

Пути снижения диагностической и лечебной агрессии у пациенток с ВПЧ-инфекцией в репродуктивном возрасте

Н.Н. Волошина¹, Э.Д. Званцева²

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования

²Запорожский областной клинический онкологический диспансер

Проблема ранней диагностики и профилактики рака шейки матки весьма актуальна в Украине. Ведущим этиологическим фактором в генезе неоплазий шейки матки и ряда других органов является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ передается половым путем и обладает высокой контагиозностью. Профилактика рака заключается в эффективном скрининге, раннем выявлении и лечении патологических изменений шейки матки. Агрессивное лечение заболеваний, вызванных ВПЧ, сменилось тактикой дифференцированного подхода с учетом возраста женщины и ее репродуктивных планов.

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости сочетанного применения Протефлазид[®] системно в форме капель и местно в форме суппозитория на протяжении 3 мес у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ); определение на основании полученных результатов необходимости проведения дальнейших деструктивного лечения.

Материалы и методы. За период с июля 2016 г. по сентябрь 2017 г. нами было обследовано и пролечено 86 женщин с морфологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией.

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что через 6 мес после лечения Протефлазид[®] системно и местно на протяжении 3 мес регресс ЦИН отмечен у 93% пациенток. Во всех случаях зафиксировано снижение вирусной нагрузки более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 6 мес после лечения у 84% пациенток, а через 9 мес – у 88%, наблюдалась полная элиминация ВПЧ либо снижение вирусной нагрузки до клинически незначимых значений – менее 3 Lg.

Заключение. Препарат Протефлазид[®] суппозитории и капли способствует элиминации вируса папилломы человека и других возбудителей вирусно-бактериальных инфекций, а также уменьшает риск возникновения цервикальных неоплазий.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, цервикальные неоплазии, папилломавирусная инфекция, вирусно-бактериальные инфекции, Протефлазид[®].

Рак шейки матки (РШМ) является одной из важных проблем современной онкогинекологии. Ежегодно в нашей стране регистрируют около 5 тыс. первичных больных РШМ. С 1990 г. определяется тенденция к росту заболеваемости и смертности от РШМ. С 1997 по 2015 г., по данным канцер-реестра Украины, отмечено увеличение заболеваемости РШМ в молодом возрасте: 21–25 лет – с 1,7 до 2,9 случая на 100 тыс. женского населения, 30–34 года – с 14,6 до 18,5 случая на 100 тыс. женского населения. Медиана возраст

та больных РШМ in situ снизилась с 40 до 30 лет, она на 10–15 лет ниже аналогичного показателя у больных с инвазивным РШМ [21, 30].

Проблема ранней диагностики и лечения РШМ остается актуальной в Украине, поскольку почти у 25% больных РШМ диагностируют в запущенных стадиях. Стабильно высоким остается показатель летальности до года, который является интегрированным показателем качества диагностики и лечения РШМ и составляет до 20%. Доказано, что ведущим этиологическим фактором в генезе неоплазий шейки матки и ряда других органов является вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ передается половым путем и обладает высокой контагиозностью [5, 30, 33].

За последние десятилетия произошли значительные изменения в вопросах диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых вирусами папилломы, в том числе и РШМ [3, 17, 26, 33].

На основании накопленного опыта агрессивное лечение заболеваний, вызванных ВПЧ, сменилось тактикой дифференцированного подхода с учетом возраста женщины, ее репродуктивных планов, а также возможностей клиники провести адекватное обследование и динамическое наблюдение за пациенткой.

Вирусы папилломы обладают тропностью к клеткам эпителия кожи и слизистых оболочек. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, было выявлено и описано более 150 типов ВПЧ. Эти типы вирусов классифицируются на группы высокого и низкого риска в соответствии с их потенциалом индуцировать рак [2, 5, 21, 33]. Международное агентство по изучению рака (IARC) в настоящее время определяет двенадцать типов ВПЧ высокого риска, которые ассоциируются со злокачественными опухолями человека (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й), и дополнительные типы, в отношении которых данные об их канцерогенности ограничены (типы 68-й и 73-й) [4, 17, 33]. Хотя заражение онкогенным типом ВПЧ высокого риска является причиной практически всех случаев РШМ, эти инфекции не всегда вызывают рак. Большинство женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска, не заболевают раком, потому что папилломавирусная инфекция (ПВИ) кратковременно. В среднем промежутки времени между инфицированием ВПЧ и появлением сероконверсии составляет приблизительно 8–12 мес. Большинство ВПЧ-инфекций (70–90%) бессимптомны и купируются спонтанно в течение 1–2 лет. В некоторых случаях стойкая или рецидивирующая ПВИ, обусловленная типами высокого онкогенного риска, может прогрессировать: постепенно развиваются предопухольные изменения, вплоть до инвазивной карциномы в месте поражения. Хроническая ВПЧ-инфекция развивается у 5–10% инфицированных женщин и определяется наличием типоспецифической ДНК ВПЧ при

исследовании повторных клинических биологических проб в течение 6–18 мес. Длительно протекающая ПВИ при поражении плоского эпителия шейки матки классифицируется гистопатологически как цервикальная интраэпителиальная неоплазия – ЦИН (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN).

