



УДК 578.827.1

В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузева

## ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)  
Одеського державного медичного університету

Щороку в Україні реєструється близько 5 тис. уперше виявлених випадків раку шийки матки (РШМ). За даними національного Канцер-реєстру України, з 1997 по 2001 рр. зросла кількість жінок, хворих на РШМ: у віці 20–24 років — з 1,7 до 2,9 випадків на 100 тис. населення, у віці 30–34 років — з 14,6 до 18,5 випадків на 100 тис. населення. У структурі загальної онкологічної захворюваності жінок в Україні РШМ становить 6 %. Серед злоякісних новоутворень органів репродуктивної системи РШМ посідає третє місце після раку молочної залози і раку ендометрія [3; 4].

У світі РШМ посідає друге місце за поширеністю серед злоякісних новоутворень у жінок (близько 500 тис. нових випадків захворювання на рік); третє місце — після раку молочної залози і раку легень як основних причин смертності жінок від онкопатології. Щороку у світі РШМ уперше діагностують у 500 тис. жінок, а 250 тис. від нього помирають [12]. В Україні щороку помирає від цього тяжкого захворювання 2 500 тис. жінок. В усіх країнах світу РШМ є медичною, психологічною і

соціальною проблемою жінок, оскільки більшість захворілих на РШМ — фертильного і максимально працездатного віку [3]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість смертей у 2015 р. зросте до 320 тис., а у 2030 р. — до 435 тис.

Ще у 70-ті роки у поглядах учених на проблему етіології та патогенезу РШМ відбувся переворот: спочатку виникли припущення, а потім з'явилися очевидні докази взаємозв'язку вірусу папіломи людини (ВПЛ) і РШМ. Сьогодні ключовою концепцією етіопатогенезу цього серйозного захворювання визнана вірусна гіпотеза, основне місце в якій належить ВПЛ.

Генітальна папіломавірусна інфекція (ГПВІ) сьогодні посідає провідне місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом, і є найбільш поширеною у світі. Обумовлено це високою контагіозністю і стрімкою її поширеністю серед населення. За даними Р. Rayz, у 1997 р. у 30–35 % жінок дитородного віку були виявлені ознаки інфікування ВПЛ — генітальні бородавки. Деякі дослідники вважають, що у 15–

28 % жінок із наявністю ДНК ВПЛ (навіть при нормальних показниках цитологічного дослідження шийки матки) протягом двох років розвивається цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН). У жінок із відсутністю ДНК ВПЛ захворювання розвивається в 1–3 % випадків [9]. У Франції частота пухлин, пов'язаних із ВПЛ-інфекцією, оцінюється приблизно у 30 % [10]. За даними F. X. Bosch (2003), 300 млн жінок старше 15 років є вірусоносцями ВПЛ [11]. За останні 10 років число осіб, інфікованих ВПЛ, зросло більше ніж у 10 разів [1; 2].

І все ж чимало вчених схиляються до точки зору, що РШМ не є неминучим наслідком ВПЛ-інфекції, оскільки у більшості випадків інфекція має транзиторний характер. Вважають, що на кожний мільйон інфікованих жінок тільки у 10 % (або 100 тис.) наявні передпухлинні зміни шийки матки, а з них приблизно у 8 % (8 тис.) виникає початкове злоякісне переродження поверхневих шарів епітелію (карцинома *in situ*). Лише у 1600 із цих жінок розвивається інвазивний РШМ [3]. Внаслідок нормальної імунної реакції ор-



ганізму у відповідь на проникнення вірусу, у 50–70 % випадків виявляється самостійна елімінація ВПЛ через певний проміжок часу, який може тривати від кількох місяців до кількох років. Але у деяких клінічних ситуаціях — таких, наприклад, як інфікування високоонкогенними серотипами ВПЛ, персистенція інфекції, наявність кофакторів, висока генетична схильність до новоутворень — можлива максимальна реалізація онкогенних властивостей ВПЛ, що призведе до передпухлинних змін епітелію шийки матки. Раніше перенесена ВПЛ-інфекція у жінок не забезпечує формування специфічного імунітету, який захищав би від повторного інфікування, і не знижує ризику виникнення персистуючої ВПЛ-інфекції [3].

