

Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів Протефлазиду у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією

В.В. Камінський^{1,2}, А.А. Суханова^{1,2}, М.Н. Шалько^{1,2}, В.В. Суменко¹, Ю.В. Лавренюк¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ, Україна

У статті представлені результати оцінювання клінічної ефективності системного, місцевого та одночасного системного і місцевого використання прямих противірусних препаратів – природних флавоноїдів Протефлазиду, які чинять імунотропну дію і стимулюють апоптоз, під час лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

Мета дослідження: порівняння ефективності лікування CIN I–II, зумовленої вірусом папіломи людини (ВПЛ), при застосуванні препарату Протефлазид® у формі монотерапії системно, місцево та одночасно системно і місцево.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня (CIN I–II), зумовленою ПВІ. Усі пацієнтки проходили обстеження та лікування у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) і були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 30 (33,33%) пацієнток, які отримували лікування препаратом Протефлазид® у крапельній формі за наступною схемою: по 15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс – безперервно.

До II групи було включено 30 (33,33%) жінок, які отримували місцево лікування з використанням супозиторіїв Протефлазид® за наступною схемою: по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів кожного місяця у міжменструальний проміжок; курс – 3 міс. Лікування розпочинали одразу після менструації. На момент менструації робили перерву у лікуванні.

До III групи увійшли 30 (33,3%) обстежуваних жінок, які отримували одночасно супозиторії препарату Протефлазид® – по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів; курс – 3 міс (щомісячно по 14 днів у міжменструальний проміжок), та крапельну форму препарату Протефлазид® за схемою: 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс – безперервно.

Ураховуючи, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс, ми обрали тривале лікування – тримісячний курс, щоб елімінувати вірус і попередити рецидив ПВІ.

Результати. Системне застосування препарату Протефлазид®, краплі (per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток.

Місцеве застосування препарату Протефлазид®, супозиторії при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або приводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 76,7% випадків.

Одночасне місцево та системне застосування препаратів Протефлазид®, супозиторії та Протефлазид®, краплі протягом 3 міс у терапії CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, привело до регресії CIN I до норми та CIN II у CIN I у 83,3% хворих; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 90,0% випадків.

Заключення. Протефлазид® можна рекомендувати для впровадження в практику як безпечний та ефективний препарат для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування Протефлазид® (супозиторії + краплі), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

Ключові слова: дисплазія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, папіломавірусна інфекція, противірусна терапія.

Рак шийки матки (РШМ) посідає сьоме місце серед найбільш поширених видів онкологічних захворювань серед жінок Європейського регіону. Його частка у структурі загальної онкологічної захворюваності становить близько 3,8% [14] і є другим найбільш поширеним видом раку серед жінок у світі [15]. Більшість випадків РШМ виявляють у менш розвинених регіонах – у країнах з низьким і середнім рівнем прибутків і рідше – у країнах з високим рівнем прибутків, де діють програми скринінгу [1, 14, 15, 16].

В Україні, за даними національного канцер-реєстру, РШМ посідає п'яте місце у структурі онкологічних захворювань серед жінок. На сьогодні в Україні реєструють 20 випадків захворювання РШМ на 100 000 жіночого населення [17].

Доведено, що РШМ протягом багатьох років передують передракові ураження – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia, – CIN).

CIN найчастіше локалізуються у зоні трансформації епітелію шийки матки і асоціюються з персистуючою інфекцією, спричиненою вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Залежно від ступеня вираженості диспластичних змін в останні роки більшість онкологів-практиків використовують класифікацію неоплазій, запропоновану R.M. Richard (1968). Морфологічно розрізняють неоплазію легкого (CIN I), помірного (CIN II) і важкого (CIN III) ступеня.

CIN I характеризується поліморфізмом клітинних елементів з вираженою гіперхромією ядер і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, причому все це спостерігається у поверхневій третині пласта багатошарового плоского епітелію [4, 5].

У разі CIN II процес прогресує, визначається клітинний атипізм і численні мітози вже у половині епітеліального пласта від базальної мембрани.

CIN III характеризується клітинним атипізмом у 2/3 товщини епітелію, на відміну від карциноми *in situ*, коли атипія наявна в усьому епітелії – від базального до поверхневого шару.

Диференціальна діагностика тяжкого ступеня дисплазії та інвазивного раку у цитологічному препараті часто буває утрудненою. Тому їх об'єднали у категорію «інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності» (HSIL (Bethesda System): High grade squamous intraepithelial lesion), яка включає помірну, тяжку дисплазію (CIN II, CIN III), рак *in situ*.

