

ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

КАКИЕ ЗАДАЧИ СТОЯТ ПЕРЕД ВРАЧОМ ГИНЕКОЛОГОМ?

Патологические процессы шейки матки (ШМ) имеют важное значение как в клинической практике врача-гинеколога, так и в аспекте общественного здравоохранения в целом. Их частота весьма высока и не имеет тенденции к снижению: патологии ШМ занимают значительное место в структуре заболеваний органов репродуктивной системы, выявляясь у 15-20% женщин репродуктивного и у 5-9% женщин менопаузального возраста. Даже доброкачественные фоновые процессы среди всех случаев обращения за гинекологической помощью составляют, по разным данным, 35-80% [1]. Своевременное выявление и адекватное лечение как фоновых процессов, так и предраковых заболеваний ШМ позволяют предотвратить возникновение рака ШМ (РШМ), занимающего третье место по частоте среди злокачественных новообразований половых органов и шестое в структуре общей онкологической заболеваемости. Поэтому проблема ранней диагностики и лечения патологических состояний ШМ в аспекте репродуктивного здравоохранения пациента приобретает особое значение.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патологические состояния ШМ представлены в Международной гистологической классификации ВОЗ (1975, 1995) и Международной номенклатуре болезней (МКБ-10), клинкоморфологической классификации Я.В. Бохмана (1976), классификации патологических процессов ШМ И.А. Яковлевой, Б.Г. Кукутэ (1977) и др. Последняя наиболее распространена в отечественной практике и удобна в использовании.

I. Фоновые процессы

1. Гиперпластические процессы, связанные с гормональными нарушениями:
 - а) эндоцервикоз (простой, пролиферирующий);
 - б) полип (простой, пролиферирующий, эпидермизирующий);
 - в) папилломы;
 - г) лейкоплакия (без атипии);
 - д) эндометриоз.
2. Воспаление:
 - а) истинные эрозии;
 - б) цервициты.
3. Посттравматические процессы:
 - а) разрывы;
 - б) эктропион;
 - в) рубцовые изменения;
 - г) шеечно-влагалищные свищи.

II. Предраковые состояния

1. Дисплазии (для обозначения предраковых изменений ШМ долго использова-

- ли термин «дисплазия», предложенный J.W. Reagan в 1956 г. и утвержденный ВОЗ в 1973 г. В настоящее время принято обозначение «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN).
2. Лейкоплакия с атипией.
3. Эритроплакия.
4. Аденоматоз.

III. Рак

1. Преклинические формы:
 - ▣ внутриэпителиальная карцинома;
 - ▣ рак с началом инвазии;
 - ▣ микрокарцинома.
2. Клинические формы с 1-й по 4-ю стадию заболевания:
 - ▣ плоскоклеточный рак;
 - ▣ железистый рак;
 - ▣ низкодифференцированный рак.

В мировой практике попытки классификации патологических состояний ШМ основываются на оценке степени патологических процессов в многослойном плоском эпителии.

Классификация Европейской экспертной группы:

1. SEA (squamous epithelial abnormalities) – доброкачественные изменения плоского эпителия.
 2. Койлоциты без изменений, позволяющих предположить CIN.
 3. Squamous cell changes – изменения плоского эпителия без четких признаков опухоли.
 4. CIN I – дисплазия легкой степени.
 5. CIN II – дисплазия умеренной степени.
 6. CIN III – интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени, понятие объединяет тяжелую дисплазию и внутриэпителиальный рак (CIS – carcinoma *in situ*).
 7. Рак с подозрением на инвазию.
 8. Инвазивный плоскоклеточный рак.
- Обобщая предложенные классификации для целей клинического изучения, можно выделить следующие формы патологических изменений ШМ:

1. Доброкачественные, или фоновые, патологические процессы в тканях ШМ (МКБ-10: N84.1, N86) – состояния, при которых сохраняется нормоплазия эпителия (отсутствие нарушений процессов митоза клеток эпителия, их созревания, дифференцировки, эксфолиации):
 - ▣ псевдоэрозия (эктопия, эктропион);
 - ▣ истинная эрозия;
 - ▣ полип ШМ;
 - ▣ лейкоплакия;
 - ▣ остроконечные и плоские кондиломы.
2. Предраковые процессы ШМ (МКБ-10: N87, D06) – патологические процессы, характе-

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д.мед.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к.мед.н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины



HPV – основной этиологический агент в развитии CIN. В молодом возрасте CIN чаще всего ассоциируется с инфекцией HSV-2 с клиническими и субклиническими проявлениями генитального герпеса

ризующиеся нарушением нормальной стратификации эпителия в связи с гиперплазией базальных и парабазальных клеток и нарушением их последующей дифференцировки, а именно CIN.

3. Рак ШМ (клинические формы) (МКБ-10: C53).

Адекватное и своевременное выявление патологий ШМ требует определенных навыков диагностики, поскольку течение процессов имеет свои особенности в разные возрастные периоды [18]. ШМ состоит из влагиалищной части, покрытой многослойным плоским эпителием (20 слоев клеток), и эндоцервикальной, в которой проходит цервикальный канал, покрытый цилиндрическим эпителием. В норме в зоне наружного зева цилиндрический эпителий стыкуется с многослойным плоским эпителием. Однако, например, псевдоэрозия, или смещение границ цилиндрического эпителия на влагиалищную часть ШМ, которая у женщин в более старшем возрасте является местом образования предраковых процессов и РШМ, у пациенток в возрасте до 20-25 лет (наблюдается примерно у 25%) соответствует недостаточно сформировавшемуся гормональному статусу и, как правило, не приводит к малигнизации и не требует лечения. У женщин в возрасте 45-50 лет, напротив, линия стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия смещается в цервикальный канал и не визуализируется, что требует определенных навыков диагностики дисплазии и РШМ в пременопаузе. Учитывая, что патологии ШМ часто не имеют специфических клинических признаков (водянистые бели, диспареуния, кровянистые выделения из половых путей при половом акте, мено- и метроррагии), повышение эффективности скрининговых осмотров обеспечивается прежде всего соответствующими навыками врача и качественным взятием материала для цитологической диагностики.

ФОНОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ШМ

К фоновым заболеваниям ШМ относятся эктопия (псевдоэрозия) ШМ, истинная эрозия, эктропион, простая лейкоплакия, полип ШМ, остроконечные и плоские кондиломы.