Течение ПВИ во многом зависит от состояния иммунитета. Учитывая эпителиотропность ВПЧ, особое значение имеют факторы местного иммунитета. Местный иммунитет обеспечивает защиту слизистых оболочек и кожи организма человека от повреждающего действия вирусов, бактерий, токсинов, аллергенов, паразитов, простейших и других вредоносных факторов. Слизистые оболочки отличаются развита лимфоидной тканью и высокой насыщенностью иммунокомпетентными клетками. Эпителиальные клетки слизистых оболочек представляют собой не только физический барьер против патогенов и возбудителей инфекций, но и секретируют широкий спектр защитных факторов, например, лизоцим, лактоферрин, пероксидазу, компоненты комплемента, а также цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют иммунные клетки [6, 8, 11, 15, 16].

Основным видом иммуноглобулинов (Ig), участвующим в местном иммунитете, особенно в поддержании нормальной микрофлоры, является секреторный IgA (sIgA). Связываясь с микроорганизмами, он задерживает их присоединение к поверхности клеток и вместе с неспецифическими факторами иммунитета обеспечивает защиту слизистых оболочек от микроорганизмов и вирусов [13, 16, 24]. Лизоцим синтезируется нейтрофильными гранулоцитами, определяется в вагинальной жидкости и, в большей концентрации, в слизистой пробке шейки матки. Помимо антибактериального эффекта, отмечена способность лизоцима блокировать внедрение вирусов в клетку и их дальнейшую репликацию [1, 6, 8, 15]. Снижение уровня факторов местной защиты – важный элемент патогенеза ВПЧ-инфекций, способствующий прогрессированию заболевания.

В настоящее время выделены факторы риска более агрессивного течения ПВИ. Они включают:

- тип ВПЧ и степень его онкогенности;
- иммунный статус пациентки;
- сопутствующие другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), такие, как вирус простого герпеса (ВПГ), хламидиоз, трихомониаз и гонорея.

В группу риска по РШМ попадают женщины, имеющие большое число половых партнеров, ранние роды (до 18 лет), а также большое число родов и аборт, курящие, злоупотребляющие алкоголем [21, 29, 33].

Длительность течения ВПЧ-инфекции с прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет до 10 лет и более. Таким образом, пациент и врач имеют достаточно времени для диагностики, лечения и предупреждения прогрессирования процесса неоплазии [1, 2, 5, 21, 32].

Наличие ПВИ и ЦИН могут диагностировать с использованием: ряда тестов – ПАП-теста (цитологическое исследование), ВПЧ-тестирования (выявление ДНК ВПЧ); кольпоскопии; биопсии с последующим гистологическим исследованием; иммуногистохимическим исследованием; определения биомаркеров.

Информативность каждого из этих методов зависит от ряда субъективных факторов. К сожалению, ни один из методов не может гарантировать 100% выявления заболевания.

Информативность ПАП-теста во многом зависит от подготовки пациентки к исследованию, качества забора цитологического материала гинекологом или подготовленной медицинской сестрой, правильной фиксации, метода окраски, а также грамотной интерпретации цитологом клеточных изменений. В настоящее время цитологическое исследование в большинстве стран мира остается основным методом скрининга РШМ [3, 9, 21, 35].

Использование современной терминологической классификации Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988 г., США), которая изменялась и дополнялась в 2001, 2006, 2014 годах, позволяет характеризовать цитологические изменения, связанные с ПВИ [9, 35].

В TBS представлена двухуровневая система оценки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени (LSIL и HSIL), которые отражают биологию изменений, происходящих при инфицировании ВПЧ. Продуктивная (эписомальная) стадия ПВИ соответствует LSIL, а интегрированная – HSIL [21, 35].

В современных условиях в большинстве стран, использующих цитологический скрининг, рекомендуют давать цитологические заключения по системе Бетесда (2014), в которой для оценки плоского эпителия шейки матки выделяют следующие категории изменений:

- NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности;
- LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности;
- HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности;
- ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения;
- ASC-H (Atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипичные клетки плоского эпителия, что не позволяет исключить HSIL;
- CIS (Carcinoma in situ) – цервикальная карцинома in situ;
- SCC (Squamous cell carcinoma) – инвазивная плоскоклеточная карцинома.

Выдача заключения цитологического исследования по системе TBS стандартизирует формат цитологических заключений во всем мире, дает возможность для обмена опытом по тактике ведения разных типов патологии. Выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия повышает диагностическую чувствительность цитологического скрининга [21, 27, 35].