Щорічно у світі первинно діагностують більше 30 млн випадків дисплазії плоского епітелію шийки матки легкого ступеня, а дисплазії помірної та тяжкого ступенів – більше 10 млн випадків [8]. На жаль, в Україні реєстрація захворюваності на передрак шийки матки канцер-реєстром не проводиться, тому дані суперечливі, оскільки облік захворюваності здійснюється за даними робіт окремих авторів і становить від 18 до 43% патології шийки матки.

Інтраепітеліальні пошкодження шийки матки, по суті, є етапами цервікального канцерогенезу.

Існує дві концепції виникнення інвазивного РШМ на тлі персистенції ВПЛ:

Перша (класична) – відображає послідовну зміну CIN I, II, III на інвазивний рак (переважна більшість випадків);

Друга – визначає, що CIN II–III, які належать до HSIL-ураження, можуть виникати, минаючи CIN I [2–4].

Своєчасна діагностика і лікування CIN є профілактикою інвазивного РШМ.

Діагноз дисплазії епітелію шийки матки не означає 100% розвиток РШМ. Насправді більше 74% жінок з дисплазією помірної ступеня одужують протягом 5 років (Holowaty P. et al., 1999). Аналіз результатів диспластичних змін плоского епітелію шийки матки засвідчив, що при CIN I регресія спостерігається у 57%, персистенція – у 32%, прогресія – в 11%, розвиток інвазивного РШМ відбувається в 1% випадків. У той же час при CIN III регресія простежується у 32%, а малігнізація відбувається більш ніж у 12% випадків [10].

За даними інших досліджень, 91% дисплазій легкого ступеня, виявлених за ПАП-мазками, самостійно регресують протягом 36 міс, 3% переходять у тяжку ступінь дисплазії [11].

На сьогодні великою кількістю досліджень доведено, що дисплазії епітелію шийки матки, а також РШМ виникають на тлі наявності папіломавірусної інфекції (ПВІ).

Інфікованість ВПЛ – основний і ключовий фактор ризику розвитку РШМ. У 99,7% випадків РШМ в організмі жінки виявляють наявність того чи іншого серотипу ВПЛ [12]. Епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок є клітинами-мішенями для даного вірусу. Кінцевим результатом трансформативної дії ВПЛ є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої і призводить до РШМ [6].

Окремі типи ВПЛ – високоонкогенні (ВО) – мають підвищену здатність трансформувати епітелій шийки матки з наступною малігнізацією.

На першому місці у світі 16-й тип – виявляють практично у 50% пацієнток з РШМ. На другому місці 18 тип – у 15% пацієнток з РШМ. На третьому – 31-й і 45-й типи – у сумі у 10% пацієнток з РШМ діагностують ці типи ВПЛ [12, 21, 22].

В Україні ВПЛ-16 також посідає перше місце у всіх регіонах незалежно від віку пацієнток. Епідеміологічною особливістю ВПЛ-інфекції в Україні є висока частота циркуляції ВПЛ 53, 31, 33, 68-го генотипів; 18-й генотип знаходиться тільки на 9-у місці. Ризик персистенції ВПЛ, прогресія дисплазії епітелію шийки матки зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ із високим вірусним навантаженням.

Етіологічним фактором розвитку CIN I і CIN II можуть бути як високо- так і низькоонкогенні генотипи ВПЛ [2, 23].

У вітчизняній та світовій літературі є багато відомостей стосовно того, що інфікування ВПЛ відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). У міру просування до поверхні епітелію клітини диференціюються. Саме у диференційованих клітинах ВПЛ активно реплікується. Процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс (Stanley Margaret A., 2012). Цей факт зумовлює необхідність тривалої терапії ВПЛ, не менше 3 міс.

У подальшому при прогресуванні ПВІ важлива роль належить зниженню імунного захисту і порушенню процесів апоптозу.

Нездатність імунної системи впоратися з вірусом призводить до тривалої персистенції ВПЛ в епітелії шийки матки. ДНК вірусу інтегрується у ДНК епітеліальної клітини. Починається синтез так званих онкобілків Е6 і Е7. Онкобілки ВПЛ Е6, Е7 зв'язуються з клітинними білками – супресорами утворення злоякісних клітин (p53 і pRB). Блокується апоптоз (самознищення) інфікованої клітини; також блокується контроль проліферації. У результаті змінені клітини безконтрольно посилено діляться – формується клон пухлинних клітин.

Слід зазначити, що інфікування епітеліальних клітин ВПЛ є необхідним, але недостатнім фактором для розвитку раку. Для формування необоротної неоплазії необхідні також активна експресія генів Е6 і Е7, причому високоонкогенних типів ВПЛ; індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16-ОН; індукція множинних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження [18].