Псевдоэрозия

(эктопия цилиндрического эпителия)

Псевдоэрозия представляет собой участок ШМ вокруг наружного зева, покрытый цилиндрическим эпителием, образующийся в результате смещения границы между многослойным плоским эпителием влагиалищной части ШМ и цилиндрическим эпителием слизистой оболочки канала ШМ. Цитологически характеризуется наличием в соскобе проли-

ферирующего цилиндрического и кубического эпителия, при кольпоскопии выявляются ярко-красные скопления мелких сосочков. При обработке 3% раствором уксусной кислоты отчетливо видны гроздевидные скопления, а при обработке ШМ раствором Люголя псевдоэрозия не окрашивается в коричневый цвет.

При морфологическом исследовании псевдоэрозии классифицируют на железистые, папиллярные и эпидермизирующиеся. Для железистой псевдоэрозии характерно преобладание желез в зоне эктопии. При папиллярной псевдоэрозии происходит разрастание стромы в виде сосочков, покрытых цилиндрическим эпителием. При длительном существовании псевдоэрозии отмечается ее эпидермизация регенераторным многослойным плоским эпителием по краю эктопии и метапластическим эпителием из резервных клеток [18]. При полной эпителизации псевдоэрозии нередко возникают ретенционные кисты. Неполную эпидермизацию псевдоэрозии называют незаконченной, а полную – законченной зоной трансформации.

Физиологическая (неосложненная) эктопия ШМ

Физиологическая эктопия ШМ является вариантом нормы для девушек-подростков и молодых женщин в возрасте до 23 лет [23]. При выявлении эктопии в этом возрасте пациенткам рекомендуется регулярное наблюдение – осмотр гинеколога раз в 6-12 мес. с контролем результатов цитологического исследования. Именно зона трансформации наиболее часто подвергается малигнизации, поэтому выявление эктопии в возрасте старше 23-25 лет требует тщательного обследования и обязательного лечения. Риск малигнизации существенно возрастает с возрастом, особенно при наличии сопутствующих гинекологических патологий у значительного числа пациенток (воспалительные процессы влагиалища и ШМ, лейкоплакия, плоские кондиломы) [18].

Эктропион ШМ

Эктропион ШМ (иногда встречается термин «посттравматическая эктопия») – это выворот слизистой оболочки канала ШМ в области наружного зева, возникающий после разрывов ШМ или неправильного зашивания таких разрывов, при нарушении техники проведения вмешательств на ШМ. По данным литературы, после родов у 60-65% женщин формируется рубцовая деформация ШМ с образованием эктропиона, с бессимптомным течением, часто обнаруживаемая случайно при профилактическом осмотре [18].



HSV-2 может выступать независимым от HPV этиологическим агентом в развитии карциномы *in situ*

Истинная эрозия ШМ

Истинная эрозия ШМ представляет собой лишенный эпителия участок, возникающий в результате травмы или воспалительных процессов (эндоцервицит). В норме истинная эрозия относится к непродолжительным транзиторным процессам, существуя в течение 1-2 нед. и переходя в псевдоэрозию. При кольпоскопии видны признаки воспаления соединительной ткани (гиперемия, отечность, мелкоклеточные инфильтраты, фибриновые сгустки, при сопутствующем эндоцервиците – выделения из цервикального канала). Эрозии, как правило, обнаруживаются случайно при профилактическом осмотре.

Лейкоплакия ШМ

Лейкоплакия ШМ – это ороговение (паракератоз) поверхностных слоев эпителия ШМ. Часто располагается в зоне трансформации, при осмотре с помощью влажных зеркал выявляется участок на поверхности матки белесого цвета. При кольпоскопическом исследовании обнаруживается шероховатая, складчатая или чешуйчатая поверхность ороговевших слоев, цитологически определяются в большом количестве безъядерные клетки плоского эпителия. При морфологическом исследовании обнаруживают периваскулярные и субэпителиальные инфильтраты, представленные гистиоцитами и плазматическими клетками.

Полипы ШМ

Полипы ШМ представляют собой эпителиальные разрастания слизистой оболочки канала ШМ неправильной формы как одиночные, так и множественные. Полип по своей структуре – это образование округлой формы с гладкой поверхностью, имеющее центральную соединительнотканную ножку с питающим сосудом, покрытую цилиндрическим эпителием (вследствие просвечивания ниже лежащих сосудов приобретает розовую окраску), образующим также железистые или железисто-фиброзные структуры, расположенные в толще полипа. При выпячивании полипа из цервикального канала происходит эпидермизация его части многослойным плоским эпителием (в этом случае полип приобретает беловатую окраску). Причиной образования полипов являются гормональные нарушения и воспалительные заболевания женских половых органов. Полипы могут проявляться метро- и меноррагией, кровянистыми выделениями во время полового акта, усилением слизистых выделений из влагалища.

Кондиломы ШМ

Кондиломы ШМ – это доброкачественные разрастания многослойного плоского эпите-

лия с явлениями ороговения. Являются следствием инфицирования пациентки вирусом папилломы человека (*Human papilloma virus, HPV*). Остроконечные кондиломы – папилломатозные разрастания, представленные отдельными прозрачными сосочками, образующими розетки, часто характеризующиеся экзофитным ростом, с остроконечными выростами многослойного плоского эпителия, часто с зубринками в апикальной части или ворсинчатыми разрастаниями. Могут локализоваться также на фоне цилиндрического эпителия незаконченной зоны трансформации (неполной эпидермизации) и имеют выросты, напоминающие пальмовидную складчатость. Плоские кондиломы характеризуются отсутствием экзофитного роста и располагаются на ШМ, не возвышаясь или слегка возвышаясь над поверхностью эпителия. Как правило, имеют контур неправильной формы, заключающий в себе ограниченную малую, едва выступающую поверхность белесоватого цвета, чаще всего расположенную на фоне многослойного эпителия или в зоне трансформации. После нанесения на слизистую оболочку ШМ 3% раствора уксусной кислоты приобретают яркий снежно-белый цвет, при проведении пробы Шиллера – мозаично-желтое окрашивание. В целом отмечаются минимальная потеря эпителиальной прозрачности и слабо проявляемые сосудистые картины в виде сосудистых вкраплений.