Як член сімейства *Papovaviridae*, ВПЛ характеризується тропністю до епітеліальних клітин, а також здатністю ініціювати в них патологічну трансформацію. Встановлено, що папіломавірусам притаманна тканино- і типоспецифічність, тобто кожен тип ВПЛ уражає свою тканину-мішень. Сьогодні ідентифіковано більше 150 серотипів ВПЛ, з яких близько 30 видів асоціюються з ураженнями шкіри та слизових оболонок аногенітальної ділянки. Вивчення ВПЛ-асоційованих онкологічних захворювань дозволяє виділити низку пухлин, прямо пов'язаних із ВПЛ: РШМ (для розвитку якого ВПЛ є однією з необхідних умов); рак анальної ділянки; рак вульви, піхви, статевого члена; рак гортані та ротової порожнини. За даними результатів досліджень доведено, що ДНК ВПЛ виявлено майже у 95 % випадків РШМ (у всіх правильно взятих біопсіях пухлини), відсутність ДНК вірусу у клітинах дехто з авторів розцінює як дефект діагностичної процедури [1].

За здатністю ініціювати формування передпухлинної патології (дисплазії) та РШМ серотипи ВПЛ поділяють умовно на

групи відповідно до виразності онкогенного потенціалу: високо-, низькоонкогенні типи; деякі автори виділяють серотипи із середнім ступенем виразності онкогенних властивостей. Остання група визначена формально: є дослідники, які вважають типи даної групи високоонкогенними. За даними Міжнародного агентства дослідження раку (IARC), офіційно серотипи 31, 33, 35 оголошені «можливими канцерогенами», а типи 16 і 18 — «потенційними канцерогенами». У зв'язку зі специфічністю ВПЛ об'єднали у групи шкірних і генітальних типів відповідно до локалізації викликаних ними уражень. Генітальні типи частіше інфікують епітелій слизових оболонок, але у деяких випадках їх можна виявити також у шкірних покривах (таблиця).

Геном ВПЛ у клітинах може бути у двох формах: *епісомальній* та *інтегральній*. У нормальній (ще здоровій) епітеліальній клітині геном ВПЛ перебуває в епісомальній формі, його проникнення у хромосоми призводить до пухлинної трансформації. Деякі вчені дотримуються думки, що ВПЛ інфікують

базальний шар багат шарового плоского епітелію (БПЕ), при цьому найбільш «уразливими» є незрілі, ще не диференційовані у зрілий БПЕ клітини перехідної зони (зони трансформації, метаплазії). Крім того, існує думка, що ВПЛ має здатність тривалий час персистувати у проміжному шарі БПЕ шийки матки, з чим пов'язана висока частота рецидивів інфекції.

Першою умовою запуску механізмів патологічної трансформації епітелію шийки матки є потрапляння в організм ВПЛ — інфікування при статевому контакті. Ураження ВПЛ превалює серед жінок 15–25 років, зменшуючись із віком, паралельно з цим саме до 30–45 років відзначається пік неоплазій та РШМ. За оцінками світових експертів, ВПЛ-носіями у США є 9,2 млн сексуально активних підлітків і молоді віком від 15 до 24 років, а частота інфікування учнів коледжів становить 43 % [13]. Разом із тим зазначається, що у підлітків і молодих жінок відбувається швидка спонтанна елімінація вірусів і регресія клінічних проявів ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками старшого віку. У 10–30 % випад-

Таблиця

Типи вірусів папіломи людини і викликані ними хвороби (R. C. Reichman, 1987)

Тип вірусу	Захворювання
1	Підошовні та долонні бородавки
2	Звичайні бородавки
3, 10, 28, 29	Плоскі бородавки
4	Підошовні та звичайні бородавки
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36, 39, 40	Бородавчаста епідермодисплазія
6, 11	Гострі кондиломи, неоплазія шийки матки, папіломатоз гортані
7	Звичайні бородавки у людей, що контактують із м'ясом і тваринами
13, 32	Фокальна гіперплазія епітелію (хвороба Хека)
16, 18, 31, 33, 35	Генітальна дисплазія і карциноми
26, 27	Бородавки у хворих з ослабленим імунітетом
30, 34, 37, 38	Окремі випадки доброякісних і злроякісних новоутворень