На жаль, незалежно від існуючого рівня знань про передракові захворювання шийки матки, можливостей їхньої діагностики та лікування, на інвазивний РШМ захворюють понад 500 тис. жінок на рік у світі, а 274 тис. помирають від цього захворювання [9]. В Україні загальна кількість хворих, які перебувають на обліку з діагнозом РШМ, у 2016 р. становила 52 157 жінок; 1687 у 2015 р. померли від РШМ [17].

Така статистика зобов'язує лікарів удосконалити підходи до оптимізації менеджменту та лікування CIN, уникаючи гіпердіагностики та необґрунтованих інвазивних втручань у молодих жінок, які можуть завдати реалізації їхньої репродуктивної функції.

Деструктивне лікування, незважаючи на його доведену ефективність, є травматичним і може порушувати репродуктивні плани пацієнтки. А тривале динамічне спостереження і тактика невтручання небезпечні через ризик подальшого прогресування процесу. Тому пошук консервативного і безпечно-го способу лікування CIN I–II залишається актуальним.

На шляху вирішення даної проблеми перспективним напрямом лікування неоплазій класу CIN I–II, асоційованих з ВПЛ, є застосування препарату вітчизняного виробництва Протефлазид® (ТОВ «НВК «Екофарм»), який чинить пряму противірусну дію на ДНК вірусів, до яких належить ВПЛ. Діючою речовиною є флавоноїди *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., які інгібують полімерази (специфічні ферменти ВПЛ) у клітинах, що інфіковані вірусом. Пригнічення цих ферментів приводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що унеможливує його розмноження.

Протефлазид® має специфічну пряму дію на ВПЛ. Це доведено у дослідженнях специфічної антивірусної активності препарату Протефлазид® стосовно ВПЛ в експерименті *in vitro*, проведених в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Грошевського у 2010 р. під керівництвом д-ра мед. наук С.Л. Рибалко. Зниження інфекційного титру в експерименті *in vitro* становило більше 2 lg [20].

Отже, Протефлазид® діє на ПВІ, забезпечуючи її етіотропне лікування.

Співвідношення віку пацієнок та супутньої патології, n=90 (%)

| Вік | Супутня гінекологічна патологія | | | | | |
|-------------------|---------------------------------|----------------|-----------|--------------|-----------------|-------------|
| | Дисменорея | Кісти яєчників | ПМЦ | Безплідність | Лейоміома матки | Ендометріоз |
| 20–26 років | 8 (21,6) | 4 (10,8) | 14 (37,8) | - | - | 4 (10,8) |
| 27–31 років | 2 (6,3) | 7 (21,9) | 2 (6,3) | 6 (18,8) | 2 (6,3) | 4 (12,5) |
| 32 і більше років | 1 (4,8) | 2 (9,5) | 1 (4,8) | 1 (4,8) | 10 (47,6) | 8 (38,1) |

Протефлазид® також чинить імунотропну дію. Він індукує синтез ендogenous α- і γ-інтерферонів і, що важливо, до фізіологічно активного рівня без розвитку рефрактерності, внаслідок якої імунні клітини у відповідь на повторне (багаторазове) введення індуктора не здатні відповідати продукцією інтерферону. Рефрактерність призводить до відсутності першої ланки протівірусного захисту і, як наслідок, виникненню будь-яких інфекційних ускладнень. Отже, препарат можна застосовувати тривало (що важливо під час лікування ПВІ) без ризику виснаження імунної системи.

Крім індукції інтерферонів Протефлазид® нормалізує фактори місцевого імунітету: секреторний IgA, лізоцим, С3 компонент комплементу. Унаслідок цього відновлюється бар'єрна функція слизової оболонки піхви і шийки матки. Препарат також сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки. Це дуже важливий момент для лікування і профілактики рецидивів захворювання, оскільки для проникнення ВПЛ до базальних клітин, де відбувається інфікування, необхідно порушення цілісності епітелію, його бар'єрної функції.

Протефлазид® також забезпечує вплив на важливий механізм прогресування ПВІ – порушення процесу апоптозу. Препарат посилює дію апоптозіндукувальних речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Отже, наявність у Протефлазиду прямої протівірусної дії на ВПЛ, впливу на ключові механізми прогресування ПВІ, що призводять до пухлинної трансформації епітелію шийки матки (ЕШМ), можливість тривалого застосування без розвитку рефрактерності імунної системи дозволяють розглядати призначення Протефлазиду під час лікування пацієнок з легкими і помірними неоплазіями ЕШМ як етіопатогенетичне лікування ПВІ і вторинну профілактику РШМ.

Наразі Протефлазид® представлений двома лікарськими формами: краплі для перорального застосування та супозиторії для вагінального використання. Наявність двох форм дозволяє проводити лікування одночасно системно і місцево та підвищити ефективність терапії ПВІ.