ПРЕДРАКОВЫЕ ПРОЦЕССЫ ШМ

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – это изменения эпителия ШМ, заключающиеся в нарушении стратификации среднего и базального слоя, без изменений в поверхностном слое и строении, но с нарушением слоистости. Для классификации CIN в 1988 г. цитологами было предложено понятие «Squamous Intraepithelial Lesions» (SIL), предполагающее высокую или низкую степень повреждения плоского эпителия. На этом понятии основывается классификация Национального института рака в США «система Bethesda» (1988, 1991, 2001):

1. ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) – атипические клетки плоского эпителия неопределенного происхождения.
2. LSIL (Low-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия легкой степени или CIN I.
3. HSIL (High-grade Intraepithelial Lesion) – поражение эпителия тяжелой степени; понятие объединяет дисплазию умеренной степени, дисплазию тяжелой степени и внутриэпителиальный рак (CIN II и CIN III соответственно).
4. Плоскоклеточный рак.



Пациенткам с CIN при отсутствии эффекта от лечения и/или рецидивах заболевания либо при наличии в гистологическом препарате койлоцитов, маркеров HPV или при выявлении ДНК HPV высокого канцерогенного риска целесообразно проводить скрининг на наличие HSV-2/ЦМВ инфекции (ДНК-тест) методом ПЦР

По классификации ВОЗ (1982) различают три степени CIN:

1. CIN 1 (легкая степень, I степень) представляет собой незначительные нарушения дифференцировки эпителия с умеренной пролиферацией клеток базального слоя. Имеются умеренный койлоцитоз и дискератоз. Изменения захватывают не более 1/3 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Диагностика данной формы дисплазии при проведении цитологического исследования может быть затруднена, поскольку изменения расположены глубоко и забор материала не гарантирует того, что пораженные клетки будут взяты для исследования.

2. CIN 2 (умеренная степень, II степень) характеризуется более выраженными изменениями. Поражение при этом занимает 1/2 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Как правило, имеется койлоцитоз и дискератоз, однако II степень дисплазии может быть и без них.

3. CIN 3 (тяжелая степень дисплазии, III степень). При такой форме поражено более 2/3 эпителиального пласта. Морфологически определяются значительные изменения клеток в виде нарушений соотношений клеточного расположения, гигантские гиперхромные ядра, появление патологических митозов.

МКБ-10 выделяет три степени CIN, из которых третья (CIN III) включает как выраженную дисплазию, так и карциному *in situ*. Поэтому МКБ-10 классифицирует CIN I и CIN II как невоспалительные заболевания женских половых органов в разделе N87, а CIN III – как пограничную преклиническую форму РШМ в разделе «Новообразования *in situ*» (D06).

Следует помнить, что CIN – это морфологическое понятие, которое может не характеризоваться выраженными клиническими проявлениями. При CIN происходит нарушение нормальной стратификации эпителия в связи с гиперплазией базальных, а также парабазальных клеток, с развитием в дальнейшем последующей их дифференцировки (дискариоз во многих клетках базального и парабазального слоев, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра, полиморфизм ядер, множественные делящиеся клетки в средней зоне эпителиального пласта). Наблюдается перестройка эпителиального пласта в целом, появляются малодифференцированные клеточные элементы с явлениями атипии.

При нанесении раствора Люголя на поверхность ШМ вся она равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет, участки дисплазии не окрашиваются. Цитологически отмечается вакуолизация цитоплазмы с накоплением в ней кератогиалина. Локализация CIN за-

висит от возраста: у молодых пациенток – на эктоцервиксе и в области переходной зоны, после 40 лет – преимущественно в цервикальном канале [18].

Основным этиологическим фактором развития CIN является HPV-инфекция. При HPV-индуцированной CIN развивается так называемая койлоцитарная дисплазия: при гистологическом исследовании в верхних слоях эпителия определяется койлоцитоз, в более глубоких – дисплазия. Для классических форм HPV-индуцированной инфекции ШМ типичны папилломатоз, акантоз, удлинение и утолщение сосочков, паракератоз и цитоплазматная кавитализация (койлоцитоз). Методом ПЦР у 90-93% пациенток с CIN определяются HPV высокой онкогенности [16, 18]. К категории высокого онкогенного риска относятся HPV 16-го, 18-го, 45-го, 56-го типов, среднего онкогенного риска – 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 52-го, 58-го, 59-го, 66-го типов.

Последние исследования показывают, что в развитии HPV-ассоциированной CIN значительную роль играет коинфекция – вирус простого герпеса 2-го типа (*Herpes simplex-2*, HSV-2), наличие у пациентки которого обуславливает большую степень поражения эпителия. HSV-2 способствует онкогенной трансформации многослойного плоского и цилиндрического эпителия ШМ, что приводит к дисплазии. При этом для злокачественного перерождения не требуется постоянного присутствия вируса в клетке, т. к. он действует по одноударному механизму («hit-and-run») [3]. Дополнительными факторами, способствующими запуску механизмов вирусного канцерогенеза, являются снижение общего иммунитета, частая смена половых партнеров, травмы ШМ с формированием зоны трансформации, раннее начало сексуальных отношений (до 18 лет), курение, инфекции, передающиеся половым путем [8].

РАК ШМ

Диагностика и лечение РШМ являются прерогативой онкогинекологии. Однако для клинической практики врача гинеколога важно понимание патологических механизмов и переходной стадии процесса. Развитие РШМ у большинства пациенток происходит закономерно в результате прогрессии дисплазии и преклинических форм до микроинвазивного рака: в базальном и парабазальном слоях ШМ возникает гиперпластический процесс с атипией эпителия с нарушением слоистости, но без вовлечения поверхностного слоя и стромы. Затем в этих участках формируется преинвазивный рак с поражением всего эпителиального пласта и, наконец, наступает прорыв базальной мембраны и развитие ин-

вазивного процесса, приводящего к увеличению скорости роста опухоли. Следующий этап – местно-регионарное распространение опухоли с возникновением регионарных метастазов. Чрезвычайно важным для клинициста является сам факт существования латентного периода, необходимого для перехода CIN в преинвазивный и далее в инвазивный рак. Именно этот период обеспечивает возможность активной профилактики заболеваемости инвазивным раком ШМ путем своевременной диагностики CIN и своевременного адекватного лечения.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диагностика фоновых патологических процессов и CIN проводится с помощью рутинных клинических методов обследования (осмотр с помощью гинекологических зеркал, цитологическое исследование мазков из патологических участков, расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия, молекулярно-биологическое исследование соскоба ШМ методом ПЦР). Для выявления патологии в цервикальном канале выполняется цервикоскопия с прицельной биопсией. ПЦР является чувствительным молекулярно-биологическим амплификационным методом обнаружения ДНК HPV, а цитологическое исследование позволяет выявить изменения в клетках и начальные этапы малигнизации до появления визуальных изменений ШМ [5, 18].

