

УДК 578.825.11:618.146-006 + 616.988.6

©А. В. Бойчук, В. О. Худоб'як, В. В. Сопель

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ЯК КОФАКТОР У РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЙ І РАКОВИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет. імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ЯК КОФАКТОР У РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЙ І РАКОВИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ. Патологія шийки матки є однією із найпоширеніших структурі гінекологічних захворювань. Зміни епітелію шийки матки збільшують ризик розвитку диспластичних і ракових процесів. Крім того, дане захворювання в усіх країнах світу все частіше виникає у жінок молодого, репродуктивного віку. Причини такого зниження вікового цензу достовірно невідомі. Серед найпоширеніших гіпотез перше місце займає ранній початок статевого життя і, відповідно, раннє зараження ВПЛ, який на сьогоднішній день, є єдиним доведеним чинником розвитку раку шийки матки. Також акцентують увагу на великій кількості абортів, травматизмі в пологах, неадекватному лікуванні фононих захворювань шийки матки, супутніх інфекційних агентах. Але не підлягає сумніву одне - карцинома розвивається на фоні патологічних станів шийки матки, а не на незміненому органі. Серед вірусних агентів, окрім вірусу папіломи людини, що уражають слизову оболонку шийки матки і цервікального каналу, слід відмітити ВПГ. Останні дослідження показують, що у розвитку дисплазій шийки матки, асоційованих з ВПЛ, значну роль відіграє ко-інфекція - вірус простого герпесу г типу, наявність якого у пацієнтки обумовлює високий ступінь ураження епітелію. Поєднання ВПЛ і ВПГ г типу сприяє онкогенній трансформації багатоядерного сквамозного і циліндричного епітелію, що призводить до онкопатології шийки матки.

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА В КАЧЕСТВЕ КОФАКТОРА В РАЗВИТИИ ДИСПЛАЗИИ И РАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. Патология шейки матки является одной из самых распространенных в структуре гинекологических заболеваний. Изменения эпителия шейки матки увеличивают риск развития диспластических и раковых процессов. Кроме того, данное заболевание во всех странах мира все чаще возникает у женщин молодого, репродуктивного возраста. Причины такого снижения возрастного ценза достоверно неизвестны. Среди самых распространенных гипотез первое место занимает раннее начало половой жизни и, соответственно, раннее заражения ВПЧ, который на сегодняшний день является единственным доказанным фактором развития рака шейки матки. Также акцентируют внимание на большом количестве абортів, травматизме в родах, неадекватном лечении фононых заболеваний шейки матки, сопутствующих инфекционных агентах. Но не подлежит сомнению одно - карцинома развивается на фоне патологических состояний шейки матки, а не на неизменном органе. Среди вирусных агентов, кроме вируса папилломы человека, поражающие слизистую оболочку шейки матки и цервикального канала, следует отметить ВПГ. Последние исследования показывают, что в развитии дисплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, значительную роль играет коинфекция - вирус простого герпеса г типа, наличие которого у пациентки обуславливает высокую степень поражения эпителия. Сочетание ВПЧ и ВПГ г типа способствует онкогенной трансформации многоядерного сквамозного и цилиндрического эпителия, что приводит к дисплазии, а в дальнейшем, к конкопатологии шейки матки.

HERPES SIMPLEX VIRUS AS A COFACTOR DEVELOPMENT OF DYSPLASIA AND CANCER OF THE CERVIX IN WOMEN INFECTED WITH HPV. The pathology of the cervix is one of the most common gynecological diseases. Changes in cervical epithelium increase the risk of dysplastic and cancerous processes. In addition, the disease all over the world are increasingly occurs in young women, reproductive age. The reasons for this is unknown. Among the most common hypotheses ranks first early sexual activity and, therefore, early HPV infection, which today is the only proven factor in the development of cervical cancer. Also the focus is on the large number of abortions, injuries during parturition, inadequate treatment of background diseases of the cervix, associated infectious agents. But there is no doubt in one - carcinoma develops on the background of pathological conditions of the cervix, not on the unchanged tissue. Among the viral agents, in addition to the human papillomavirus, which affect the cervix and cervical canal, virus of simplex herpes should be noted. Recent studies show that in the development of cervical dysplasia, such co-infection as herpes simplex virus type r plays a significant role. The combination of HPV and HSV type r promotes oncogenic transformation of squamous and columnar epithelium, leading to dysplasia and subsequently to cervical cancer pathology.