Мета дослідження: порівняння ефективності лікування CIN I–II, зумовленої ВПЛ, при застосуванні препарату Протефлазид® у формі монотерапії системно, місцево та одночасно системно і місцево.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня (CIN I–II), зумовленою ПВІ. Усі пацієнтки проходили обстеження та лікування у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) і були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 30 (33,33%) пацієнок, які отримували лікування препаратом Протефлазид® у крапельній формі за наступною схемою: по 15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс – безперервно.

До II групи було включено 30 (33,33%) жінок, які отримували місцево лікування з використанням супозиторіїв Протефлазид® за наступною схемою: по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів кожного місяця у міжменструальний проміжок; курс – 3 міс. Лікування розпочинали одразу після менструації. На момент менструації робили перерву у лікуванні.

До III групи увійшли 30 (33,3%) обстежуваних жінок, які отримували одночасно супозиторії препарату Протефлазид® – по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів; курс – 3 міс (щомісячно по 14 днів у міжменструальний проміжок), та одночасно призначали крапельну форму препарату Протефлазид® за схемою: 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс – безперервно.

Ураховуючи, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс, ми обрали тривале лікування – тримісячний курс, щоб еліминувати вірус і попередити рецидив ПВІ.

Обстеження пацієнок проводили відповідно до наказів МОЗ України; комплекс обстежень включав: вивчення анамнестичних даних, соціального статусу, загально-клінічне обстеження та рутинний гінекологічний огляд з одночасним забором матеріалу з екто- та ендocerвіксу для бактеріоскопічного та цитологічного дослідження ЕШМ (фарбування поліхромним методом за Папаніколау, а також монохромними методами за Папленгеймом та Гімзою). Було використано полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ВПЛ, напівкількісне оцінювання ДНК ВПЛ, дослідження біоценозу піхви. Комплексна діагностика інфекцій піхви та шийки матки включала в себе два методи: бактеріоскопічний та бактеріологічний. З метою виявлення змін епітеліального покриву шийки матки застосовували просту та розширену кольпоскопію з використанням 3% розчину оцтової кислоти та розчину Люголя. Діагноз у всіх обстежуваних пацієнок був верифікований цитологічно. Пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу для виявлення супутньої гінекологічної патології.

Критеріями виключення у даному дослідженні були наявність запальних процесів та порушення біоценозу піхви.

Ефективність та динаміку лікування оцінювали за станом ЕШМ, каналу шийки матки згідно з даними цитологічного дослідження, рівня вірусного навантаження ВПЛ, вираженості кольпоскопічних/кольпоцервікоскопічних ознак ВПЛ, ступеня вираженості диспластичних змін епітелію після закінчення курсу лікування за запропонованими схемами.

Безпеку препарату оцінювали на підставі даних моніторингу за станом пацієнок, частоти і характеру побічних реакцій, даних лабораторного обстеження, оцінки суб'єктивного стану хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі жінки, включені у дослідження, були репрезентативними за віком, анамнезом, наявною гінекологічною патологією. Середній вік пацієнок, що брали участь у дослідженні, становив: у I групі – 25±0,5 роки, у II групі – 26±0,5 року, у III групі – 25±0,5 року без видимих відмінностей у групах.

За результатами аналізу анамнестичних даних можна відзначити наступне: у віковій категорії пацієнок 20–26 років із супутньої гінекологічної патології були виявлені в основному

Порівняльна характеристика стану епітелію шийки матки за цитологічними даними (до та після лікування)

| Група | Показник | | | | | |
|-----------|--------------|-------|-----------------|-------|----------------|------|
| | До лікування | | Після лікування | | Регрес у групі | |
| | п | % | п | % | п | % |
| I група | 30 | 100,0 | 30 | 100,0 | 18 | 60,0 |
| Тип 1 | 0 | 0,0 | 12 | 40,0 | | |
| CIN I | 18 | 60,0 | 12 | 40,0 | 12 | 66,7 |
| CIN II | 12 | 40,0 | 6 | 20,0 | 6 | 50,0 |
| II група | 30 | 100,0 | 30 | 100,0 | 19 | 63,3 |
| Тип 1 | 0 | 0,0 | 14 | 46,7 | | |
| CIN I | 20 | 66,7 | 11 | 36,7 | 14 | 70,0 |
| CIN II | 10 | 33,3 | 5 | 16,7 | 5 | 50,0 |
| III група | 30 | 100,0 | 30 | 100,0 | 25 | 83,3 |
| Тип 1 | 0 | 0,0 | 18 | 60,0 | | |
| CIN I | 19 | 63,3 | 8 | 26,7 | 18 | 94,7 |
| CIN II | 11 | 36,7 | 4 | 13,3 | 7 | 63,6 |

