УДК 618.146:616.9
DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450532

А .О. Пацков

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОЛЬПОСКОПІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ ДАНИХ ПАЦІЄНТОК З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ЕКТОПІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ

Одеський національний медичний університет

Summary. Patskov A. O. **COMPARATIVE ANALYSIS OF COLPOSCOPIC AND CYTOLOGICAL DATA OF PATIENTS WITH PHYSIOLOGICAL ECTOPY OF CERVIX UTERI WHEN INFECTED BY THE HUMAN PAPILLUM VIRUS**. - *Odessa National Medical University; e-mail: nymba.od@gmail.com.* The article compares colposcopic and cytological data of patients with physiological ectopia of the cervix depending on the presence of infection with the human papillomavirus. It has been proved that the infection of human papillomavirus with high carcinogenic risk in physiological ectopy in young women can lead to intraepithelial lesions of varying severity and abnormal colposcopic patterns, which indicates a slowing down and violation of the processes of physiological benign metaplasia and normal epithelization of the cervix.

Key words: physiological ectopy of cervix uteri, human papillomavirus, low-oncogenic genotype, highly-oncogenic genotype, colposcopy, cytology.

Реферат. Пацков А. А. **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОК С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКТОПИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА.** В статье проведен сравнительный анализ кольпоскопических и цитологических данных пациенток с физиологической эктопией шейки матки в зависимости от наличия инфицирования вирусом папилломы человека. Доказано, что инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска при физиологической эктопии у молодых женщин может приводить к интраэпителиальным поражениям различной степени тяжести и аномальным кольпоскопическим картинам, что свидетельствует о замедлении и нарушении процессов физиологической доброкачественной метаплазии и нормальной эпителизации шейки матки.

Ключевые слова: физиологическая эктопия шейки матки, вирус папилломы человека, низкоонкогенный генотип, высокоонкогенный генотип, кольпоскопия, цитология.

Реферат. Пацков А. О. **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОЛЬПОСКОПІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ ДАНИХ ПАЦІЄНТОК З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ЕКТОПІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ.** У статті проведений порівняльний аналіз кольпоскопічних та цитологічних даних пацієнток з фізіологічною ектопією шийки матки в залежності від наявності інфікування вірусом папіломи людини. Доведено, що інфікування вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику при фізіологічній ектопії у молодих жінок може приводити до інтраепітеліальних уражень різного ступеня тяжкості і аномальних кольпоскопічних картин, що свідчить за уповільнення та порушення процесів фізіологічної доброякісної метаплазія і нормальної епітелізації шийки матки.

Ключові слова: фізіологічна ектопія шийки матки, вірус папіломи людини, низькоонкогенний генотип, високоонкогенний генотип, кольпоскопія, цитологія.

© Пацков А. О.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є відомою причиною раку шийки матки і найбільш поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом [5, 9]. Найбільша поширеність і частота інфікування ВПЛ виявляються у підлітків і молодих жінок. Більше 40 різних типів ВПЛ можуть заразити генітальний тракт.

Генотипи ВПЛ, які інфікують слизову оболонку статевих органів, класифікують на генотипи високого або низького ризику, що засновано на їх онкогенному потенціалі при раку шийки матки [10]. Близько 90% випадків інфікування ВПЛ перебігає безсимптомно і спонтанно розрішається протягом двох років [5]. Проте персистуюча інфекція з деякими типами ВПЛ можуть викликати рак та генітальні кондиломи. Типи ВПЛ 16 і 18 реєструються приблизно у 70 % випадків раку шийки матки у всьому світі, в той час як ВПЛ-типи 6 і 11 відповідальні за приблизно 90 % генітальних кондилом.

Більшість цервікальних ракових утворень виникає в зоні трансформації, яка є сполучною ланкою між проксимальним одношаровим циліндричним (стовпчастим) епітелієм і дистальним стратифікованим плоскоклітинним епітелієм. Ембріологічно це з'єднання відбувається від єдиного шару мюллерівських стовпчастих клітин, які частково замінюються урогенітальним стратифікованим плоскоклітинним епітелієм, створюючи сквамо-стовпчасте з'єднання, яке відносно стійке в дитинстві [8]. В період статевого дозрівання фізіологічний процес, званий плоскоклітинною метаплазією, поступово перетворює стовпчасті клітини в плоскоклітинні [7]. Клітини, що представляють це перетворення, називаються метапластичними. Клінічний термін «ектопія» відноситься до наявності стовпчастого і метапластичного епітелію, видимого на ектоцервіксі. Згодом плоскоклітинна метаплазія призводить до переміщення сквамо-стовпчастого стику в більш проксимальне положення. Таким чином, підлітки і молоді жінки унікальні тим, що мають велику площу ектопії в порівнянні з дорослими.

Більшість вчених та практичних лікарів вважають ектопію шийки матки у підлітковому та ранньому репродуктивному віці як стан гістофізіологічної норми, який не потребує певних терапевтичних заходів [2]. Проте, тимчасові рамки цього переміщення в положенні різні в залежності від людини, так що в будь-який даний період розподіл типів епітеліальних клітин на ектоцервіксі сильно варіює серед підлітків і молодих жінок [6]. Фізіологічна ектопія циліндричного епітелію в нормі супроводжується процесами доброякісної метаплазії, яка повинна завершитися до 23-25 років, однак при інфікуванні ВПЛ спостерігається уповільнена і нездорова епітелізація.