ків відбувається спонтанна регресія збудника протягом 3–8 міс. (за даними CDC, 1999, середній термін елімінації ВПЛ у підлітків становить у середньому 8 міс.), швидкість процесу залежить від імунореактивності організму хазяїна. Цей факт закликає лікарів-клініцистів до більш щадної тактики супроводу підлітків, інфікованих ВПЛ. Слід віддавати перевагу спостереженню, а не деструктивним методам лікування. У разі «фіксації» вірусу розвивається персистуюча ПВІ, що запускає процеси неопластичної трансформації епітеліальних клітин шийки матки. У жінок старшого віку наявність ВПЛ підвищує ризик розвитку цервікальних неоплазій, тому ці жінки обов'язково мають проходити ДНК-тестування. Оскільки регресія захворювання у даній категорії жінок спостерігається не так часто, як у молодих, тактика їх супроводу повинна бути більш активною [8].

Результати досліджень різних наукових шкіл демонструють, що при ЦІН I у більшості випадків відбувається спонтанна регресія. Показники регресії, персистенції й прогресування до карциноми *in situ* становлять 57, 32 та 11 % відповідно. За даними російських авторів, у більшості випадків ЦІН I регресує самостійно, лише 25 % прогресує у більш тяжку форму: 10 % трансформуються в карциному *in situ* і тільки 1 % ЦІН I переходить в інвазивний рак. Для ЦІН II ці показники виглядають так: у 43 % випадків спостерігається спонтанна регресія, у 35 % — персистенція вірусу, у 22 % — захворювання прогресує до карциноми *in situ*. Ситуація з ЦІН III виглядає трохи інакше у зв'язку з неможливістю забезпечувати довгострокові спостереження за пацієнтками з вищевказаною патологією: терапевтична програма при тяжких дисплазіях не припускає очікувальної тактики, а потребує на першому етапі приступати до хірургічного лікування [9].

Передпухлинна трансформація спостерігається як в епітеліальному шарі БПЕ, у клітинах циліндричного епітелію, так і на ділянках плоскоклітинної метаплазії. Дослідження тканин, одержаних при конусоподібній ексцизії, дозволило виявити, що найбільш уразливою для ВПЛ є зона трансформації — ділянка заміщення циліндричного епітелію плоским. Очевидно, це зумовлено тим, що тут містяться незрілі клітини епітелію, які є мішенню для впливу екзогенних та ендогенних факторів [2]. На ділянках метаплазії на першому етапі спостерігаються зміни в зоні трансформації, які потім поширюються на піхвову частину шийки матки та/або цервікальний канал. Угадати напрямок поширення і прогресування патологічної трансформації неможливо. Дисплазія може розвиватись одночасно на кількох ділянках шийки матки, при цьому зміни можуть мати різний ступінь виразності [9].

Підвищення частоти виявлення патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ, за останні роки зумовлене не тільки високою контагіозністю даної інфекції та значним поширенням серед населення, але й удосконаленням методів діагностики. До методів, що дозволяють діагностувати ВПЛ, належать: молекулярно-біологічні; цитологічний, ендоскопічний (кольпоскопія) та гістологічний. Клінічні форми ПВІ визначаються візуально.

Умовно розрізняють дві клінічні форми ПВІ — *ендофітну* та *екзофітну*. Екзофітна форма ПВІ представлена кількома видами генітальних бородавок: гострі конділоми, кератотичні, папульозні, плоскі бородавки:

— *гострі конділоми* — фіброепітеліальні утворення на поверхні шкіри та слизових оболонок на тонкій ніжці, рідше — на широкій основі у вигляді самотнього вузлика або у формі множинних виростів, що нага-

дують цвітну капусту або півнячі гребені;

— *кератотичні бородавки* — зроговілі на вигляд, часто нагадують цвітну капусту або себорейний кератоз; звичайно розташовуються на сухій шкірі;

— *папульозні бородавки* — куполоподібної форми діаметром 1–4 мм, гладенької поверхні;

— *плоскі бородавки* — плямисті або злегка підняті, звичайно невидимі для неозброєного ока; розташовуються на частково або цілком зроговілому епітелії.