Таблиця 3

Порівняльна характеристика наявності ДНК ВПЛ в епітелії шийки матки за даними ПЛР (до та після лікування)

| Група | Показник | | | | | |
|-----------|----------------|-----|-----------------|------|------------------|------|
| | До лікування | | Після лікування | | | |
| | ДНК ВПЛ наявна | | ДНК ВПЛ наявна | | ДНК ВПЛ відсутня | |
| | п | % | п | % | п | % |
| I група | 30 | 100 | 8 | 26,7 | 22 | 73,3 |
| CIN I | 18 | 100 | 3 | 16,7 | 15 | 83,3 |
| CIN II | 12 | 100 | 5 | 41,7 | 7 | 58,3 |
| II група | 30 | 100 | 7 | 23,3 | 23 | 76,7 |
| CIN I | 20 | 100 | 3 | 15,0 | 17 | 85,0 |
| CIN II | 10 | 100 | 4 | 40,0 | 6 | 60,0 |
| III група | 30 | 100 | 3 | 10,0 | 27 | 90,0 |
| CIN I | 19 | 100 | 1 | 5,3 | 18 | 94,7 |
| CIN II | 11 | 100 | 2 | 18,2 | 9 | 81,8 |

дисгормональні порушення менструального циклу (ПМЦ) – ановуляція, гіперполіменорея, недостатність лютеїнової фази та дисменорея; 27–31 рік – кісти яєчників, безплідність, а у 32 роки і більше – ендометріоз, лейоміома матки (табл. 1). Згідно з даними про паритет пологів, важливо відзначити, що 85% пацієнток ще не народжували.

Основні скарги пацієнток у всіх вибірках мали подібний характер, а саме – періодичні «контактні» кровомазання зі статевих шляхів під час статевого акту чи під час забору матеріалу для цитологічного дослідження у гінеколога, відчуття дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів.

Цитологічно у всіх пацієнток виявлено специфічні ознаки інфікування ВПЛ: візуалізація чіткої навколядерної зони некрозу (койлозона), наявні двоядерні койлоцити, слабкий дискаріоз та неспецифічні ознаки присутності ВПЛ – нерівномірне забарвлення цитоплазми, збільшення розмірів клітин плоского епітелію, у 57 (63,5%) з них встановлено наявність CIN легкого ступеня. У 33 (36,7%) обстежених пацієнток I, II та III груп цитологічно виявлено наявність CIN помірного ступеня.

Отримані дані цитологічного дослідження ЕШМ пацієнток до початку лікування представлені у табл. 2. Отже, CIN легкого ступеня було виявлено у 18 (60,0%) пацієнток I, у 20 (66,7%) жінок II та у 19 (63,3%) – III обстежуваних груп. CIN помірного ступеня було діагностовано у 12 (40,0%) жінок I, 10 (33,3%) пацієнток II та 11 (36,7%) – III обстежуваних груп.

Під час проведення простої та розширеної кольпоскопії у всіх пацієнток було виявлено дисплазію ЕШМ. Перева-

жали наступні кольпоскопічні дані: пунктація – 41 (45,6%) випадок, ацето-білий епітелій – 27 (30,0%), лейкоплакія – 4 (4,5%), мозаїка – 8 (8,9%).

Також, усім жінкам було проведено дослідження за допомогою ПЛР для визначення наявності та типу ВПЛ до лікування та через 2 міс після закінчення курсу терапії (табл. 3). До лікування всі пацієнтки були інфіковані ВПЛ. У жінок всіх груп було встановлено, що за наявності CIN I результат аналізу визначав інфікування одним типом ВПЛ високоонкогенного штаму, а за наявності CIN II – здебільшого діагностували поєднання кількох типів ВПЛ (високоонкогенного штаму з низькоонкогенними).

Системна монотерапія препаратом Протефлазід® (краплі – I група) сприяла нормалізації кольпоскопічної картини та переходу CIN I в тип I мазка за Папаніколоу у 12 (66,7%) з 18 жінок, а регресії CIN II до CIN I – у 6 (50%) з 12 випадків (див. табл. 2). Слід зазначити, що найвищою ефективністю була у хворих з невеликою площею ураження шийки матки. У цілому регресія CIN у I групі відзначена у 18 (60%) пацієнток. При повторному виконанні ПЛР (див. табл. 3) ВПЛ не виявляли у 22 (73,3%) жінок I групи. Кращий показник елімінації вірусу у жінок з CIN I – у 15 (83,3%) випадках, а з CIN II – у 7 (58,3%) випадках.