Для гистологического исследования используют классификацию ВОЗ и CIN-system (1997 г.). Информативность биопсии зависит от качества и размера образца, а также от количества взятых на исследование фрагментов. При неправильном заборе материала для исследования (на глубине менее 6 мм или из участков с поражением более низкой степени тяжести) тяжелые поражения могут быть не верифицированы. В таких случаях пациентка подвергается риску деструктивного воздействия без дальнейшего гистологического контроля. Это может привести к прогрессированию злокачественного процесса. Важным моментом является использование прицельной (под контролем кольпоскопа) множественной биопсии или проведение петлевой эксцизии. Тогда с большей вероятностью для исследования попадают участки наиболее измененного эпителия. По результатам гистологического заключения устанавливают диагноз и определяют тактику ведения [21, 28, 32].

ВПЧ-тест имеет высокую чувствительность, но меньшую специфичность. Согласно международным рекомендациям (2013, 2014), данный метод рекомендуется для программ скрининга РШМ у женщин старше 30 лет вместе с ПАП-тестом, а также для динамического наблюдения за пациентками с ЦИН, которые прошли тот или иной вид лечения. В этих случаях важно провести не только ВПЧ-тестирование, но и определить тип вируса, возможность его персистенции и вирусную нагрузку.

ЦИН, являющиеся предшественниками РШМ, возникают преимущественно у молодых женщин репродуктивного возраста. Как констатирует большинство исследователей, а также анализируя собственные наблюдения, у молодых женщин чаще выявляют поражения низкой степени тяжести (LSIL), которые спонтанно регрессируют после элиминации вируса папилломы [21, 32]. Частота цитологических и кольпоскопических изменений, вызванных транзитной ПВИ, довольно высока. А удельный вес развития РШМ до возраста 21 года минимален и составляет 0,01% от всех случаев РШМ.

Довольно часто, учитывая только кольпоскопически выявленные изменения на шейке матки, юным пациенткам проводят необоснованные инвазивные вмешательства и назначают деструктивное лечение. При наличии персистирующей инфекции на фоне незрелого эпителия у большинства пациенток возникают рецидивы заболевания, которые не поддаются полноценному лечению, а возможность проведения повторных хирургических манипуляций ограничена. Поэтому очень важно правильно интерпретировать кольпоскопические картины [21, 28, 29, 33].

Кольпоскопическая классификация, одобренная на XIV Всемирном конгрессе по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC) в 2011 г. в Рио де Жанейро, обобщает новые знания по развитию ЦИН и удобна для практического применения. Одним из важнейших критериев оценки кольпоскопических картин является визуализация зоны трансформации (ЗТ) и оценка адекватности кольпоскопического исследования [28, 33].

По соотношению экзо- и эндоцервикального компонентов выделяют три типа ЗТ:

- ЗТ 1-го типа – полностью визуализируется. Располагается на экзоцервиксе и может быть любых размеров.
- ЗТ 2-го типа – располагается не полностью на экзоцервиксе. Имеет эндоцервикальный компонент. Визуализируется почти полностью, может быть любых размеров.
- ЗТ 3-го типа – полностью не визуализируется. Имеет большой эндоцервикальный компонент. КС неудовлетворительная, стык в эндоцервиксе не виден.

Одной из важных проблем является формирование ЗТ 3-го типа у молодых пациенток после проведения деструктивного лечения на экзоцервиксе. Патологические процессы, которые развиваются при наличии персистирующей ПВИ в канале шейки матки, могут быть не доступны осмотру, своевременно не диагностируются и в дальнейшем могут привести к развитию эндоцервикальной формы РШМ.

Кольпоскопическая картина зоны трансформации зависит от степени замещения цилиндрического эпителия плоским и от характера метаплазии. Метаплазированный эпителий ЗТ долгое время остается тонким и не насыщенным гликогеном. Поэтому при осмотре и простой кольпоскопии он выглядит красным. После обработки раствором уксуса метаплазированный эпителий белеет, появляется картина ацетобелого эпителия (АБЭ). Чем ниже степень зрелости эпителия, тем более неблагоприятно он выглядит при кольпоскопии. АБЭ является наиболее важным кольпоскопическим признаком патологических изменений на шейке матки, в том числе и маркером наличия папилломавирусной инфекции. Этот признак патогномичен для всех степеней ЦИН и позволяет заподозрить процесс на самых ранних этапах развития. Интенсивность побеления прямо коррелирует со степенью тяжести патологического процесса. Важным кольпоскопическим признаком является наличие зоны с более грубыми изменениями внутри патологически измененного участка (наличие внутреннего края) [21, 28, 33].

Термин «йоднегативные зоны» (ЙНЗ), в отличие от терминов «лейкоплакия», «кератоз», характеризует изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ), которые можно

обнаружить только после обработки раствором Люголя. ЙНЗ чаще представляют разную степень кератинизации МПЭ (часто после интенсивных коагуляций). Но предсказать состояние тканей под ороговевшим слоем МПЭ кольпоскопически невозможно. Многие авторы считают необходимым проводить биопсию с участков ЙНЗ [27, 33].

Термины «пунктация» или «точечность» соответствуют старым терминам «основа» или «папиллярная зона». Пунктация является проявлением атипической васкуляризации эпителия. При гистологическом исследовании участков пунктации выявляют эпителий с удлиненными стромальными папиллами, в которых имеются сосудистые петли, пенетрирующие эпителий.