Ключові слова: патологія шийки матки, вірус папіломи людини, вірус простого герпесу.

Ключевые слова: патология шейки матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса.

Key words: cervical pathology, human papillomavirus, herpes simplex virus.

Патологія шийки матки є однією із найбільш актуальних тем у сучасній медицині, оскільки вимагає пристальної уваги не лише акушер-гінекологів, а й онкологів, дермато-венерологів, імунологів і інших фахівців, так як в етіопатогенезі прогресування захворювань шийки матки істотну роль відіграють вірусні й бактеріальні інфекції, стан місцевого й системного імунітету, гормональні фактори [1, 2]. Тривале протікання, часті рецидиви, неадекватне лікування можуть призвести

до розвитку диспластичних процесів шийки матки. Особливу проблему викликає те, що дане захворювання має тенденцію до збільшення серед жінок молодого, репродуктивного віку [3]. Якщо ж говорити про рак шийки матки як результат розвитку і прогресування фононих і передракових процесів шийки матки, то в структурі гінекологічних онкозахворювань в Україні, ця патологія посідає друге місце і є однією з найбільш злоякісних новоутворів у світі а також ха-

Акушерство та гінекологія

рактизується високою летальністю внаслідок пізньої діагностики [4, 5]

Протягом останніх десятиліть з'явилися суттєві досягнення в проблемі вивчення етіології, патогенезу, діагностики, клініки та лікування захворювань шийки матки. Деякі з них підтверджено остаточно: вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на розвиток раку шийки матки (РШМ), профілактика РШМ шляхом вакцинації від ВПЛ до початку статевого життя. [6, 7, 8, 9, 10].

Папіломавіруси являють собою групу ДНК-вмісних вірусів розміром 40-55 нм, що мають певні особливості. На даний час описано більше 200 типів ВПЛ. ВПЛ уражає виключно епітеліальні клітини, тобто шкіру і слизові оболонки. Реплікація вірусу відбувається в базальному шарі епідермісу. Для ВПЛ характерний надзвичайно важкий цикл розвитку, що залежить від часу і ступені диференціації клітин [8, 11, 12].

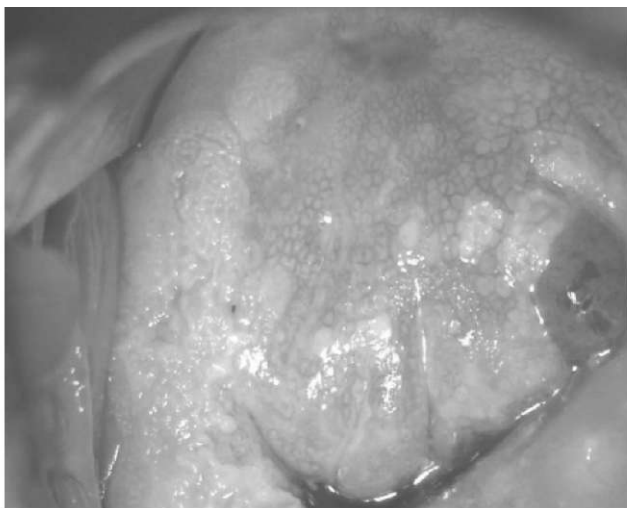


Рис. 1. Пацієнтка К., 25 років. Плоскі конділоми шийки матки, помірна дисплазія метаплазованого епітелія, С1Ь2 (Проба з оцтовою кислотою).

Але, не зважаючи на це, дані про ПВІ відносяться до тієї області медичних знань, де ще є багато діагностичних і терапевтичних проблем. Один із перспективних напрямків подальшого вивчення впливу ВПЛ на етіологію і патогенез передракових та ракових процесів шийки матки є пошук причин та ко-факторів, які дозволяють вбудовуватись ДНК вірусу в геном клітин епітелію.