У ході проведення дослідження було з'ясовано, що препарат Протефлазід®, супозиторії має дещо вищу ефективність порівняно з крапельною формою даного препарату для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВІ. Місцеве лікування препаратом Протефлазід® супозиторії (II група) у формі монотерапії

дозволило досягнути наступних результатів: відзначено регресію неоплазії у цілому у 19 (63,3%) жінок – регресія CIN II у CIN I – у 5 (50%) з 10 жінок і у 14 (70%) з 20 пацієнток зафіксовано перехід CIN I до нормальної цитологічної картини (див. табл. 2). При повторному проведенні ПЛР-дослідження у 17 (85%) жінок з CIN I ВПЛ не виявили, а з CIN II – у 6 (60%) жінок; у цілому у II групі елімінація ВПЛ відзначена у 23 (76,7%) пацієнток (див. табл. 3).

Дослідження виявило, що під час лікування CIN I–II препаратом Протефлазид® найвищою була ефективність терапії у III групі пацієнток, які отримували лікування препаратом Протефлазид®, супозиторії у поєднанні з одночасним вживанням препарату Протефлазид®, краплі (за схемою, яка описана вище). Нами спостерігалось поліпшення цитологічної (зменшення лейкоцитозу, койлоцитозу, дискаріоцитів) та кольпоскопічної картини перебігу CIN I–II. А саме, відмічено регресію неоплазії у 25 жінок (83,3%) III групи; перехід CIN II у CIN I у 7 пацієнток (63,6%) з 11 і нормалізацію цитологічної картини у 18 жінок (94,7%) з 19 з CIN I (див. табл. 2). При повторному ПЛР дослідженні у 27 жінок (90,0%) ВПЛ не виявлено: у 18 (94,7%) з CIN I і у 9 (81,8%) з CIN II (див. табл. 3).

Отже, одночасне застосування препарату Протефлазид®, краплі системно per os і Протефлазид®, супозиторії місцево сприяє зменшенню площі ураження і ступеня тяжкості процесу, що дозволяє у 90% пацієнток лікувати що патологію консервативно.

ВПЛ-інфікування починається з базального шару і поширюється до поверхні шийки матки, отже, вірус знаходиться у всіх шарах епітелію. Тому для гарантованої елімінації ВПЛ необхідно створити високі концентрації противірусного препарату у всіх шарах епітелію.

Препарат Протефлазид®, супозиторії, діючи місцево, забезпечує максимальні концентрації активної речовини у поверхневих шарах епітелію шийки матки, а Протефлазид®, краплі у максимальній кількості надходять у базальні шари епітелію з кровоносних судин підлеглих тканин.

Отже, одночасне системне і місцево застосування препарату Протефлазид® – це можливість подвійного прямого

впливу на вірус: системно і місцево, що підвищує ефективність противірусної терапії.

У процесі лікування серйозних неочікуваних побічних реакцій не відзначали, лабораторні показники не зазнали негативних змін, що дозволило розцінити переносимість лікування як позитивну.

ВИСНОВКИ

1. Лікування препаратом Протефлазид® CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим, урахувавши його пряму противірусну дію на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом.

2. Системне застосування препарату Протефлазид®, краплі (per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток.

3. Місцеве застосування препарату Протефлазид®, супозиторії при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або приводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 76,7% випадків.

4. Одночасне місцево та системне застосування препаратів Протефлазид®, супозиторії та Протефлазид®, краплі протягом 3 міс у терапії CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, приводить до регресії CIN I до норми та CIN II у CIN I у 83,3% хворих; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 90,0% випадків. Отже, дана схема забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

5. Протефлазид® можна рекомендувати для впровадження в практику як безпечний та ефективний препарат для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування Протефлазид® (супозиторії + краплі), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

6. Представлена схема одночасного застосування препаратів Протефлазиду є перспективною у лікуванні CIN I–II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію жінок.

Сравнительная оценка результативности различных схем применения природных флавоноидов Протефлазида в терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) легкой и умеренной степени, ассоциированных с генитальной папилломавирусной инфекцией

В.В. Каминский, А.А. Суханова, М.Н. Шалько, В.В. Суменко, Ю.В. Лавренко

В статье представлены результаты оценки клинической эффективности системного, местного и одновременного системного и местного использования прямых противовирусных препаратов – природных флавоноидов Протефлазида, которые обладают иммуотропным действием и стимулируют апоптоз, при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) легкой и умеренной степени, обусловленных генитальной папилломавирусной инфекцией (ПВИ).

Цель исследования: сравнение эффективности лечения CIN I–II, обусловленной вирусом папилломы человека (ВПЧ), при применении препарата Протефлазид® в форме монотерапии системно, местно и одновременно системно и местно.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки различной степени (CIN I–II), обусловленной ПВИ. Все пациентки проходили обследование и лечение в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины (КМЦРПМ) и были распределены на три группы.

В I группу вошли 30 (33,33%) пациенток, получавших лечение препаратом Протефлазид® в форме капель по следующей схеме: по 15 капель 2 раза в сутки в течение 3 мес – без перерывов.