Поверхня конділом покрита багат шаровим плескатим епітелієм, у підлягаючій стромі розташовуються судини. У деяких випадках у стромі запалення виникають розлад мікроциркуляції та набряк, які сприяють приєднанню вторинної інфекції. При кольпоскопії гострі конділоми являють собою утворення неправильної форми з пальцеподібними виступами, що піднімаються над поверхнею слизової оболонки. При слабкому зроговінні можна побачити судини. Локалізація генітальних конділом може бути різною: малі статеві губи, піхва, шийка матки, вічко уретри, клітор, ділянка ануса, а також прилеглі шкірні покриви. Зовнішній отвір уретри у жінок буває уражений у 4–8 % випадків, більш глибоке ураження сечовипускального каналу викликає явища довготривалого уретриту. Хворі скаржаться на неприємні відчуття при сечовипусканні, біль унизу живота та зовнішніх статевих органів. Інкубаційний період коливається від 1 до 12 міс., становлячи у середньому 3 міс. Плоскі конділоми звичайно знаходяться в товщі епітелію, їх практично не видно неозброєним оком. Перехід плоских конділом у злоякісні з атипією до ступеня інтраепітеліального раку розвивається у 4–10 % жінок протягом 2 років, тимчасом як перехід у злоякісну звичайної конділоми без атипії





спостерігається у 5 % випадків протягом 60 міс. [2].

Вагоме значення у діагностиці ПВІ належить *молекулярно-біологічним методам* діагностики, націленим на виявлення найдрібніших частинок ДНК вірусу папіломи у біоматеріалі (з цервікального каналу, з поверхні ектоцервіксу, екзофітних кондилом).

За допомогою цих методів можна визначити субклінічний і латентний перебіг ПВІ. Методи виявлення ВПЛ ґрунтуються на здатності ДНК до гібридизації. Денатурована нагріванням ДНК вірусу стає одноланцюжковою і при додаванні спеціально виготовленої ДНК і РНК вона здатна комплементарно зв'язуватися і добудовуватися відповідно до нуклеотидної послідовності. У нашій країні найбільш поширеним є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням типоспецифічних і видоспецифічних праймерів, що дозволяють виявляти вірусні послідовності у геномі клітин пухлин шийки матки у 95–100 % випадків. Слід зазначити, що в деяких пацієнтів із клінічно очевидною ПВІ (тест на ВПЛ негативний) це розцінюють як дефект діагностики. Крім того, встановлення факту наявності ВПЛ у тканинах не має особливого клінічного значення, оскільки 70 % вірусносійства спонтанно дозволяються і зробити прогноз перебігу ПВІ на основі ПЛР неможливо. Останнім часом розроблено методи, що дозволяють визначити активність ВПЛ і вірусне навантаження. Це, у свою чергу, свідчить про необхідність удосконалення і подальшого розвитку методів діагностики ВПЛ, а також використання двократного типування на ВПЛ. Нині у розвинутих країнах упроваджено метод, який дозволяє визначити вірусне навантаження, — ВПЛ Digene-тест, що має безсумнівні переваги, оскільки дозволяє не тільки виявити 13 високоонкогенних типів ВПЛ, але й визначи-

ти клінічно значущу концентрацію ДНК у тканині, що може служити прогностичним критерієм розвитку захворювання і визначити тактику лікаря у кожній конкретній ситуації. Крім того, перевагою ВПЛ Digene-тесту є можливість одночасного використання зразків для цитологічного дослідження. Це зручно для пацієнток і знижує навантаження на медичний персонал [2; 6]. У США його схвалено організацією з контролю за якістю лікарських і харчових засобів (РОВУ) і визнано як скринінговий метод для ВПЛ. Для проведення Digene-тесту можна використовувати такі зразки біоматеріалу: клітинний матеріал, взятий за допомогою щіточки-ендобрашу; скло з нанесеним матеріалом для цитологічного дослідження; зразок біопсійного матеріалу [9]. Але поки що цей метод не набув значного поширення у клінічній практиці через його високу вартість.

Важливе значення у діагностиці ПВІ має ендоскопічний метод — *кольпоскопія*. Клінічні форми ПВІ (екзофітні кондиломи) не викликають труднощів у діагностиці. Кольпоскопічно вони мають характерний вигляд пальцеподібних випинань із наявністю петлі судини у кожному з них. На ранніх стадіях розвитку екзофітні кондиломи варто диференціювати з гіперплазованим циліндричним епітелієм. У цьому разі важливою є проба з 3%-ю оцтовою кислотою, оскільки, на відміну від циліндричного епітелію, кондилома звичайно різко білішає, реагуючи на кислоту. Великі труднощі в кольпоскопії виникають у діагностиці субклінічних форм ПВІ та виявленні кольпоскопічних ознак, що характеризують вірусні ураження слизової оболонки шийки матки, піхви і вульви. Розширена кольпоскопія є найбільш чутливим методом визначення субклінічної форми ПВІ. Чутливість кольпоскопії при діагностиці інтраепітеліальних неоплазій становить 60–70 %.