Цель лечения патологий ШМ – ликвидация как патологического процесса на ШМ, так и причин, которые способствовали его возникновению, с использованием органосберегающих технологий у женщин репродуктивного возраста. Применяются как консервативные, так и хирургические (деструктивные), а также комбинированные методы лечения. Тактика лечения патологий ШМ определяется анатомическим строением органа и локализацией патологического процесса, особенностями морфологической и эндоскопической картины, возрастом больной и желанием сохранить репродуктивную функцию, наличием сопутствующих генитальных и экстрагенитальных патологий [23].

Одним из главных принципов лечения фоновых патологических процессов ШМ является устранение этиологических причин заболевания. Отсутствие признаков эпителизации псевдоэрозий у женщин старше 23 лет часто связано с нарушениями гормонального характера (недостаточность лютеиновой фазы). При недостаточности лютеиновой фазы рекомендуется назначение разных медикаментозных форм прогестерона [24] – гормональная заместительная терапия гестагенами (прогестерон перорально по 1 капсуле (200 мг) 2-3

раза в день во вторую половину менструального цикла или внутримышечно 12,5 мг, обычно с 16-го дня менструального цикла или сразу после овуляции с учетом продолжительности цикла конкретной пациентки) либо назначение трехфазных оральных контрацептивов в циклическом режиме в течение 3-6 мес. [23]. При наличии позитивного эффекта гормональную терапию целесообразно продлить до наступления полной эпидермизации эктопии, поскольку применение хирургических методов без учета лютеиновой недостаточности может привести к эпителизации зоны деструкции цилиндрическим эпителием и рецидиву псевдоэрозии [18].

Коагуляция, криодеструкция, диатермокоагуляция проводятся только в случае отсутствия эффекта от заместительной терапии на фоне продолжения приема гормональных препаратов. Необходим контроль эпидермизации после коагуляции. Если в зоне трансформации формируются ретенционные кисты, целесообразной является диатермопунктура кист с коагуляцией внутренней эпителиальной оболочки. При развитии очагов субэпителиального эндометриоза можно проводить точечную коагуляцию эндометриоидных гетеротопий сразу после менструации. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль 1 раз в 3 мес. в течение года после окончания лечения [18, 23].

При истинной эрозии выполняют обязательное кольпоскопическое, цитологическое и бактериологическое исследование с местным противовоспалительным лечением и наблюдением за пациенткой [23]. Диатермокоагуляция, крио- и лазерная деструкция являются основными методами лечения псевдоэрозий посттравматического генеза у женщин без рубцовой деформации ШМ. Псевдоэрозии у рожавших женщин, развивающиеся на фоне эктропиона и рубцовой деформации ШМ, целесообразнее лечить методом диатермокоагуляции ШМ в пределах разрывов наружного зева, что позволяет резецировать гиперплазированную, деформированную часть ШМ без иссечения мышечного слоя. Альтернативным методом может быть лазерная конизация или глубокая диатермокоагуляция ШМ. После применения таких методов лечения не наступает грубое рубцевание ШМ, что не отражается на течении последующих родов. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в 3 мес. в течение года [18, 23].

При простой лейкоплакии применяется такая же тактика, как и при лечении псевдоэрозий – коррекция гормональных нарушений,



Ацикловир является крайне активным в отношении вируса HSV-1, однако несколько менее активным в отношении HSV-2. Неэффективен в отношении ЦМВ.



Применение валацикловира в дозе 0,5 г 2 раза/сут. в течение 5 дней в качестве основной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе рекомендовано протоколами лечения генитального герпеса в США и Великобритании. Кроме того, валацикловир активен в отношении ЦМВ

а в случае отсутствия эффекта – удаление методом лазерной деструкции, криодеструкции или диатермокоагуляции при расположении участка лейкоплакии в зоне эктропиона. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в год [23]. При наличии незаконченных доброкачественных зон трансформации применяются криодеструкция, лазерная деструкция, химическая коагуляция, электрокоагуляция, а при законченной зоне трансформации – диатермокоагуляция. При наличии ретенционных кист размером 2 см и более в диаметре показана диатермоэксцизия.

Лечение полипов ШМ оперативное, с обязательным последующим гистологическим исследованием. Полип ШМ может быть удален методом откручивания, после этого ножка полипа коагулируется, если она хорошо визуализирована. Если полип расположен в деформированной разрывом ШМ, в зоне эктропиона, то после его удаления целесообразно выполнять электрокоагуляцию ШМ. Рекомендовано производить после удаления полипа раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки для исключения гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса. Обязателен кольпоскопический, цитологический и бактериологический контроль через 1 мес. после окончания лечения, далее – 1 раз в год [2, 18, 23].

Перед деструктивным лечением псевдоэрозии, полипа и лейкоплакии ШМ следует исключить HPV-инфекцию, которая может протекать в латентной или субклинической форме. При наличии либо ДНК HPV, по данным ПЦР, либо койлоцитоза в гистологическом препарате необходимо проводить противовирусное лечение до применения хирургического и деструктивного метода и позже в период эпителизации очага деструкции. Доказано, что противовирусная терапия значительно снижает риск развития CIN в молодом регенераторном эпителии [18]. При наличии сопутствующей HSV-2 инфекции также целесообразна противовирусная терапия, поскольку вирус HSV-2 может являться самостоятельным маркером развития риска CIN. Еще 20 лет назад в шестилетнем исследовании (интервьюирование пациенток, у которых была диагностирована инвазивная карцинома ШМ), проводившемся в 3 округах штата Вашингтон с декабря 1986 г. по декабрь 1992 г., было показано, что на долю HSV-2 как независимого этиологического агента приходится 5-10% случаев инвазивной карциномы, не связанной с инфицированием HPV (HPV-негативный ДНК-тест) [8].