Во II группу вошли 30 (33,33%) женщины, получавших местное лечение с использованием супозиториев Протефлазид® по следующей схеме: по 1 супозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней каждого месяца в межмен-

струальный промежуток; курс – 3 мес. Лечение начинали сразу после менструации. На момент менструации делали перерыв в лечении.

В III группу вошли 30 (33,33%) обследуемых женщин, получавших одновременно супозитории препарата Протефлазид® – по 1 супозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней; курс – 3 мес (ежемесячно по 14 дней в межменструальный промежуток), и одновременно назначали капельную форму препарата Протефлазид® по схеме: 15 капель 2 раза в день в течение 3 мес – без перерыва.

Учитывая, что процесс прохождения одной инфицированной клетки от базального слоя к поверхностному может длиться до 3 мес, мы выбрали длительное лечение – трехмесячный курс, чтобы элиминировать вирус и предупредить рецидив ПВИ.

Результаты. Системное применение препарата Протефлазид®, капли (per os) при лечении неоплазии легкой и средней степеней приводит к улучшению состояния эпителия шейки матки в 60% случаев и эрадикации ВПЧ у 73,3% пациенток.

Местное применение препарата Протефлазид®, супозитории при CIN I–II нормализует цитологическую картину или приводит к переходу CIN II в CIN I у 63,3% женщин; ДНК ВПЧ после лечения не обнаруживается в 76,7% случаев.

Одновременное местное и системное применение препаратов Протефлазид®, супозитории и Протефлазид®, капли в течение 3 мес в терапии CIN I, CIN II, ассоциированных с ПВИ, приводит к регрессии CIN I до нормы и CIN I у CIN I у 83,3% больных; ДНК ВПЧ после лечения не обнаруживается в 90,0% случаев.

Заключение. Протефлазид® можно рекомендовать для внедрения в практику как безопасный и эффективный препарат для лечения больных с CIN I и CIN II, обусловленных ПВИ, в форме монотерапии, особенно в схеме одновременного системного и местного применения Протефлазид® (супозитории + капли), что обеспечит высокую терапевтическую эффективность.

Ключевые слова: дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, папилломавирусная инфекция, противовирусная терапия.

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 рідинного екстракту Протефлазид (містить флавоноїди не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на вільну кислоту) із трави Щучка дернистої (*Herba Deschampsia cespitosa* L.) та трави Віліника наземного (*Herba Calamagrostis epriophora* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів; вірусами оперзівального 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 штамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (кламідії, 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 штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протиположення.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражена шлуночкова 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; дітям віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. При вжитті препарату Протефлазид® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** У осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлуночково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічними гастроудодіємним захворюванням можливе загострення гастроудодієму, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відносності.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ПРАТ «Біоліт», ТОВ «Терофарм», ПРАТ «Фітофарм», ПАТ «Фармак. Зеленик, ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: динор ацетат: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазид, одержані із суміші (1:1) трави Щучка дернистої (*Herba Deschampsia cespitosa* L.) та трави Віліника наземного (*Herba Calamagrostis epriophora* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: Бутилгліцероакрилат (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*) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штамми. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протиположення.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-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.** Етіотропну 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.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відносності.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ТОВ «Фармес Груп». **Зеленик.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Листопад 2017. Детальніша інформація – в інструкції для медичного застосування Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії. Ця інформація є оригінальною, конфіденційною, захищеною авторським правом. Репродукція повністю заборонена. Регістраційні посвідчення №144422001/01, №144422002/01, Держ. дозв. №17.02.2021.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

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

www.proteflazid.com.ua



Comparative evaluation of drug use effectiveness in the therapy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of mild to moderate degrees associated with genital papillomavirus infection

V.V. Kaminskiy, A.A. Sukhanova, M.N. Shalko, V.V. Sumenko, Y.V. Lavrenjuk

The results of the evaluation of clinical efficacy include the use of combination therapy with a herbal preparation of direct antiviral and immunomodulatory in the form of suppositories and drops for oral use in the treatment of mild and moderate degrees of cervical intraepithelial neoplasia, which in turn are due to genital papillomaviral infection.

The objective: to compare the effectiveness of treatment with CIN I – II, caused by the human papillomavirus (HPV), when Proteflazid® is used in the form of monotherapy systemically, locally and simultaneously systemically and locally.

Materials and methods. The study involved 90 women of reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying degrees (CIN I – II), due to PVI. All patients underwent examination and treatment at the Kiev City Center for Reproductive and Perinatal Medicine (CMRCC) and were divided into three groups.

Group I included 30 (33.33%) patients treated with Proteflazid® in the form of drops according to the following scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without interruption.

Group II included 30 (33.33%) women who received topical treatment with the use of Proteflazid® suppositories according to the following scheme: 1 suppository 2 times a day for 14 days of each month during the intermenstrual period; course – 3 months. Treatment was started immediately after menstruation. At the time of menstruation did a break in treatment.