Термин «мозаика» соответствует старому термину «поля». Гистологически выявляют стромальные разветвленные выросты с сосудами внутри. Мозаика представляет островки метаплазированного или атипического эпителия, окруженные сосудистыми линиями. Невооруженным глазом пунктация и мозаика обычно не видны. При расширенной кольпоскопии они четко контурируются на шейке матки [21, 28, 29].

Нормальные сосуды при пробе с уксусной кислотой, как правило, кратковременно исчезают. Атипия сосудов обнаруживается в виде хаотично расположенных сосудов неправильной формы, которые не реагируют на раствор уксуса.

Многообразие патологических кольпоскопических картин, вызванных наличием незрелого или метаплазированного эпителия на фоне ПВИ, вызывает у врача онкофобию, что приводит к назначению различных инвазивных вмешательств. Нарушения целостности шейки матки и канала шейки матки отрицательно сказываются на последующей беременности и родах. Эти данные необходимо учитывать, планируя лечение патологических процессов на шейке матки, особенно у женщин, которые имеют репродуктивные планы [21, 27, 33].

В мировой практике разработаны разные методики лечения больных с ЦИН. Большинство современных режимов лечения базируются на разрушении пораженной ткани при помощи электрохирургического иссечения, лазеро- или криодеструкции. В последние годы внедрены разнообразные варианты радиоволнового лечения, аргоноплазменная коагуляция и фотодинамическая терапия.

Необоснованное агрессивное лечение шейки матки у молодых пациенток часто приводит к развитию ятрогенной патологии и в дальнейшем к трудностям в осуществлении репродуктивных планов. Анализ результатов гистологического исследования фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, показал необоснованность данной тактики почти в 90% случаев. До проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур следует выявить и устранить сопутствующие отягощающие факторы и применить максимально щадящие методы у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Современная тактика ведения пациенток с патологией шейки матки должна базироваться на данных доказательной медицины и быть обоснованной. Тактика ведения пациенток с ЦИН должна учитывать ряд факторов: возраст пациентки, степень тяжести ЦИН, репродуктивные планы, соматическое состояние, возможности клиники.

При ЦИН 1 предпочтительно установить за пациенткой динамическое наблюдение с цитологическим и кольпоскопическим контролем. Активное ведение при ЦИН 1 рекомендуется при:

- неудовлетворительной кольпоскопии; обширных поражениях шейки матки;
- длительности течения ЦИН1 более 18 мес;
- возрасте женщины старше 35 лет;
- невозможности дальнейшего наблюдения.

При ЦИН 2 необходимо проводить эксцизионную терапию с обязательным ПГИ и описанием краев иссеченной зоны.

При ЦИН 3 пациентку следует направить на консультацию к онкогинекологу.

Отсутствие единого подхода к диагностике и лечению ПВИ и ассоциированных с ней заболеваний позволяет практикующим врачам определять тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях. Это дает высокий процент ошибок в выборе стратегии и тактики лечения и, как следствие, большую частоту рецидивов заболеваний и приводит к проблемам с реализацией репродуктивной функции.

В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых и совершенствование имеющихся методов эффективной консервативной щадящей терапии в лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [13, 19, 20].

Учитывая этиологию возникновения ЦИН, для лечения данной патологии существенное значение имеет терапия, направленная на ликвидацию этиологических агентов (ВПЧ). Элиминация ВПЧ позволяет применять щадящие методы лечения. Особенно это важно для пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность [18].

Одним из перспективных направлений в лечении и вторичной профилактике ПВИ является использование природных флавоноидов, которые оказывают прямое противовирусное действие; системное и местное иммуотропное действие; активизируют апоптоз и оказывают антипролиферативное воздействие на инфицированную вирусом клетку [13, 19, 20].

Препарат Протефлазид® содержит флавоноиды, полученные из смеси (1:1) трав щучки дернистой (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.); выпускается в жидкой лекарственной форме (экстракт в виде капель) и в форме суппозиториев. Протефлазид® относится к группе препаратов прямого противовирусного действия – ингибирует синтез ДНК- и РНК-вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ферментов РНК- и ДНК-полимераз, тимидинкиназы, обратной транскриптазы. Противовирусное действие Протефлазида® усиливается его иммуотропными свойствами. Препарат стимулирует синтез α - и γ -интерферонов без развития рефрактерности, что позволяет его применять длительно. Протефлазид® достоверно и устойчиво повышает содержание и улучшает соотношение показателей основных факторов локального иммунитета – sIgA, лизоцима и C₃- компонента комплемента, что усиливает противoinфекционную защиту цервикальной слизи и слизистых оболочек половых органов в целом при лечении заболеваний, обусловленных ПВИ, вирусами герпеса и смешанной урогенитальной инфекцией [9, 13, 17, 19, 23, 38]. В клинических исследованиях показано, что препарат Протефлазид® суппозитории восстанавливает защитную функцию слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (sIgA, лизоцим и C₃-компонент комплемента) [13, 23, 26]. При вагинозах, вагинитах и воспалительных заболеваниях шейки матки способствует восстановлению местного иммунитета и более быстрой и эффективной элиминации возбудителя [17, 20, 22]. Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптоз-индуцирующих факторов, способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций [14, 23, 26].