Вважається, що лише потрапляння вірусу папіломи людини до організму недостатньо для розвитку захворювання, і величезну роль у цьому процесі відіграють різноманітні фактори ризику, зокрема ранній початок статевого життя, ризикована сексуальна поведінка, паління, імунодефіцит та різноманітні генітальні інфекції. Серед останніх особливу увагу привертає вірус простого герпесу (ВПГ), ДНК якого виявляється у 30-40% раку шийки матки [12, 15, 18, 19, 20]. А за даними Жукової Н. П. у 82% пацієнток з патологією шийки матки виявляють асоціацію інфекцій, що передаються статевим шляхом комбінації з вірусом герпесу. Найчастіше зустрічаються наступні мікст-інфекції: ПВІ, ВПГ, гарднерелли, а також ПВІ, трихомонади і гарднерелли. [21]

Перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ) залежить від стану імунної системи. У молодих жінок з нормальним станом імунної системи і 70-80 % випадків ВПЛ-інфікування може бути транзиторним і тоді відбувається спонтанне очищення ураженої тканини від ВПЛ. Відмічають також латентний перебіг ПВІ, що характеризується відсутністю клінічних і морфологічних змін при наявності ВПЛ і організмі, що вимагає постійного контролю за станом епітелію шийки матки [11, 12, 13, 14].

Відомо, що внаслідок інфікування і персистенції ВПЛ, відбувається інтеграція геному вірусу в геном базальних клітин багатoshарового плоского епітелію екзоцервіксу, що призводить до підвищення їх проліферативної активності й онкогенної мутації [15, 16, 17]. Зміни епітелію шийки матки внаслідок ураження ВПЛ, показані на рисунку 1 і 2.

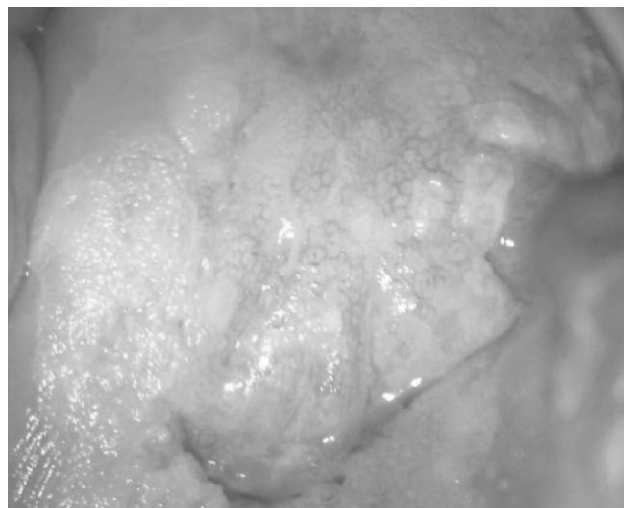


Рис. 2. Та ж пацієнтка. Тест Шиллера.

Герпетична інфекція агресивна щодо епітелію вагіни та шийки матки, і зустрічається найчастіше серед тих, що уражають статеві органи. Широке розповсюдження вірусу простого герпесу, його пожиттєва персистенція в організмі людини, широка варіабельність клінічних проявів, часте рецидивування і висока частота безсимптомного носійства робить вивчення герпетичної інфекції важливим завданням сучасної науки [22]. ВПГ є одним з найбільш поширених у світі, що обумовлено високою сприйнятністю людини до ВПГ 1 і 2 типів. Контакт з цією інфекцією відбувається у більшості людей, який підтверджується виявленням антитіл до ВПГ 1 і 2 типів у 80-90 % дорослого населення. Це обумовлено різноманітністю шляхів передачі і здатністю вірусу до довичного персистування в клітинах нервової системи [23].

Всесвітня організація охорони здоров'я в 1999 році оголосила про пандемію герпетичної інфекції в світі [24, 25].

Дослідження останніх років дозволяють чітко окреслити вплив ВПГ на протікання папіломавірусної інфекції. А саме:

- ВПГ стимулює реплікацію ВПЛ;
- ВПГ призводить до інтеграції ВПЛ геному в геном клітини господаря, що є однією з умов пухлинної трансформації;

- Герпетичні ураження є одними із тих ко-факторів, які полегшують шлях доступу ВПЛ до базального шару клітин.

Також встановлено, що для іморталізації клітин, інфікованих ВПЛ16 та ВПЛ18 типів, необхідний лише певний фрагмент ДНК ВПГ, довжиною 2480 нуклеотидних пар (BC24), який кодує неідентифікований білок розміром 412 амінокислот [15].

Поєднання ВПГ і ВПЛ посилює вірусне навантаження, що швидше призводить до неопластичної трансформації епітелію [24, 25, 26, 27].