Group III consisted of 30 (33.3%) surveyed women who received both suppositories of Proteflazid® – 1 suppository twice a day for 14 days; course – 3 months (monthly for 14 days per intermenstrual period), and at the same time prescribed a drop form of the drug Proteflazid® according to the scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without a break.

Considering that the process of passing one infected cell from the basal layer to the superficial can last up to 3 months, we chose a long-term treatment – a three-month course in order to eliminate the virus and prevent the recurrence of PVI.

Results. Systemic use of the drug Proteflazid® drops (per os) in the treatment of mild to moderate neoplasia leads to improvement of the cervical epithelium in 60% of cases and eradication of HPV in 73.3% of patients.

Local application of the drug Proteflazid® suppositories with CIN I – II normalizes the cytological picture or leads to the transition of CIN II to CIN I in 63.3% of women; HPV DNA after treatment was not detected in 76.7% of cases.

Simultaneous local and systemic use of Proteflazid® suppositories and Proteflazid® drops for 3 months in the treatment of CIN I, CIN II, associated with PVI, led to regression of CIN I to normal and CIN I in CIN I in 83.3% of patients; HPV DNA after treatment was not detected in 90.0% of cases.

Conclusion. Proteflazid® can be recommended for use in practice as a safe and effective drug for treating patients with CIN I and CIN II due to PVI in the form of monotherapy, especially in the simultaneous systemic and local application of Proteflazid® (suppositories + drops), which will provide a high therapeutic efficiency.

Key words: dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, papillomavirus infection, immunomodulatory therapy, antiviral therapy.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 411-92-33

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Шалько Мирослава Назаровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Суменко Владимир Васильевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Лавренко Юлия Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. / Global cancer statistics. // *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61 (2) : 69–90.
- McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9 : 425–34.
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 : 890–907.
- Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heide-man D.A., and Meijer C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 2006; 208 : 152–64.
- Патологія шийки і тіла матки: керівництво для лікарів / Під ред. Коханевич Є.В. – Ніжин: Гідромакс, 2009. – 350 с.
- Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології / Л.І. Воробйова // *Здоров'я жінчини.* – 2015. – № 3 (99). – С. 21–24.
- Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєдна-
- ною з переддухлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією / Л.В. Суслікова, О.М. Борис, В.В. Суменко, А.В. Камінський, А.В. Сербенюк // *Здоров'я жінчини.* – 2009. – № 4 (40). – С. 140–146.
- Кисельова В.І., Крикунова Л.І., Любина Л.В. Інфікування вірусом папіломи людини і прогноз РШМ // *Питання онкології.* – 2010. – № 2. – С. 185–187.
- Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial / Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. [et al.] // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335 (7609). – P. 28–38.
- Oster A.G. Natural history of CIN: a critical review // *In. J. Gynecol. Pathol.* – 1993. – Vol. 12. – P. 186–192.
- Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Chapter 5. / Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24, suppl. 3. – P. S42–51.
- Минкина Г.Н., Манухин І.Б., Франк Г.А. Передрак шийки матки – М.: Аерографмедіа, 2001. – 112 с.
- Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. – New York: McGraw-Hill Medical, 2011. – 656 p.
- Питання і теми охорони здоров'я. Рак шийки матки [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/ru/healthtopics/noncommunicablediseases/cancer/news/news/2012/2/early-detection-of-common-cancers/cervical-cancer>
- Інформаційний бюлетень № 380, березень 2015 г. [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/>
- Інформаційна записка ВООЗ. Комплексна профілактика раку шийки матки та боротьба з ним – здоров'я майбутнього для дівчаток і жінок / Всесвітня організація охорони здоров'я – L'IV Com Sàrl, Villarsous-Yens, Switzerland, 2013. – 13 с.
- Рак в Україні 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – Київ, 2017. – № 18. – 127 с.
- Манжура Е.П. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 5 (111). – С. 19–25.
- Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І.Т. Кишакевич // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2004. – № 2. – С. 116–118.
- Моделирование папилломавирусной инфекции in vitro и изучение влияния Протефлазида на репродукцию вируса папилломы / С.Л. Рыбалко, Ю.И. Порва, Д.Б. Старосила, С.Т. Дядюк, А.В. Руденко // *Материалы симпозиума (7–9 июня 2011 г.).* – СПб., 2011. – С. 29–31.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М., 2008. – С. 14.
- Кутушева Г.Ф. и соавт. Практическая онкология – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 63.
- Суханова А.А. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины / А.А. Суханова, Г.И. Сиротинская, Е.И. Соколова // *Акушерство. Гинекология. Генетика.* – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 12–22.

Статья поступила в редакцию 18.02.2019