В нашей клинике более 10 лет широко используется препарат Протефлазид® в форме капель для лечения герпетической, папилломавирусной, смешанных инфекций у пациенток всех возрастов, у их партнеров и у беременных.

С июля 2016 г., после выхода новой формы Протефлазид® суппозитории, мы активно используем схему одновременного приема Протефлазида® в каплях перорально и Протефлазида® суппозиториев интравагинально.

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости сочетанного применения Протефлазида® системно в форме капель и местно в форме суппозиториев на протяжении 3 мес у пациенток с ЦИН легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с ВПЧ; определение на основании полученных результатов необходимости проведения дальнейшего деструктивного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с июля 2016 г. по сентябрь 2017 г. нами было обследовано и пролечено 86 женщин с морфологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией. В основном это были пациентки, которые обследовались по месту жительства в женских консультациях или частных медицинских центрах. К нам они были направлены для решения вопроса о необходимости проведения деструктивного или консервативного лечения. При цитологическом и гистологическом обследовании у всех пациенток были выявлены ЦИН 1 или ЦИН 2. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у всех участниц исследования выявлено наличие ДНК ВПЧ высокого онкориска.

Обязательным условием была готовность пациенток соблюдать режим и длительность приема Протефлазида®, а также проходить плановые осмотры и исследования в течение 6 мес после окончания лечения. Для этого перед началом лечения с каждой пациенткой проводили индивидуальную беседу, объясняли цель и методику лечения. Всем пациенткам рекомендовано прекратить курение и использовать барьерные методы контрацепции. Как правило, после такой беседы пациентки придерживаются рекомендаций врача.

Протефлазид® капли пациентки принимали перорально по 15 капель 2 раза в день до еды на протяжении трех месяцев непрерывно. Одновременно с этим вводили Протефлазид® суппозитории глубоко во влагалище по 1 свече 2 раза в день в течение 15 дней после менструации на протяжении трех менструальных циклов. Пациенток с нарушениями биоценоза влагалища и наличием бактериально-грибково-протозойных инфекций включали в исследование после подготовительного стандартного курса лечения.

После окончания указанного курса лечения всем пациенткам через 3 и 6 мес проводили контрольное кольпоскопическое, цитологическое и ПЦР-обследование.

Лечение считали эффективным, если через 6 мес после его окончания вирусная нагрузка снижалась до уровня клинически незначимой или вирус не обнаруживали, наблюдалось улучшение кольпоскопической картины, а также отмечали регресс ЦИН, который подтверждался цитологическим и морфологическим исследованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследуемых – 18–30 лет. Средний возраст – 25±3,2 года. При изучении репродуктивного анамнеза у 18 (21%) женщин были отмечены роды, у 12 (14%) – роды и аборт, у 28 (33%) – только аборт. Все пациентки имели репродуктивные планы, поэтому деструктивные методы лечения для них были особенно нежелательны. При опросе выяснено, что 58 (67%) пациенток курили (от 2 до 20 сигарет в день). Барьерные методы контрацепции использовали (нерегулярно) только 20% обследованных женщин. В анамнезе среди гинекологических заболеваний на первом месте по частоте встречаемости были хронические воспалительные заболевания органов малого таза – у 48 (56%); различные вагиниты – у 45 (52%); бактериальный вагиноз – у 22 (26%) пациенток; нарушения менструального цикла отмечали 38 (17%) женщин; миома матки выявлена у 7 (8%) женщин.

Динамика результатов ПАП-теста по классификации Бетесда (2014)

Показатель	До лечения		Через 3 мес после окончания лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM	0	0	68	79
ASC-US	18	21	0	0
LSIL	54	63	13	14
HSIL (ЦИН 2)	14	16	5	6

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки ВПЧ до и после лечения

Lg ВПЧ /10 ⁵	До лечения		Через 6 мес после окончания лечения		Через 9 мес после окончания лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Не определяется	0	0	22	26%	52	60
Менее 3	0	0	50	58%	24	28
От 3 до 5	38	44	10	12%	8	9
Более 5	48	56	4	5%	2	2

До начала лечения при кольпоскопическом исследовании наиболее частыми изменениями были: наличие участков АБЭ разной степени плотности – у 72 (64%) пациенток, йоднегативных участков – у 24 (28%), мозаики и пунктации – у 30 (35%), тонкой лейкоплакии – у 12 (14%) женщин.

При контрольном кольпоскопическом исследовании у всех пациенток отмечена положительная динамика в форме уменьшения или исчезновения очагов лейкоплакии, АБЭ, мозаики и пунктации. У 57 (67%) наблюдалась нормализация кольпоскопической картины.

