0%) имели в анамнезе роды. На анамнестические аборт указывала 41 обследуемая – 85,4%. Среди гинекологических заболеваний на первом месте по частоте встречаемости находятся хронические заболевания матки и придатков (хронический сальпингоофорит – 29 пациенток (60,4%)), бактериальный вагиноз – 37 больных (77,1%), вагиниты различной этиологии – 17 женщин (35,4%), миома матки – у 8 человек, задействованных в нашем проспективном исследовании (16,7%). Длительность наблюдения за патологией шейки матки (ЦИН) колебалась от 6 мес до 3–5 лет.

Из ранее проведенных методов лечения чаще всего встречаются мазевые аппликации, криодеструкция и диатермоэлектрокоагуляция шейки матки, лечение солковагином.

Хирургическое радиоволновое лечение проводили на 7–8-й день менструального цикла, что гарантировало профилактику эндометриоза шейки матки и создавало оптимальные условия для регенерации, учитывая естественный гормональный фон.

В составе комплексной терапии ВПЧ-инфекции на первом этапе, пациенткам основной группы, проводилось назначение циклоферона в инъекционной форме по 2 мл внутримышечно на 1, 2, 4-й день (№3).

Пациентки всех групп исследования до выполнения радиоволновой эксцизии шейки матки получали с целью предоперационной вагинальной санации свечи, содержащие хлоргексидин.

На втором этапе проводили радиохирургическое удаление патологически измененной слизистой оболочки шейки матки с использованием аппарата Сургитрон™ фирмы «Ellman International, inc.» (США), с выходной частотой тока 3,8 МГц, электродом в режимах «разрез и коагуляция» и «разрез».

На третьем этапе пациентки основной группы продолжали получать препараты циклоферона (на 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-е сутки внутримышечно), с момента отхождения струпа (9–12-й день после хирургического вмешательства), назначали циклоферон интравагинально, а в виде линимента по 5 мл в сутки 10 дней.

Эффективность лечения оценивалась через 1, 3, 6 мес после окончания комплексного лечения. Через 3 мес всем больным проводили расширенную кольпоскопию и цитологическое исследование. На время обследования и лечения пациенткам были рекомендованы барьерные методы контрацепции.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятому методу вариационной статистики. Значимость расхождения между сравниваемыми данными оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические данные и результаты кольпоскопии свидетельствовали о том, что у всех пациенток произошло заживление белым струпом. Последний полностью самостоятельно отделялся без боли и кровотечения к 9–12-м суткам у женщин в группах исследования. При этом лимфорея практически отсутствовала (слабовыраженная лишь у 1 пациентки). Температурная реакция, наличие болевого синдрома отсутствовали.

Эффективность проведенной терапии оценивали по следующим критериям:

1. Полный эффект – неизменный многослойный плоский эпителий на всем протяжении экзоцервикса, неизменная переходная зона, отсутствие рецидива, цилиндрическая форма и округлый внутренний зев. Полная эпителизация наблюдалась к 26 – 28-му дню в группе сравнения (16 пациенток (ЦИН I, n=11, ЦИН II, n=5) и к 19 – 22-му дню – в основной (25 больных (ЦИН I, n=19, ЦИН II, n=6)).

2. Неполный эффект – неизменный многослойный плоский эпителий на всем протяжении экзоцервикса, кроме участка слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием, величиной более 5 мм вокруг наружного зева, либо рецидив заболевания шейки матки через 12 мес и более, в основной группе у 2 обследованных с ЦИН II. В группе у 5 пациенток (ЦИН I, n=1, ЦИН II, n=4).

3. Отсутствие эффекта – рецидив заболевания шейки матки ранее 12 мес после проведенного лечения не отмечалось ни в одной из групп, которые были задействованы в нашем проспективном исследовании.

Таким образом, во всех случаях применения аппарата Сургитрон™ отмечалось отсутствие грубого струпа после коагуляции, радиокаутеризации, а также бескровность процедуры, малоболезненность, значительное сокращение времени операции и реабилитации.

Метод радиоволнового воздействия является эффективным, радикальным способом лечения, отличающимся от традиционного электрохирургического, который чреват множественными осложнениями, что связано с поражающим действием электрического тока на подлежащие

ткани, при котором рецидив заболеваний достигает 55% [3]. У радиохирургического метода отсутствует термический компонент, вызывающий повреждения. Это сокращает сроки заживления и предотвращает развитие термических воспалительных изменений в тканях. После операции образуется слизистая цервикальная пробка, имеющая защитные свойства.

Применение радиохирургического метода лечения позволяет сократить число госпитализируемых больных, расширяет спектр услуг, оказываемых женщинам в амбулаторных условиях, снижает уровень нетрудоспособности, уменьшает дискомфорт пациенток и делает весьма эффективным проведение ряда гинекологических вмешательств [2].