При доброякісних ураженнях шийки матки, а також при цервікальних неоплазіях, поєднаних із ВПЛ, можуть траплятися різні кольпоскопічні зміни, а також їх сполучення: ацетобілий епітелій, мозаїка, пунктуація, атипозна зона трансформації. Виразність і поширеність патологічних кольпоскопічних картин слід враховувати під час проведення біопсії шийки матки.

Чутливість цитологічного дослідження, за даними різних авторів, становить 47–62 %, специфічність — 60–95 % [6]. У нашій країні для цитологічного скринінгу використовують методику забарвлювання препарату за Папаніколау. Найбільш специфічними морфологічними критеріями ПВІ вважають *койлоцити*. Койлоцити утворюються у тканинах внаслідок цитопатичного ефекту ВПЛ; це клітини БПЕ проміжного типу з дещо збільшеними ядрами, нерівною складчастою мембраною та гіперхроматозом. Цитоплазма зберігається лише у периферичних відділах клітини з характерною великою навколоядерною зоною просвітління внаслідок дегенеративних змін і некрозу зруйнованих цитоплазматичних органел, складається з однієї чи кількох порожнин. Виявлення ДНК ВПЛ при ЦІН і РШМ, а також наявність койлоцитів, специфічних для цитопатичної дії ВПЛ, у більшості зразків дозволяє зарахувати ці захворювання до ВПЛ-асоційованих.

Другою за специфічністю клітиною, характерною для ураження ВПЛ, є *дискератоцити*. Дискератоцити — це дрібні клітини БПЕ з пікнотичними ядрами різної форми і величини та інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, що розташовуються комплексами у поверхневих шарах епітелію. Типовою морфологічною ознакою ПВІ є наявність койлоцитів і дискератоцитів у поєднанні з гіперплазією базального і парабазального шарів епітелію, акантозом і паракератозом [2].



За даними російських патоморфологів, структура ВПЛ-асоційованої патології у 16,9 % випадків представлена плоскими й гострими кондиломами; у 28,2 % — різними змінами метепластичного або плоского епітелію шийки матки за наявності поодиноких клітин із койлоцитозом; у 16,9 % випадків — ЦІН у поєднанні з плоскою кондиломою; у 27,4 % випадків — ЦІН різного ступеня тяжкості без койлоцитів; у 10,4 % спостережень — РШМ. Не викликає сумнівів наявність прямого зв'язку між виявленням високоонкогенних типів ВПЛ у тканинах шийки матки та високим ступенем тяжкості ЦІН. Цитологічний скринінг визнаний класичним методом із високою ефективністю і рекомендований ВООЗ для проведення у масштабах національних програм [7]. У жінок віком від 25 до 64 років з інтервалом п'ять років цей метод може знизити смертність на 84 %, а з інтервалом один рік — на 90–93 % [6].

Сьогодні у світі створені та впроваджені принципово нові автоцитологічні системи для вивчення і приготування цитопрепаратів — метод так званої *рідинної цитології (РЦ)*: Auto-CytePrep (CytoRich), Cytoscreen, LABONORD Easy Prep, Thin Prep. Важливою технологічною особливістю методу РЦ, що поліпшує якість дослідження, є те, що досліджуваний матеріал зберігають у спеціальному стабілізуючому розчині; це забезпечує його збереження без руйнування і втрати клітин. При цьому весь клітинний матеріал зберігає без зміни своєї морфологічні та імуноцитохімічні властивості. Використання технології РЦ дозволяє знизити частоту помилкових результатів дослідження завдяки комбінованому використанню стабілізуючого розчину і спеціального інструмента для взяття матеріалу — щітки Cytoperp. Швидке кон-

сервування дозволяє уникнути бактеріального засмічення зразка, ушкодження клітин внаслідок їх висихання, зберігає зразок в оптимальних умовах для подальшого його транспортування в лабораторію з метою дослідження. Отримані препарати можна також успішно використовувати для проведення молекулярно-біологічних досліджень, проведення ВПЛ-тесту. Проблема впровадження нової технології в клініко-діагностичні лабораторії медичних установ лімітується лише економічною складовою [5; 6; 9].