Через 3 мес после окончания лечения у большинства пациенток при кольпоскопическом обследовании определяли зону трансформации I или II типа с участками эктопии цилиндрического эпителия, сосудистой сетью правильного строения, хорошо реагирующей на пробу с уксусной кислотой.

Динамика результатов ПАП-теста представлена в табл. 1.

Данные цитологических исследований свидетельствуют о регрессе патологического процесса у большинства пациенток. В результате лечения при проведении контрольного ПАП-теста атипические клетки неясного значения (ASC-US) не определялись ни у одной из обследованных женщин. У 68 (79%) исследуемых ПАП-тест имел картину NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – негативный в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности. Регресс LSIL (ЦИН 1) и переход HSIL (ЦИН 2) в ЦИН 1 отмечен у 59 (87%) из 68 пациенток.

При проведении ПЦР ДНК-типирования в исследуемой группе до лечения наличие ВПЧ высокого онкогенного риска выявлено у всех пациенток. Превалировали 16-й (21%), 18-й (16%), 31-й (14%), 33-й (13%), 45-й (5%), 52-й (11%) генотипы ВПЧ, а у каждой пятой (20%) пациентки выявляли ассоциации от двух до четырех типов ВПЧ.

Вирусная нагрузка была определена до лечения и через 6 и 9 мес после окончания лечения. Результаты обследования представлены в табл. 2.

После проведенного лечения через 6 мес у всех пациенток, независимо от начальных показателей, вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 9 мес у 52 (60%) пациенток наблюдалась элиминация ВПЧ, а еще у 24 (28%) произошло снижение вирусной нагрузки до клинически мало значимых показателей (менее 3 Lg ВПЧ/10⁵). У 2 (2%) пациенток вирусная нагрузка через 9 мес снизилась,

но оставалась более 5 Lg. У обеих пациенток заболевание было вызвано ассоциацией четырех типов ВПЧ. Им было рекомендовано провести дополнительно контрольное обследование на ДНК ВПЧ через 12 мес.

Анализ динамики вирусной нагрузки показал, что ее снижение продолжалось на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует об отсроченном противовирусном действии Протефлазида®. Поэтому в клинической практике для оценки эффективности терапии целесообразно проводить ПЦР-исследование не ранее чем через 6 мес после окончания курса лечения с контролем через 12 мес.

Пациенткам, у которых через 3 мес после окончания лечения ПАП-тест соответствовал HSIL (5 женщин), была проведена эксцизионная биопсия шейки матки с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Через 6 мес после окончания лечения у 80 (93%) пациенток наблюдалось улучшение кольпоскопической и цитологической картины. Регресс LSIL (ЦИН 1) и HSIL (ЦИН 2) отмечен у 85% пациенток. Это позволило взвешенно определить дальнейшую тактику ведения пациенток, а также избежать излишней медикаментозной и инвазивной агрессии.

Переносимость лечения оценивали по жалобам пациенток. В процессе сочетанного применения Протефлазида® капли и Протефлазида® суппозитории в течение 3 мес 6 (7%) пациенток отметили незначительный зуд и жжение во влагалище в первые дни введения суппозитория, что не требовало отмены препарата. Данные симптомы исчезли самостоятельно на 3–4-й день лечения. Пять (6%) пациенток в начале лечения пожаловались на неполное растворение суппозитория от момента введения до введения следующей свечи. После рекомендации соблюдать правило глубокого введения суппозитория жалоб о неполном их растворении не было.

На основании проведенных исследований установлено, что через 6 мес после лечения Протефлазидом® системно и местно на протяжении 3 мес регресс ЦИН отмечен у 93% пациенток. Во всех случаях зафиксировано снижение вирусной нагрузки более чем на 2 Lg ВПЧ/10⁵, что является маркером эффективности противовирусной терапии. Через 6 мес после лечения у 84% пациенток, а через 9 мес – у 88% наблюдалась полная элиминация ВПЧ либо снижение вирусной нагрузки до клинически незначимых значений – менее 3 Lg. Терапию пациентки переносили хорошо, незначительный зуд во влагалище в первые дни введения суппозитория не потребовал отмены препарата. В результате прове-

денного терапевтического лечения Протефлазидом® 93% женщин не нуждались в деструктивных методах терапии, что важно с учетом их репродуктивных планов.

Выводы

На основании представленных данных можно рекомендовать схему одновременного совместного применения препаратов Протефлазид® суппозитории и Протефлазид® капли в качестве эффективного и безопасного средства для лече-

Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнок з ВПЛ-інфекцією у репродуктивному віці

Н.М. Волошина, Е.Д. Званцева

Проблема ранньої діагностики та профілактики раку шийки матки дуже актуальна в Україні. Провідним етіологічним фактором у генезі неоплазій шийки матки та ряду інших органів є вірус папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ передається статевим шляхом та має високу контагіозність. Профілактика раку складається з ефективного скринінгу, раннього виявлення та лікування патологічних змін шийки матки. Агресивне лікування хвороб, що спричинені ВПЛ, змінилося тактикою диференційованого підходу з урахуванням віку жінки та її репродуктивних планів.