В более позднем исследовании, проведенном в Непале с 1999 по 2000 г., детально изучалась ассоциация не только между HSV-2

инфекцией и риском развития инвазивной карциномы, но и между HSV-2 инфекцией и риском развития CIN (анализ 1106 мазков, из которых 8% составляли мазки пациенток с CIN: CIN I – 85%, CIN II – 9% и CIN III – 6%). Исследование, результаты которого были опубликованы в 2004 г., показало связь между инфицированием HSV-2 в 11% случаев CIN I и в 33% случаев CIN III с ростом титра антител к HSV-2 от 1:2 при CIN I до 1:7 до CIN III соответственно, причем в 42,1% случаев CIN I в гистологическом препарате обнаруживался койлоцитоз [11].

Немаловажное значение для хорошего эффекта от диатермокоагуляции и криодеструкции имеют качественная санация влагалища и проведенное до манипуляции противовоспалительное лечение [9]. В.Ю. Уджуху и соавт. [10] рекомендуют при инфицировании HPV перед хирургическим лечением эктопий ШМ следующие схемы терапии: интерфероны (генферон) по 500 000 МЕ (после отпадения струпа – 250 000 МЕ) 2 раза в день вагинально в течение 10 дней до и после вмешательства [1], а при наличии микст-инфекции (вирус HSV-2) – фамцикловир 0,25 г 2 раза в день или валацикловир (Валавир®) 0,5 г 1 раз в день по стандартной схеме, или ацикловир 0,4 г 5 раз/сут. в течение 10 дней до проведения деструкции. В случае применения деструктивных методов (диатермоэксцизии, лазерной коагуляции, вапоризации, электрокоагуляции) после проведения противовирусного и иммунокорректирующего лечения отмечается противовоспалительный, антибактериальный эффект, ускорение процессов эпителизации и регенерации, скорейшее отпадение струпа [10]. Обязателен кольпоскопический, цитологический контроль и определение койлоцитарной атипии через 1 мес. после окончания лечения, далее – раз в год [23].

Для лечения остроконечных и плоских кондилом ШМ консервативными методами также предлагается местное и системное применение интерфероновых препаратов (свечи лаферон по 1 000 000 ЕД в течение 10-дневного курса, лаферон по 3 000 000 ЕД внутримышечно, 10 инъекций на курс) [18]. В мировой практике в качестве местной иммуномодулирующей терапии используются также 5% крем имиквимода или 1% мазь подофилина [4, 18].

При выборе тактики лечения CIN необходимо учитывать многие факторы, определяющие выбор метода лечения. В мировой практике не существует единой стратегии лечения CIN легкой и умеренной степени (CIN I, II). В настоящее время разработано несколько концепций ведения таких пациенток.

1. Выжидательная тактика, или стратегия динамического наблюдения (wait-and-see) с обязательным цитологическим и кольпоско-

пическим контролем/HPV-тестированием (ПЦР только при высокоонкогенных типах) раз в 12 мес. [7]. При развитии CIN I-II степени на фоне метапластического плоского эпителия в зоне трансформации у молодых нерожавших женщин проводится прежде всего консервативное лечение, направленное на терапию воспалительных процессов и коррекцию гормональных нарушений. Исследования, проведенные в Новой Зеландии с 2005 по 2009 гг. (452 пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом CIN II, конечная точка исследования – регрессия очагов дисплазии по итогам 4-летнего наблюдения, группа контроля – женщины, получавшие лечение по поводу CIN II), показывают, что стратегия наблюдения (wait-and-see) может использоваться для молодых нерожавших женщин в возрасте до 25 лет: по итогам исследования у 62% женщин наблюдалась спонтанная регрессия очагов дисплазии в стадии CIN II [12]. При отсутствии регрессии и эффекта от консервативной терапии в течение 18-24 мес. показано деструктивное вмешательство. Если после консервативного лечения остаются очаги неэпителизированной псевдоэрозии или после полной эпителизации в зоне трансформации развиваются множественные кисты, то целесообразно проводить диатермопунктуру кист, криодеструкцию, лазерную вапоризацию, диатермокоагуляцию. При отсутствии эффекта после проведенного консервативного лечения и наличии тяжелой дисплазии в эпителии, покрывающем влагалищную часть ШМ, следует выполнять диатермокониацию, позволяющую исследовать удаленный участок и исключить малигнизацию дисплазии [18].

2. Стратегия немедленного лечения после получения результатов первой кольпоскопии: патологический эпителий ШМ подвергается локальному воздействию в виде деструкции пораженного участка описанными выше методами. Позиция ВОЗ в отношении CIN I допускает оба метода – как выжидательную стратегию, так и немедленное лечение. Однако в отношении CIN II и CIN III ВОЗ рекомендует немедленное лечение методом криодеструкции или электрокоагуляции (петлевой электрической эксцизии) [21, 27]. Тем не менее, в мировой практике не существует единого мнения о том, какое лечение наиболее целесообразно у больных с умеренной дисплазией ШМ (CIN II) в возрасте до 40 лет – криодеструкция, лазерная вапоризация или радиоволновая эксцизия. Объем вмешательства зависит, как правило, от степени рубцовой деформации ШМ, выраженности эктропиона, возраста и расположения дисплазии в цервикальном канале. Выполнение конизации ШМ способствует уменьшению дополнительных стыковых зон цилиндрического и многослойного плоского эпителия вокруг устьев желез и линии стыка в области наружного зева, а также исключает развитие процесса в цервикальном канале [18, 21, 27].

При CIN тяжелой степени (CIN III) у подростков и молодых женщин, локализующейся обычно в зоне трансформации на влагалищной части ШМ, применяется как стратегия наблюдения в течение 24 мес. (контроль 1 раз в 6 мес.) при удовлетворительных результатах кольпоскопии, так и стратегия немедленного лечения при неудовлетворительных результатах кольпоскопии (радиохирургическая или электрокониация). Нерешенным остается вопрос об объеме оперативного вмешательства у женщин после 40 лет при наличии CIN III в сочетании с сопутствующей

гинекологической патологией: диатермо- или электрокониация, ампутация ШМ или гистерэктомия. При аденокарциноме *in situ* предпочтительным методом лечения остается гистерэктомия, однако при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию могут применяться органосберегающие методы [27].