При проведении контрольной кольпоскопии в основной группе пациенток, которым была проведена комбинированная терапия (радиоволновая эксцизия-циклоферон), средний срок полной эпителизации составлял $26,2 \pm 2,2$ сут. По видимому, такой результат объяснялся не только особенностями репарации после радиоволнового воздействия (регенеративные процессы в зоне воздействия радионужа характеризуются незначительной лейкоцитарной инфильтрацией и преобладанием пролиферативной фазы, обеспечивает надежный гемостаз и сопровождается минимальной зоной бокового коагуляционного некроза), но и прямым противовирусным действием циклоферона, которое проявляется на этапе сборки вируса, приводя к формированию дефект-интерферирующих частиц (ДИ-частиц), которые препятствуют нормальной репликации вирусов, что ведет к подавлению их цитотоксического действия. При этом ДИ-частицы сохраняют ИФН-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [4, 6].

В группе сравнения у обследуемых после монотерапии радиоэксцизии шейки матки, при кольпоскопии срок полной эпителизации составлял $31,4 \pm 3,6$ сут.

Бактериоскопическое исследование, проведенное через 1 мес, выявило, что оперативное вмешательство, которое выполняли аппаратом Сургитрон™ фирмы «Ellman International, inc.» (США), с выходной частотой тока 3,8 МГц, не оказало патологическое влияние на биоценоз влагалища (отсутствие воспаления – у 100%, возможно, связано с обязательной санирующей предоперационной подготовкой и со стерилизующим эффектом излучаемых радиоволн). Стерилизующий эффект излучаемых радиоволн позволяет добиться положительного эффекта при стойких эндоцервицитах [2].

В настоящее время развитие радиохирургии, использующей режущие свойства радиоволн, может нивелировать недостатки электрохирургического метода, сохранив присущий ему радикализм в силу практической неограниченной глубины действия. Кроме того, преимуществами использования радиохирургического метода лечения ЦИН с ВПЧ-ассоциацией, аппаратом Сургитрон™, являлись безрубцовое заживление, минимальная операционная и послеоперационная боль за счет коагуляции нервных окончаний в ране, незначительная продолжительность процедуры. В приборах такого типа эффект разреза достигается без физического мануального давления, при помощи тепла, выделяемого при сопротивлении, оказываемом тканями проникновению высокочастотных радиоволн [3].

В результате проведенного исследования также было выявлено, что поражения ЦИН I и II были ассоциированы с ВПЧ 16, 18, 31-го и 33-го типов, которые принято считать канцерогенными [9]. Низкоонкогенные 6-й и 11-й типы ВПЧ при поражениях шейки матки составили лишь 18,75%.

Методом ПЦР лишь у 2 пациенток основной группы, после проведенного лечения, выявлялась ДНК ВПЧ. В группе сравнения при ПЦР-типировании рецидив ВПЧ-инфек-

ции был отмечен у 5 пациенток, при этом на фоне сохраняющейся эктопии цилиндрического эпителия в 2 случаях был выявлен ВПЧ 11-го типа. В ходе исследования побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препарата циклоферон отмечено не было.

Как было установлено в ряде исследований, локальная деструкция очагов при клиническом и субклиническом течении ВПЧ-инфекции (направленная на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя) позволяет излечить только участок эпителия, где произошла манифестация инфекции. В окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который может быть причиной рецидивов болезни. В ходе пятилетнего наблюдения за пациентками с инфекционным поражением шейки матки, которое обусловлено ВПЧ, была отмечена прогрессия латентной стадии ПВИ в клиническую или субклиническую форму в 21,4% случаев. Причем клиническая манифестация инфекции происходит у женщин с персистенцией ВПЧ на фоне дисбаланса показателей иммунитета. При введении циклоферона образуется эндогенный ИФН, который не обладает антигенностью и пирогенностью, активность индуцированного ИФН контролируется специальными регуляторными механизмами, что обеспечивает отсутствие побочных эффектов, свойственных препаратам рекомбинантных ИФН в результате их кумуляции, также циклоферон не индуцирует аутоиммунные процессы. Циклоферон повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, что способствует завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей; вызывает повышение уровня натуральных киллеров в периферической крови. Повышение уровня CD4+ и снижение CD8+ Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса была отмечена уже при однократном применении циклоферона. Помимо этого, применение циклоферона приводит к снижению уровня В-лимфоцитов в периферической крови и к повышению продукции высо-

коэффинных антител, что отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В-клетках; индуцирует синтез ИФН- α в В-клетках, макрофагах и нейтрофильных гранулоцитах. Указанные вторичные эффекты циклоферона могут частично быть объяснены за счет индукции синтеза разными клетками иммунной и других систем организма интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-1), ИФН- α , ИФН- γ , а также подавления синтеза ИЛ-8, ФНО- α . К другим иммунокорректирующим эффектам циклоферона можно отнести экспериментально обнаруженный радиозащитный и противовоспалительный эффекты, стимуляцию репарации (что приведено и в нашем исследовании). Циклоферон как индуктор ИФН обладает бифункциональным эффектом – он способен подавлять репродукцию ВПЧ, и вместе с тем обладает выраженным иммунокорректирующим эффектом, нормализуя нарушения системы иммунитета (вторичные иммунодефициты), столь характерные для вирусных инфекций [5, 6, 11, 12].