Мета дослідження: вивчення ефективності та переносимості поєднаного застосування препарату Протефлазид® системно у формі крапель і місцево у формі супозиторіїв протягом 3 міс у пацієнок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (ЦИН) легкого та середнього ступеня тяжкості (ЦИН 1 і ЦИН 2), асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ); визначення на підставі отриманих результатів необхідності проведення подальшого деструктивного лікування.

Матеріали та методи. За період з липня 2016 р. до вересня 2017 р. нами було обстежено та проліковано 86 жінок з морфологічно підтвердженою інтраепітеліальною неоплазією шийки матки, асоційованою з ВПЛ-інфекцією.

Результати. На підставі проведених досліджень встановлено, що через 6 міс після лікування Протефлазидом® системно і місцево протягом 3 міс регрес ЦИН відзначений у 93% пацієнок. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження більше ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності противірусної терапії. Через 6 міс після лікування у 84% пацієнок, а через 9 міс – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначущих значень – менше 3 Lg.

Заключення. Препарат Протефлазид® супозиторії та краплі сприяє елімінації вірусу папіломи людини та інших вірусно-бактеріальних інфекцій та знижує ризик виникнення цервікальних неоплазій.

Ключові слова: рак шийки матки, скринінг, цервікальні неоплазії, папіломавірусна інфекція, вірусно-бактеріальні інфекції, Протефлазид®.

ния пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) легкой и средней степени тяжести (ЦИН 1 и ЦИН 2), ассоциированными с ВПЧ.

Данная схема лечения дает возможность практикующему врачу снизить необоснованную лекарственную и инвазивную агрессию при лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями.

Успешное лечение ЦИН – залог предотвращения последующего рака шейки матки.

The ways of reducing diagnostic and therapeutic aggression of the patients with HPV-infection in reproductive age

N.M. Voloshina, E.D. Zvantseva

The problem of early diagnostics and prevention of cervical cancer is actual in Ukraine. The leading etiologic factor in the genesis of cervical neoplasia and a number of other organs is Human papillomavirus (HPV). The human papillomavirus is sexually transmitted and has high contagiousity. Cancer prevention consists in effective screening, early detection and treatment of pathological changes in the cervix. The aggressive treatment of diseases caused by (HPV) has been replaced by a tactic of a differentiated approach, taking into account to the age of the woman and her reproductive plans.

The objective: was to study the efficacy and tolerability of the combined use of Proteflazid® systemically in drops form and locally in the form of suppositories for 3 months in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of lung and moderate severity (CIN 1 and CIN 2) associated with the human papillomavirus (HPV); determination on the basis of the results of the need for further destructive treatment.

Materials and methods. For the period from July 2016 to September 2017, we examined and treated 86 women with morphologically confirmed intraepithelial neoplasia of the cervix associated with HPV infection.

Results. Based on the performed studies, it was found that 6 months after treatment with Proteplazid® systemically and locally for 3 months, regression of CIN was noted in 93% of patients. In all cases, a reduction in viral load of more than 2 Lg of HPV/10⁵, which is a marker of the effectiveness of antiviral therapy, has been recorded. Six months after treatment in 84% of patients and 9 months in 88%, there was complete elimination of HPV or reduced viral load to clinically insignificant values – less than 3 Lg.

Conclusion. The drug Proteflazid® suppositories and drops contributes to the elimination of human papillomavirus (HPV) and other viral-bacterial infections and reduces the risk of cervical neoplasia.

Key words: cervical cancer, screening, cervical neoplasia, Human papillomavirus, viral-bacterial infections, Proteflazid®.

Сведения об авторах

Волошина Надежда Николаевна – Кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20. *E-mail:* nnvoloshyna@gmail.com

Званцева Элина Дмитриевна – Запорожский областной клинический онкологический диспансер, 69040 г. Запорожье, ул. Культурная, 177а. *E-mail:* elinazvantseva@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amjadi F., Salehi E., Medhdizadeh M. et al.: Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1–15.
- Atkinson W., Wolfe S., Hamborsky J. Human Papillomavirus // *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases* [The Pink Book: Course Textbook]. – 12th Edition Second Printing, 2012.
- Arbyn M., Anttila A., Jordan et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Second Edition*, 2008.
- Berzolla C.E. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps / C.E. Berzolla // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2007. – Nov. 16 (9). – P. 1317–1321.
- Bruni L., Diaz M., Castellsague X. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202 (15 December). – P. 1790.
- Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006; 306: 199–230.
- Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, www://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf.
- Hein M., Valore E.V., Helmig R.B. et al.: Antimicrobial factors in cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 137–44.
- Herbert A., Bergeron C., Wiener H. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007; 18: 213–219.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting sam-

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування

Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазиду (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigaeos* L.) (1:1). Розчинник: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів; вірусами опірного герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барра), гострої та хронічної активної форми; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штабамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, трихомонадних, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штабами. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штабами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схеми прийому препарату Протефлазид®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1 – 2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазид® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроезофагіального рефлюксу. У поодиноких випадках мочковий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПРАТ «Біолікс», ТОВ «Тернофарм», ПРАТ «Фітофарм», ПАТ «Фармакс». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: одна реолова: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віяника наземного (*Herba Calamagrostis epigaeos* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутілгідроксизол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами простого герпесу I-го та II-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливі незначні місцеві свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармакс Груп». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Листопад 2017. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної сфер. Ресурс: www.mcz.gov.ua, ІДЕНТИФІКАТОР: ДІС/ІДБ 17.10.2017.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б
Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

www.proteflazid.com.ua



ples for conventional and liquid-based cytology (2007).