После проведения деструктивного лечения по поводу CIN обязателен кольпоскопический и цитологический контроль через месяц после окончания лечения, далее – 1 раз в год [23]. Преимущества и недостатки стратегий динамического наблюдения и немедленного лечения, а также выбор оптимального метода лечения остаются открытыми вопросами. Однако различные руководства по лечению CIN «единодушны» в методиках обследования: совместном использовании HPV-тестирования и цитологии, что позволяет увеличить чувствительность выявления CIN II и CIN III до 96-99%. Помимо роли HPV как основного этиологического агента в развитии CIN, доказанной и подтвержденной ВОЗ, в молодом возрасте CIN чаще всего ассоциируется с инфекцией HSV-2 с клиническими и субклиническими проявлениями генитального герпеса. Установлено, что у больных РШМ HSV выявляется в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [7, 8]. В последнее десятилетие все больше данных свидетельствует в пользу того, что коинфицирование HSV-2 на фоне HPV-ассоциированной CIN является маркером высокого канцерогенного риска [25, 26].

Не менее важными факторами являются данные в пользу того, что HSV-2 может выступать независимым от HPV этиологическим агентом в развитии карциномы *in situ*. Еще в крупном исследовании 1994 г. типа «случай-контроль», проводившемся в Испании и Колумбии (525 клинических случаев, 512 случаев контрольной группы), где изучалась этиология 6 инфекционных агентов в развитии CIN, было показано, что среди всех 1037 пациенток с CIN III 31,4% женщин имели антитела к вирусу HSV-2, причем среди женщин из обеих стран с наличием HPV-инфекции коинфицирование HSV-2 не ассоциировалось с развитием CIN. Однако у пациенток с негативным результатом ДНК-анализа на HPV HPV-независимая HSV-2-инфекция напрямую ассоциировалась с увеличенным риском развития инвазивной карциномы ШМ [6]. В вышеупомянутом шестилетнем исследовании материал для исследования отбирался у 206 пациенток и 522 пациенток из контрольной группы и тестировался на наличие антител как к капсидным антигенам HPV 16-го типа, так и к HSV-2. Исследование показало, что значительная доля риска развития инвазивной карциномы, ассоциированной с HSV-2, приходилась на долю HPV-негативных опухолей. По выводам исследователей, в 5-10% случаев HSV-2 выступал независимым этиологическим агентом развития карциномы *in situ* [18].

Не менее интересны исследования, указывающие на роль сопутствующей цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на фоне HPV-индуцированных неоплазий, причем риск развития РШМ, ассоциированного с ЦМВ-коинфицированием, был значительно выше, чем риск развития CIN [13]. В исследовании 2003 г., проведенном в США среди 986 пациенток с CIN тяжелой степени, диагностированной по результатам одного цитологического исследования или наличию атипичных клеток многослойного эпителия по результатам двух цитологических исследований, или с CIN легкой степени у 86 пациенток (8,7%)

был выявлен ДНК ЦМВ с выраженной возрастной корреляцией. ЦМВ был обнаружен в целом у 11,8% женщин младше 30 лет и всего у 6,5% женщин старше 30 лет ($p < 0,01$). Из 86 пациенток у 58,1% по результатам биопсии был выявлен койлоцитоз, у 11,6% – CIN легкой степени (CIN I), у 23,3% – CIN умеренной и тяжелой степени (CIN II). Частота диагностики койлоцитоза при биопсии была существенно выше у ЦМВ-положительных по результатам ДНК-теста женщин, чем у ЦМВ-негативных (29,6%). Койлоцитоз на биопсии был выявлен у 63,9% ЦМВ-положительных по результатам ДНК-теста женщин, неинфицированных HPV (HPV-негативных по результатам ДНК-теста методом ПЦР). Помимо возрастной корреляции исследователи отметили выраженную связь между степенью поражения эпителия по результатам гистологического исследования и ЦМВ-инфекцией, а также ассоциацию между последней и наличием койлоцитоза, не всегда ассоциированного с HPV-инфекцией [14].

Механизм поражения клеток и развития/прогрессирования CIN при HSV/ЦМВ-инфекции точно не установлен, однако имеются данные в пользу наличия у больных фрагментов HSV, сходных с HPV [18]. Как HSV-2, так и ЦМВ относятся к одному семейству, содержат двухцепную линейную ДНК и могут иметь сходный механизм воздействия на клетки. Следует помнить, что более 50% людей в возрасте 35-40 лет инфицированы ЦМВ, который переходит из латентного в активное состояние только на фоне ослабления иммунитета. Несмотря на то что инфекция HSV-2 классически проявляется мелкими болезненными изъязвлениями (пузырьками со светлым содержимым на слизистых оболочках ШМ или влагалища с последующим образованием истинных эрозий), дизурией, вагинальными выделениями часто наблюдаются латентные формы инфицирования с атипичным течением. Поэтому пациенткам с CIN при отсутствии эффекта от лечения и/или рецидивах заболевания, либо при наличии в гистологическом препарате койлоцитов, маркеров HPV или в случае выявления ДНК HPV высокого канцерогенного риска целесообразно проводить скрининг на наличие HSV-2/ЦМВ инфекции (ДНК-тест) методом ПЦР. Молекулярная диагностика HSV/ЦМВ с помощью ПЦР является одним из перспективных методов и отличается большой чувствительностью (95%) и специфичностью (до 100%). При положительных результатах теста лечение целесообразно начинать с противовирусной, иммунокорректирующей терапии как местной, так и системной [18].

На сегодняшний день не существует единого метода противовирусной терапии HPV. Лечение HPV сводится к местному назначению цитотоксических препаратов перед применением деструктивных методов при широком поражении влагалищной части ШМ (0,5% мазь подофиллина, 5% мазь фторурацила, 0,5% мазь этопозида), однако данные в пользу их эффективности достаточно скудны и противоречивы, а профиль безопасности вызывает сомнения [18]. Имиквимод (5% крем), показавший свою эффективность в лечении остроконечных кондилом, не применяется в противовирусной терапии HPV, так как не существует ни одного контролируемого исследования, доказывающего его эффективность при CIN/РШМ [1]. Интерфероны активны в отношении HPV, и в настоящее время имеются данные, доказывающие их эффективность (интерферон α -2b) в терапии CIN умеренной и тяжелой

степени и возможность частичной ремиссии при местном и системном их применении [15]. Однако широкого применения интерфероны не получили из-за выраженных побочных эффектов. В качестве метода противовирусной терапии ВОЗ рекомендует терапевтическую вакцинацию вакцинами против HPV (гардасил, церварикс), в состав которых входят вирусоподобные частицы, полученные благодаря рекомбинантным технологиям. Обе вакцины в течение 5-6 лет наблюдений продемонстрировали свою эффективность в отношении CIN и других аногенитальных HPV-индуцированных патологических проявлений, вызываемых высокоонкогенными типами HPV. Однако их терапевтическая эффективность в отношении РШМ остается предметом изучения [19].