Таким образом, комбинированное использование циклоферона и радиоволновой эксцизии шейки матки при ЦИН, ассоциированной с ВПЧ, способствует удлинению межрецидивного периода, прекращению вирусывыделения, ускорению репаративных процессов в зонах повреждения, позволяет сохранить архитектуру шейки матки и нормализует биоценоз влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное использование циклоферона (локальная и системная терапия) и радиоволновой эксцизии шейки матки при ЦИН, ассоциированной с ВПЧ, характеризуется высокой эффективностью (минимальное повреждение тканей, укорочение сроков полной эпителизации, нормализует микробиоценоз влагалища, ускоряет процессы заживления, предотвращает рецидив заболевания).
2. Использование препарата циклоферон может быть рекомендовано в составе комплексного лечения женщин с ВПЧ-инфекцией.

Сучасні аспекти комбінованої терапії цервікальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією

О.А. Таран, О.В. Булавенко

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є доведеною причиною передраку і раку шийки матки. Стандартні хірургічні методи деструкції цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) не дають повного успіху, оскільки персистенція вірусу в епітелії часто призводить до виникнення рецидивів захворювання. Метою нашого дослідження було оцінювання ефективності та безпеки застосування циклоферону і радіохвильової хірургії в комплексному лікуванні ВПЛ-інфікованих пацієнток з ЦІН I та ЦІН II. У результаті аналізу даних досліджень ми змогли констатувати, що циклоферон є безпечним і необхідним компонентом лікування передракової патології шийки матки. Комбіноване використання циклоферону і радіохвильової эксцизії шийки матки у разі ЦІН, асоційованої з ВПЛ, сприяє подовженню міжрецидивного періоду, припинення вірусывиділення, прискоренню репаративних процесів у зонах пошкодження, дозволяє зберегти архітектоніку шийки матки і нормалізує биоценоз піхви.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, цервікальна неоплазія, радіохвильова эксцизія, циклоферон.

The modern aspects of combination therapy of cervical neoplasia associated with HPV infection

O. Taran, O. Bulavenko

Human papillomavirus (HPV) have been identified in the most cases of cervical precancerous disease and cervical carcinomas. Several factors may be associated with higher rates of surgical treatment failure, including highgrade CIN, large lesion size, satellite HPV-related lesions, involved margin, persistent of HPV infection. The purpose of our study was to evaluate the effect and toxicity of the antiviral therapy of cycloferon in the complex treatment of HPV-positive women affected CIN I and CIN II after radio-wave excision. According to analysis of our investigation we can conclude that cycloferon is safe and necessary component of the treatment of precancerous cervical pathology. Surgery with the antiviral therapy of cycloferon promotes elongation interrecurrent period, cessation of viral shedding, accelerates reparative processes in the areas of damage, saves of the architecture of the cervix and vaginal biocenosis normalizes.

Key words: HPV infection, cervical neoplasia, radio-wave excision, cycloferon.

Сведения об авторах

Таран Оксана Анатольевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (097) 538-12-06. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Булавенко Ольга Васильевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 623-16-71. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

ЦИКЛОФЕРОН®

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА
С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ:

- ПРОТИВОВИРУСНОЕ
- ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ



ЛИНИЯ

0 800 500 1320

будни 9:00-18:00

www.zdravo.in.ua

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

Регистрационное свидетельство № UA/7671/02/01 от 29.03.2013, № UA/7671/01/01 от 01.03.2013, № UA/7671/03/01 от 21.09.2009

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Г.А. Вакуленко, Е.П. Манжура, И.Б. Щепотин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 202–206.
2. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 123–128.
3. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. – М.: Бином, 2011. – 320 с.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – 356 с.
5. Линимет циклоферона в практической медицине. Методические рекомендации / Под ред. проф. В.А. Исакова. – СПб., 2003. – 40 с.
6. Логинова Н.С. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонов статуса и тиолдисульфидного соотношения у больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом / Н.С. Логинова, В.В. Логинов // Terra Medica. – 2004. – № 3. – С. 3–5.
7. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки / Н.Л. Овсянкина, Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян [и др.] // Журнал акушерских и женских болезней. – 2006. – Т. LV. – Выпуск 3. – С. 17–19.
8. Потапов В.О., Шпонька О.В. Досвід медикаментозного лікування високоонкогенної ВПЛ-інфекції шийки матки / В.О. Потапов, О.В. Шпонька // Здоровье женщины. – 2010. – Т. 53, № 7. – С. 198–200.
9. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. – СПб.: Диалект. – 2008. – 83 с.
10. Эктопия шейки матки и папилломавирусная инфекция / Н.Л. Овсянкина, Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян, А.Л. Чернякова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 76–79.
11. Циклоферон в клинической онкологии (реферативный сборник). – СПб., 2009. – 52 с.
12. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В.А. Исакова. – СПб., 2002. – 45 с.
13. Obstetric outcomes after conservative treatment for intra-epithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature / Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P. [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 489–498.
14. Tyring S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response / S.K. Tyring // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 43. – P. 218–226.

Статья поступила в редакцию 05.03.2014