До виявлення ВПЛ обговорювалася роль герпетичної інфекції, оскільки в ряді досліджень було показано, що до 80 % жінок, хворих раком шийки матки, мали інфікування ВПГ-2. Ще в 1989 р. N. Popescui, DiPaolo запропонували теорію, що інтеграція ВПЛ в геном ссавців може викликати генетичну нестабільність і неконтрольований поділ клітин, що робить їх ще більш вразливими для інших вірусів, які можуть сприяти неопластичній трансформації клітин. Однак ВПГ не асоційований з усіма випадками цервікального раку. Наявність ВПГ як моноінфекції в організмі не підтверджує, але і не виключає ризик розвитку РШМ. Так, згідно даних літератури, у жінок з герпес-вірусною інфекцією статевих органів спостерігається підвищений ризик розвитку РШМ в 2-4 рази, порівняно з тими, що не інфіковані ВПГ [25, 27].

ВПГ може змінювати ріст клітин, іморталізованих ВПЛ 16/18 типу. Було встановлено, що ВПГ може інфікувати епітеліальні клітини шийки матки і викликати трансактивуючу експресію генів E6/E7. Згідно даних багатьох досліджень поєднання ВПГ і ВПЛ індукує плоскоклітинну карциному [26].

Сучасним напрямком діагностики є дослідження неопластичних змін клітин епітелію цервікального каналу шийки матки жінок імуноцитохімічним методом для визначення рівня експресії білка p16INK4a, позитивна експресія якого визначається від 1 до 3 балів в епітелії та ядрах клітин вірус-позитивних жінок. Слід відмітити, що, згідно даних літератури, найбільш виражена експресія (3 бали) спостерігається у жінок з асоціацією ВПЛ та ВПГ-2. Слабопозитивна експресія (до 1-ого балу) спостерігалась у 2-х вірус-негативних жінок з легкою дисплазією шийки матки [28].

Проблемою є те, що відсутність скарг і чіткої клінічної картини призводить до труднощів в діагностиці захворювання. Клінічні прояви генітального герпеса можуть змінюватися при імунодефіцитних станах, при поєднаних вірусних ураженнях, що змінює клінічну картину захворювання [29, 30].

Згідно останніх даних різних авторів, вірусні ураження шийки матки при фонових і передракових захворюваннях виявляються у 52,2 %. Із них ВПГ виявляється у 14-40 %, ВПЛ у 15-25 % і комбіноване ураження ВПЛ і ВПГ зустрічається у 22,8 % [11, 22, 30, 31]. При цьому, для злякисного переродження не потрібно постійної присутності вірусу ВПГ в клітині, оскільки він діє методом «одного удару» («hit-and-run»). Дис-

кусії викликає лише те, що є початковим у розвитку канцерогенеза. Так, дослідження одних авторів (Adam E. et al., 1998) показують, що інфікування ВПГ-2 передує ВПЛ, а інших, і вони більш багаточисленні, припускають, що ВПГ-2 діє на пізніх стадіях канцерогенезу [6, 26, 32].

При важкій дисплазії шийки матки, яка поєднується з герпетичним ураженням багатошарового плоского епітелію, відмічається активація антиапоптозних програм, що пришвидшує розвиток патологічних змін [23, 33]. Додатковими факторами, що сприяють запуску механізмів вірусного канцерогенезу, є зниження загального імунітету, часта зміна статевих партнерів, ІПСШ, травми шийки матки з утворенням зони трансформації, ранній початок статевого життя (до 18 років), куріння [6, 11, 17, 34].

Канал шийки матки покритий циліндричним епітелієм, а вагінальна поверхня шийки матки - багатошаровим плоским епітелієм. Важливе клінічне значення має так звана зона трансформації, що являє собою межу між багатошаровим плоским і циліндричним епітелієм. Саме в цій ділянці найбільша адгезія інфекційних агентів і в ній найчастіше розвиваються диспластичні і пухлинні процеси шийки матки [32, 35].

Небезпека розвитку інвазивного раку змушує лікарів вдаватися до надмірної кількості хірургічних втручань у пацієнток із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN). Але тільки хірургічне втручання не усуває причину захворювання, і протягом наступних 2-5 років виникає рецидив. Щоб уникнути рецидиву потрібно подіяти безпосередньо на чинник. Враховуючи незаперечну роль обох вірусів (ВПГ і ВПЛ) у виникненні CIN, лікування повинно бути направлене не окремо на кожен вірус, а на вірусну асоціацію (ВПГ+ВПЛ). На сьогоднішній день в Україні немає розроблених протоколів ведення пацієнток із асоціацією ВПЛ і ВПГ, тому можна взяти до уваги позитивний досвід лікування. Так, згідно досліджень Патапова, позитивний ефект отримано від лікування препаратами Валавір (+інтерферон) за схемою: Валавір по 500 мг 2 рази на добу, 10 днів+ інтерферон. Досягнуто наступні результати: великий відсоток елімінації збудників, високий процент повного одужання з повним відновленням епітелію ШМ, обмеження інфікування ВПЛ стовбурового пулу клітин (гальмування процесів ділення) [15].