Противовирусная терапия в отношении HSV-инфекции при CIN назначается согласно стандартам лечения HSV-2, которые являются идентичными для большинства протоколов (Великобритания, США, Канада). Сегодня для этого используются системные противовирусные препараты (ацикловир по 0,2 г 5 раз в день или валациклоvir (Валавир®) по 0,5 г 2 раза в день, или фамциклоvir по 0,25 г 3 раза в день в течение 5 сут.) [23]. Принимая во внимание особенности течения инфекции у пациенток с CIN (вызывается вирусом HSV-2, часто протекает на фоне HPV-индуцированной дисплазии, ухудшая прогноз заболевания, характеризуется латентным течением и может сопутствовать ЦМВ-инфекции), при назначении противовирусной терапии следует учитывать особенности фармакокинетического действия и активность против отдельных вирусов каждого из препаратов. В 2009 г. в Индийском журнале дерматологии, венерологии и лепрологии [16] был опубликован подробный обзор, посвященный фармакокинетике данных противовирусных препаратов. Ацикловир является крайне активным в отношении вируса HSV-1, однако несколько менее активным в отношении HSV-2. Его противовирусная активность обусловлена внутриклеточной конверсией ацикловира под влиянием тимидинкиназы, выделяемой вирусом, в монофосфат ацикловира, который ферменты клетки превращают в дифосфат ацикловира, а затем в активную форму трифосфат ацикловира, блокирующего репликацию вирусной ДНК. Данный процесс является высокоизбирательным в отношении инфицированных клеток (поскольку для конверсии ацикловира необходима тимидинкиназа вируса), и обуславливает другое свойство ацикловира – он не активен в отношении латентной формы вируса. Ацикловир также неэффективен при ЦМВ.

Валавир® – противовирусный препарат прямого действия с доказанной биоэквивалентностью к оригинальному препарату [20]. Валациклоvir (Валавир®) и фамциклоvir являются предшественниками ацикловира и пенцикловира соответственно. Они характеризуются примерно одинаковой резистентностью к ним вируса (что не составляет большой проблемы при генитальном герпесе), лучше всасываются и отличаются более высокой биодоступностью. Валациклоvir (Валавир®) как представитель противовирусных средств второго поколения имеет биодоступность в 5 раз выше, чем у ацикловира, а уровни его в плазме при пероральном применении сравнимы со значениями, полученными при внутривенном введении ацикловира [16].

Назначение валацикловира (Валавир®) в дозе 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней является схемой, наиболее удобной в применении для поддержания приверженности пациенток к лечению. Исследование, проведенное в США в 1998 г. международной группой по изучению валацикловира у 1200 пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом, показало, что валацикловир в дозе 0,5 г 2 раза в день так же эффективен, как ацикловир в дозе 0,2 г 5 раз в день [29]. Валацикловир не менее эффективен, чем ацикловир и фамцикловир, снижает тяжесть и продолжительность эпизодов заболевания (уровень доказательности I b, A) [22]. Применение валацикловира в дозе 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней в качестве основной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе рекомендовано протоколами лечения генитального герпеса в США и Великобритании [22, 28]. Кроме того, валацикловир активен в отношении ЦМВ. В обзорах неоднократно указывалось на способность валацикловира в высоких дозах (0,8-1 г в день) предотвращать ЦМВ-инфекцию у пациентов с иммунодефицитными состояниями [17], что делает перспективным его применение у HPV-инфицированных женщин с CIN, поскольку продолжительная HPV-инфекция и ее рецидивы влияют на иммунитет HPV-инфицированных женщин. А при сопутствующей HSV-2 инфекции с персистенцией вирусов, как и при других хронических инфек-

циях, у пациенток развивается транзитный вторичный иммунодефицит, обусловленный недостаточностью разных звеньев иммунодефицита и их неспособностью элиминировать вирус из организма [18]. Поэтому назначение противовирусного лечения валацикловиrom (Валавир®) в высоких дозах целесообразно при рецидивах CIN или в случае появления в цитологическом либо гистологическом препарате койлоцитоза.

Ранняя диагностика патологий ШМ необходима для своевременного распознавания и корректного лечения предраковых процессов (CIN), имеет огромное стратегическое значение в современной гинекологии. Несмотря на отсутствие единой стратегии лечения CIN, а также единого метода с доказанной эффективностью в терапии HPV как основной причины предраковых заболеваний ШМ и РШМ, огромное значение приобретает скрининг пациентов для выявления патологий ШМ в начальных стадиях их развития, обеспечивая возможность органосберегающего лечения РШМ – нового направления в онкогинекологии. Своевременное распознавание заболеваний, применение консервативного и хирургического лечения, удаление опухолей ШМ в ранних стадиях процесса приводит не только к полному выздоровлению, но и к репродуктивной, психоэмоциональной и социальной реабилитации женщин [18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Роговская С.И.
Папилломавирусная инфекция гениталий: роль нтерферонов в патогенезе и лечении ИППП // Гинекология. – 2003. – № 5 (5). – С. 195-198.
Rogovskaya SI
Genital human papillomavirus infection: interferon role in the pathogenesis and treatment of STIs // Gynecology. – 2003. – № 5 (5). – P. 195-198.

2. Запорожан В.Н., Дубинина В.Г., Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О.
Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. – Киев, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 2012.
Zaporozhan VN, Dubinin, VG, Tatarchuk TF, Cossey NV, Islamova SA
Timely diagnostic and treatment of endometrial hyperplastic processes. – Kyiv, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences, 2012.

3. Сафронова М.М.
Принципы диагностики и лечения генитального герпеса // Aqua Vitae. – 1997. – № 1.
Safronova MM
Principles of diagnosis and treatment of genital herpes // Aqua Vitae. – 1997. – № 1.

4. Ma CG, Chen MK, Yang SC, Bai S, Liao QM
Successful treatment of recurrent and refractory cervical condylomata acuminata with topical 5% imiquimod cream in five patients. Int J STD AIDS. 2010 Jul; 21 (7): 528-9.