Сьогодні найбільш надійною є первинна профілактика ПВІ та РШМ за допомогою специфічних вакцин. За допомогою генної інженерії з використанням найбільш імуногенних вірусних білків були створені вакцини проти РШМ. Ці вакцини не містять ДНК, тобто не здатні самостійно викликати інфекційний процес.

Підсумки вивчення двох вакцин (квадривалентної та бівалентної) у великих рандомізованих плацебо-контрольованих, подвійних сліпих дослідженнях за участі дівчат-підлітків і молодих жінок продемонстрували добрі результати.

Зокрема, комбінований аналіз результатів дослідження і наступного 4-річного спостереження показав таке:

— 100-процентну ефективність щодо цервікальної інфекції, персистуючої протягом мінімум 12 міс. (бівалентна вакцина — «Церварікс», GSK);

— 100-процентний захист від розвитку CIN 2/3 і Ca *in situ*, VIN 2/3, VaIN 2/3 (квадривалентна вакцина — «Гардасил®», MSD) — термін спостереження більше 5 років.

Максимальна виразність імунної відповіді спостерігалася одразу після закінчення курсу вакцинації. Антитіла зберігалися протягом 4 років подальшого спостереження після введення першої дози.

Грунтуючись на результатах проведених клінічних досліджень, квадривалентна вакцина проти ВПЛ 6, 11, 16, 18-го типів, що містить ад'ювант алюмінію гідроксифосфат-сульфат аморфний («Гардасил®», MSD), уже зареєстрована у США, Канаді, Росії, країнах Євросоюзу (усього більше 50 країн) і перебуває в процесі реєстрації ще приблизно у 40 країнах. Бівалентна вакцина проти ВПЛ 16-го та 18-го типів, що містить ад'ювант AS04 («Церварікс», GSK), зареєстрована на території України і подана на реєстрацію у США, країнах Євросоюзу та в Росії [6].

Останнім часом зареєстровано великий прорив у вивченні етіології та патогенезу РШМ: було доведено й обґрунтовано, що провідним етіологічним агентом передпухлинних захворювань і РШМ є ВПЛ, а також створені й впроваджені у практичну роботу вакцини для профілактики РШМ. Нові відкриття тягнуть за собою подальший пошук відповідей на безліч питань. Для практикуючого лікаря-гінеколога проблеми діагностики ВПЛ, визначення вірусного навантаження, нюанси органозберігаючого лікування передпухлинної патології шийки матки, розробка критеріїв диференційованого підходу з урахуванням етіологічного агента при лікуванні даної категорії хворих залишаються цікавими і дискусійними.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аполіхіна І. А. Папілломавірусная інфекція геніталій у жінок / под ред. В. І. Кулакова / І. А. Аполіхіна — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Бебнева Т. Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции / Т. Н. Бебнева // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 21-25.
3. Воробьева Л. И. Цитологический скрининг рака шейки матки / Л. И. Воробьева // Здоров'я України. — 2008. — № 2/1. — С. 18-20.



4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев, О. И. Киселев. — СПб. ; М. : Роза мира, 2003.

5. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток : метод. рекомендації / Воробйова Л. І., Лігирда Н. Ф., Воронцова А. Л. та ін. — К., 2004. — 21 с.

6. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии : (клин. лекция) / В. Н. Прилепская // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 30-36.

7. Про затвердження галузевої програми «Скринінг патології шийки

матки на 2005–2010 роки»: наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 677.

8. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки : клин. лекции / С. И. Роговская. — М., 1997. — С. 46-51.

9. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : рук. для практ. врача / С. И. Роговская. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 144 с.

10. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective / Munoz N., Bosch F. X., Castellsague X. et al. // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 111, N 2. — P. 278-285.

11. Bosch F. X. Epidemiology of human papillomavirus infection: new options for cervical cancer prevention / F. X. Bosch // Salud. Publica Mex. — 2003. — Vol. 45, suppl. 3. — P. 326-339.

12. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix : a phase II study of the Gynecologic Oncology Group / Schilder R. J., Blessing J. A. et al. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 76. — P. 204-207.

13. Franco E. L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer / E. L. Franco, T. E. Rohan, L. L. Villa // J. Nat. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 506-551.

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті  
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