Т. Ф. Татарчук рекомендує для позитивного ефекту від хірургічного лікування (діатермокоагуляція, кріодеструкція та інші), а також, щоб уникнути рецидиву, за 10 днів перед хірургічним втручанням проводити лікування за схемою: інтерферон 2 рази на день вагінально + Валавір по 500 мг 2 рази на день per os.

Після проведення такого протівірусного лікування автори відмічають прискорення процесів епітелізації і регенерації, швидке відпадання струпа.

Якість лікарського препарату Валавір визначається доказаною ефективністю та безпекою. Валавір довів повну біоеквівалентність оригінальному препарату.

На відміну від препаратів ацикловіру, Валавір має:

- в 3-5 разів вищу біодоступність - 54 % (у АЦ 20 %);

Акушерство та гінекологія

- найзручнішу кратність прийому - 1-2 рази/добу (у АЦ - 3-5 р/добу);

- концентрації в організмі при прийомі per os, які порівнюються з в/в введенням ацикловіру.

Також до цього часу активно вивчається механізм прямої протівірусної дії на вірус папіломи людини препарату Валавір.

Проте, незважаючи на існування численних гіпотез, біологічні закономірності неопластичної транс-

формації у жінок із CIN на тлі поєднання герпетичної і папіломавірусної інфекцій залишаються дискусійними, доступні дані літератури не завжди однозначні, причинно-наслідковий зв'язок між ними знаходиться в процесі вивчення. Таким чином, консорціум ВПЛ та інших вірусів, зокрема ВПГ, ще вивчається і тема є надзвичайно актуальною для подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коротич С. Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С. Є. Коротич // Жіночий лікар. - гОО8. - №4. - с. г8.

г ^ ^ ^ . D.etai. Prevaience of Antibodies to Chiamydia Trachomatis'and'Cervicai'Intraep-itheii'Neopiasia'/'The'Cervix and the iower femaie genitai tract. - гООг. - Voi. 9. - N 4. - P. 171-175.

3. Пантьо В. А. Використання діодного лазера у лікуванні гінекологічної патології/ В. А. Пантьо, І. І. Пацкань, В. І. Пантьо // Фотобіологія та фотомедицина. - гОО9. - №1. - С. 8-13.

4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — СПб., гОО5. — 464 с.

5. Василевская Л. Н. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки / Л. Н. Василевская. — М.: Медицина, гОО5. — 160 с.

6. Татарчук Т. Ф. Патология шейки матки. Какие задачи стоят перед врачом гинекологом? / Т. Ф. Татарчук, Т. Н.Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - гО13. - №1(9). - С. 39-48.

7. Чесановская Е. Вакцинация от рака шейки матки / Е. Чесановская // 3 турботою про жінку. - гО10. - №8. - С. 6-8.

8. Bosh F. X. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infection and Time-Specific Implications in Cervical Neoplasia. / F. X. Bosh, A. N. Burchell, M. Schiffmann // Vaccine. ^ОО8. - Voi. г5. -P.1-16.

9. Ciszek B. The application of human papilloma virus genotyping for the identification of neoplasia lesions in the cervix of women with abnormal cytology smears / B. Ciszek, J. Heimrath, M. Ciszek // Adv Ciin Exp Med. - го1г. - № г1(6). - P. 759-766.

10. Poppe W. A J. Human Papillomavirus Vaccines - Vaccinate and Catch up! / W. A. J. Poppe // European Obstetrics and Gynaecology. - гО1г. -V. 7, № 1. - P. 39-41.

11. Довлетханова Э. Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э. Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. - гО13. - № 1. - С.1-4.

1г. Бурьяк Д. В. Папилломавирусная инфекция в гинекологии: современное состояние проблемы / Д. В. Бурьяк С. И. Михалевич // Медицинские новости. - гОО8. - №г.

13. Грибова Н. С. Особенности изменения иммунорегуляторной системы у женщин с фоновой патологией шейки матки / Н. С. Грибова, Г. И. Хрипунова, Н. Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. - гОО9. - Том 5 № 1. - С. 49-51.