11. Fahey J.V., Sentman C.L., Pioli P.A. et al.: Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev*, 2005; 206: 306–335.

12. Jackson S., Mestecky J., Moldoveanu Z. et al.: Appendix I: collection and processing of human mucosal secretions. *Mucosal Immunology*, 3rd edn. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Academic Press, 2005: 1647–1659.

13. Kaminsky V.V., Litus A.I., Grynevych O.I. et al.: Proteflazid: Efficacy and safety in urogenital herpes virus infection (systematic review). *Science and Education Studies*, 2015; 2(16): 705–727.

14. Kornatska A., Revenko O., Grynevych O. et al.: Therapeutic efficacy and tolerability profiles of Proteflazid®, suppository and drops among the patients with herpesvirus infection in the exacerbation phase. *European Journal of Scientific Research*, 2016, 1(9): 506–522.

15. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P.L. et al.: Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nona peptide, HL9, with anti-HIV activity. *Biochemistry*, 2005; 44: 4648–4655.

16. Russell M.W., Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes and infection*, 2002; 4: 667–677.

17. Zaporozhan V.N., Marichereda V.G., Dimcheva L.I. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок //

Application of flavonivih glycosides papilomavirus therapy of genital infection in women. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(12): 93–104. ISSN 1429–9623 / 2300–665X.

18. Ventskovsky B. Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in pregnant women: a meta-analysis of clinical trials results / B. Ventskovsky, O. Grynevych, MD, V. Mikhailov, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun // *American Journal of Science and Technologies*. – 2016. – № 1 (21). – January–June. – P. 983–1002.

19. Баев А.И., Кузиева Г.Д., Силаев Д.В. и др.: Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст-ИППП (Сообщение 3). *Вопросы дерматологии и венерологии*, 2011; 3–4 (47–48): 31–33.

20. Бенюк В.А., Гриневич А.И., Усевич И.А. и др.: Терапевтическая эффективность суппозиториев Протефлазид® при смешанной урогенитальной вирусно-бактериальной инфекции. *Здоровье женщины*, 2016, 2(106): 162–166.

21. Волошина Н.Н., Волошин Н.А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. – Запорожье: Печатный мир, 2010. – 155 с.

22. Вовк И.Б., Ревенько О.А., Данилюк О.И. Использование флавоноидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии. *Здоровье женщины*, 2002; 4(12): 43–45.

23. Войтенко Г.Н., Коханов И.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата протефлазид в терапии папилломавирусной инфекции

// «Рецепт». – 2016. – Т. 19, № 3.

24. Годлевська Н.А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.

25. Годлевська Н.А. Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини / Н.А. Годлевська, А.В. Старовір // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2 (118). – С. 55–60.

26. Каминский В.В., Шалько М.Н., Воробьева Л.И. и др.: Протефлазид: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека. *Здоровье женщины*, 2015; 3(99): 128–138.

27. Лигирда Н.Ф., Свинцицкий В.С. К вопросу организации скрининга рака шейки матки в Украине // *Медицинские аспекты здоровья женщин* – 2016. – 6(103). – С. 69–73.

28. Лигирда Н.Ф. Практична кольпоскопія. – К., 2017. – 198 с.

29. Маршета Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика / Пер. с франц.; под общей ред. Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.

30. Патология шейки и тела матки: руководство для врачей акушеров-гинекологов, онкологов, цито-

логов, гистологов, преподавателей и студентов мед. ин-тов / под ред. Е.В. Коханевич. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 350 с.

31. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. – 2016. – № 17. – С. 48–50.

32. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 – 141 с.

33. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – 3 изд., испр. и дополн. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.

34. Ромащенко О.В., Руденко А.В. Протефлазид в комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 2002; 3: 89–94.

35. Рыкова О., Богомаз Т. Терминологическая система TBS 2014 года. Что нового? *З турботою про жінку*, 2017; 1(76): 5–6.

36. Таран О.А., Булаченко О.В. Современные аспекты комбинированной терапии цервикальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Здоровье женщины*, 2014; 2(88): 38–42.

37. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас / Перевод с англ.; под ред. Н.И. Кондрикова. – М.: Практическая медицина, 2009. – 255 с.

38. Kaminsky V.V., Chernyshov V.P., Grynevych O.I. et al.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus and mixed urogenital infections. *Pol Med J*, 2017; XLII(249): 110–115.

Статья поступила в редакцию 31.10.17