5. Grimm C, Polterauer S, Natter C, Rahhal J, Hefler L, Tempfer CB, Heinze G, Stary G, Reinthaller A, Speiser P
Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2012 Jul;120 (1): 152-9.

6. de Sanjosй S, Mucoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J, Ascunce N, Gonz6lez LC, Tafur L, Gili M et al.
Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain .Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. Int J Cancer. 1994 Feb 1; 56 (3): 358-63.

7. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in situ. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007.

8. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, Schwartz SM, Beckmann AM, Hagensee ME,

Mandelson MT, Galloway DA
The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jul; 5 (7): 541-8.

9. Костава М.Н.
Криодеструкция и диатермокоагуляция доброкачественных заболеваний ШМ: клин. лекции под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2000. – С. 58-62.
Kostava MN
Cryosurgery and diathermocoagulation of benign cervical diseases: Clinical lectures, ed. VN Prilepskaya. – М., 2000. – P. 58-62.

10. Уджуху В.Ю., Петрунин Д.Д., Гавриленко А.С.
Генферон в современных схемах лечения урогенитальных инфекций. – М., 2007.
Udzuhuhu VY, Petrunin DD, Gavrilenko AS
Genferon in current treatment of urogenital infections. – М., 2007.

11. Bashyal R, Dali S
Study on koilocytosis, X-chromatin and HSV-2 in cervical smears in Nepal. Nepal Med Coll J. 2004 Jun; 6 (1): 45-8.

12. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK
Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? Am J Obstet Gynecol. 2011 Nov; 205(5): 478.e1-7.

13. Qian YS, Lv W, Sui LH, Wang J
Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus. J Low Genit Tract Dis. 2003 Jul;7 (3): 187-93.

14. Daxnerova Z, Berkova Z, Kaufman RH, Adam E
Detection of human cytomegalovirus DNA in 986 women studied for human papillomavirus-associated cervical neoplasia. Tumori. 2011 Sep-Oct; 97 (5): 578-84.

15. Misson DR, Abdalla DR, Borges AM, Shimba DS, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF
Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon-α 2β. Oncology Research Institute (IPON)/Discipline of Gynecology and Obstetrics, Federal University of the Triбngulo Mineiro (UFTM), Avenida Getelio Guarito, Uberaba (MG), Brazil, CEP 38025-440, Bairro Abadia.2011.

16. Nath AK, Thappa DM

Newer trends in the management of genital herpes. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 566-74.

17. Lebrun-Vignes B

Valaciclovir. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 May; 129 (5 Pt 1): 708-15.

18. Залуцкий И.В.

Онкология. – Минск, Вышэйшая Школа, 2007.

Zalutsky IV

Oncology. – Minsk, Higher School, 2007.

19. Позиция ВОЗ в отношении вакцин против папилломавируса человека.

Weekly Epidemiological Record Ref., 2005.

WHO position on vaccines against human papillomavirus.

Weekly Epidemiological Record Ref., 2005.

20. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне дослідження по вивченню біоеквівалентності препарату ВАЛАВІР® до референтного препарату на базі лабораторії фармакокінетики ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2011.

Open, comparative, randomized, crossover trial for study drug VALAVIR® bioequivalence to the reference drug on the basis of pharmacokinetics laboratory SI «State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», 2011.

21. WHO guidelines.

Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011.

22. 2007 National Guideline

for the Management of Genital Herpes.

British Association for Sexual Health and HIV.

23. Протокол «Доброякісні та передракові процеси шийки матки».

Додаток до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004.

Protocol «Benign and precancerous cervical processes».

Annex to the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 676 of 31.12.2004.

24. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и соавт. Недостаточность лютеиновой фазы: определение, диагностика и дифференцированное лечение. Информационное письмо. – М., 2004.

Krasnopolsky VI, Logutova LS, Serova OF et al.

Luteal phase defect: definition, diagnosis and differential treatment. Newsletter. – М., 2004.

25. Zhao Y, Cao X, Zheng Y, Tang J, Cai W,

Wang H, Gao Y, Wang Y

Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. *J Med Virol*. 2012 Dec; 84 (12): 1920-7.

26. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Mucoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Franceschi S, Ashley R

Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Nov 6; 94 (21): 1604-13.

27. Colposcopy and Treatment of CIN.

WHO IARC Screening Group.

28. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers. *MMWR Recomm Rep* 2010 Dec 17; 59 (RR-12): 18-39.

29. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J

A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol*. 1998 Feb; 134 (2): 185-91.

ПАТОЛОГІЯ ШИЙКИ МАТКИ. ЯКІ ЗАВДАННЯ СТОЯТЬ ПЕРЕД ЛІКАРЕМ ГІНЕКОЛОГОМ?

Т.Ф. Татарчук, д.мед.н., професор, член-корр. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Т.Н. Тутченко, к.мед.н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Патологічні процеси шийки матки займають значне місце у структурі патології органів репродуктивної системи і виявляються у 15-20% жінок репродуктивного та у 5-9% жінок менопаузального віку. До фонових захворювань шийки матки належать ектопія (псевдоерозія) шийки матки, справжня ерозія, ектропіон, проста лейкоплакія, поліп шийки матки, гострокінцеві та плоскі кондиломи. Своєчасне виявлення і лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань шийки матки дає змогу запобігти виникненню раку шийки матки, який посідає третє місце за частотою серед злоякісних новоутворень статевих органів і шосте в структурі загальної онкологічної захворюваності. У статті описано підходи до класифікації, діагностики та лікування патологічних станів шийки матки.

Ключові слова: шийка матки, фонові захворювання шийки матки, передрак шийки матки, рак шийки матки.

CERVICAL PATHOLOGY. WHAT TASKS HAVE A GYNECOLOGIST?

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine»

T.N. Tutchenko, PhD, scientific researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine»

Cervical pathological processes occupy a significant place in the structure of the reproductive system pathology and are found in 15-20% of women of reproductive age and in 5-9% of menopausal women. Cervical background diseases are cervical ectopia (pseudo erosion), cervical true erosion, ectropion, simple leukoplakia, cervical polyp, warts and flat condylomas. Early detection and treatment of cervical background diseases and precancerous cervical diseases can prevent cervical cancer, which ranks third in frequency among malignant tumors of the genital organs and the sixth in the structure of total cancer incidence. The article describes approaches to the classification, diagnostics, and treatment of pathological conditions of the cervix.

Keywords: cervix, cervical background diseases, cervical precancerous, cervical cancer.