14. Хаца І. І. Сучасні аспекти діагностики, лікування і профілактики папіломавірусної інфекції у жінок/ І. І. Хаца, Ю. В. Андрашко // 3 турботою про жінку. - гОО9. - № 3. - С. Ю-1г.

15. Потапов В. О. Етіотропна терапія поєднаної герпес-вірусної та папіломавірусної інфекції у жінок з церві каль-

ною інтраепітеліальною неоплазією / В. О. Потапов, О. О. Білодід, О. В. Шпонька [та ін.] //Здоров'я України. - гО13. - № 1. - С. 1-4.

16. Jimenez J. J. Human Papillomaviruses (HPV) in Gynaecological cytopathology: from molecular biology to clinical testing / J. J. Jimenez, H. Huang, M. Hindahi // Cytopathology. - гОО3. - № 3. - P. 176-189.

17. Волошина Н. Н. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: актуальность и пути решения проблемы / Н. Н. Волошина // Медицинские аспекты здоровья женщины. - гО11. - № 5. - С. 40-43.

18. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей. Под ред. В. И. Кулакова, А. Ф. Пухнер. - Москва - гОО3. - г34с.

19. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина. - М.: ГЕОТАР-МЕД, гООг. - 111 с.

гО. Биткина О. А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека / О. А. Биткина, Р. Д. Овсянникова. - М.: Медицинская книга, гОО4. - 36 с.

г1. Жукова Н. П. Влияние сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки / Н. П. Жукова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова, Н. С. Дейкало, Е. Д. Кожар // Охрана материнства и детства. - гОО6. - С. 36-40.

гг. Бейманова Е. В. Роль герпетической инфекции в формировании гинекологической патологии / Е. В. Бейманова, С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. - гО10. - № 1-15. - С. 78-83.

г3. Гринкевич Т. М. Особенности лікування ендоцервіцитів при генітальному герпесі / Т. М. Гринкевич // Вісник наукових досліджень. - гОО3. - № 4. - С. 77-78

г4. Gottlieb S. L., Douglas JM Jr, Schmid DS et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 1 infection in five sexually transmitted disease-clinics. J. Infect. Dis. гООг. - № 185. - P. 1381-1389.

г5. Трубникова В. И. Сочетанная вирусная инфекция в генезе дисплазий шейки матки / В. И. Трубникова, Н. В. Вознесенская //Здоровье Казахстана. - гО13. - №8 (19).

г6. Д. М. Семенов. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / Д. М. Семенов //Охрана материнства и детства. - гОО6. - № г-8. - С. 98-106.

г7. Єгоров О. О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О. О. Єгоров // Жіночий лікар. - гО10. - № 5. - С. 37-43.

г8. Гренкова Ю. М. Воспалительные заболевания шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Ю. М. Гренкова, М. А. Репина // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - го11. - № 3. - С. 1гг-1г9.

г9. Чигвинцева Е. А. Современные проблемы эпидемиологии диагностики и лечения герпес-вирусных забо-

леваний / Е. А. Чигвинцева, Н. М. Герасимова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. - № 3. - С. 89-94.

30. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы / М. Брагина // 3 турботою про жінку. - 2010. - № 3. - С. 10-13.

31. Русакевич П. С. Системный и функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса / П. С. Русакевич, Р. В. Гришанович // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 3 (45). - С. 22-28.

32. Свердлова С. С. Вирусные заболевания шейки матки / С. С. Свердлова, Дианова Т. В., Каменщикова Н. В. // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 6. - С. 136-137.

33. Лесничая О. В. Процессы клеточного обновления и их взаимосвязь с герпетическим поражением при тяжелой интраэпителиальной цервикальной неоплазии и раке шейки матки / О. В. Лесничая, Ю. В. Крылов, Д. М. Семенов, А. К. Гриб // Вестник ВГМУ. - 2010. - Т. 9, № 2. - С. 36-45.

34. Бугрей О. В. Анализ случаев патологии шейки матки у больных с папилломавирусной инфекцией / О. В. Бугрей, А. А. Молошок // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - № 3 (32). - С. 244.

35. Видяева И. Г. Детекция вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки / И. Г. Видяева, Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина, Л. Ф. Писарева, Л. А. Агаркова [и др.] // Практическая медицина. - 2009. - № 4. - С. 71-73.

Отримано 27.01.14