Наявність ектопії вже давно вважається біологічно вразливою до ВПЛ-інфекції, оскільки інфекція ВПЛ вимагає доступу до базальних епітеліальних клітин, а стовпчастий і метапластичний епітелій є тонкими й тендітними в порівнянні з більш товстим стратифікованим плоскоклітинним епітелієм. Більш того, епідеміологічні дані про більш високий ступінь ВПЛ у молодих жінок [4] збігаються з віковим діапазоном для великих за розмірами областей ектопії. За даними багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів простежуються всі частіше клінічні випадки важких уражень шийки матки і раку шийки матки на тлі фізіологічної ектопії в юному віці [5]. У більшості з них при обстеженні виявляється ВПЛ, при цьому при важких інтраепітеліальних ураженнях і початкових формах раку ідентифікуються висококонкогенні штами ВПЛ [8, 10].

Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу кольпоскопічних та цитологічних даних пацієнток з фізіологічною ектопією шийки матки в залежності від наявності інфікування вірусом папіломи людини у жінок Одеської області.

Матеріал та методи

На базі Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету» було проведено рандомізоване проспективне когортне дослідження 180 пацієнток у віці 18-25 років, з яких 150 були з фізіологічною ектопією шийки матки і 30 без патологічних змін шийки матки. Діагноз встановлювали за допомогою розширеної кольпоскопії.

Було сформовано 3 групи пацієнток: група I (n=50) – пацієнтки з ектопією шийки матки і інфікуванням ВПЛ високого канцерогенного ризику (ВКР), група II (n=50) – пацієнтки з ектопією шийки матки і ВПЛ низького канцерогенного ризику (НКР), група III (n=50) – пацієнтки з ектопією шийки матки без інфікування ВПЛ. Також була набрана контрольна група жінок К (n=30), у яких не було виявлено патологічних змін шийки матки за даними розширеної кольпоскопії і на момент обстеження були негативні показники на

типування ВПЛ ВКР та НКР методом полімеразної ланцюгової реакції (проведено подвійний ПЛР-контроль на типування ВПЛ). У пацієнток усіх груп в анамнезі не було пологів, абортів, консервативного, аблятивного та хірургічного лікування шийки матки.

Всі пацієнтки були обстежені в наступному обсязі: збір анамнезу, бімануальне гінекологічне обстеження, цитоморфологічне дослідження зіскрібків екто- та ендоцервіксу, проста і розширена кольпоскопія, бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження, ПЛР-діагностика ВПЛ з визначенням онкогенного потенціалу. Всім хворим на етапі обстеження проводилося ультразвукове дослідження органів малого тазу.

Розширену кольпоскопію виконували за допомогою кольпоскопу «МК 200» (Україна, м. Черкаси). Оцінку отриманих даних проводили за Міжнародною класифікацією кольпоскопічних термінів, IFCPC, Ріо-де-Жанейро (2011) [3].

Цитоморфологічне дослідження виконувалося з матеріалу екто- і ендоцервіксу, забраного шпателем Ейра та цитощіткою, фарбування препаратів виконувалося за методикою Папаніколау і оцінювалося за термінологічною системою Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System, TBS) [3]. При оцінці цитологічних препаратів звертали увагу на наявність цитологічних ознак ВПЛ інфекції.

Матеріалом для дослідження методом ПЛР служили зіскрібки епітелію шийки матки у пацієнток з фізіологічною ектопією шийки матки. Для виявлення і диференціації ДНК ВПЛ в біологічному матеріалі методом ПЛР з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації був використаний набір реагентів «АмпліСенс®ВПЛ». Інтерпретація результатів ПЛР-дослідження проводили за наявністю або відсутністю на електрофореграмі ампліфікованих специфічних смуг ДНК.

Статистичну обробку результатів проводили методами аналізу таблиць спряженості, дисперсного та кореляційного аналізу за допомогою програми Статистика 13.0 (Dell StatSoft, США).

Результати та їх обговорення

Віковий розподіл у групах був гомогенним: група I – 21,27±0,23 років, група II – 21,14±0,19, група III – 21,02±0,32, група К – 21,33±0,41. За даними соціального статусу, гінекологічного, репродуктивного та інфектологічного анамнезу досліджувані групи не мали статистично значимих відмінностей.

За даними цитоморфологічного дослідження (Пап-теста) встановлено, що у пацієнток групи I на момент обстеження у більшій кількості випадків, порівняно з групою II, простежувалися зміни, характерні для ВПЛ (койлоцитоз, дискератоцити, двоядерні клітини), – у 34 (68,0 %) та у 24 (48,0 %) жінок відповідно (ВШ 2,32; 95 % ДІ 1,02-5,19) (табл. 1). Ознак, характерних для ВПЛ за даними Пап-тесту, у пацієнток груп III і К не було виявлено. Гіперкератоз і паракератоз зустрічалися у цитограмах з однаковою частотою у всіх трьох групах: I – 22 (44,0 %) пацієнтки, II – 19 пацієнток (38,0 %), III – 19 (38,0 %).

Таблиця 1

Цитологічна характеристика зі скрібків з шийки матки у пацієнток з фізіологічною ектопією шийки матки

Цитологічний показник	Група I, n=50		Група II, n=50		Група III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Койлоцитоз	34	68,0 ^{II,III}	24	48,0 ^{I,III}	0	0,0 ^{I,II}
Гіперкератоз і дискератоз	26	52,0	24	48,0	18	36,0
NILM	12	24,0 ^{II,III}	22	44,0 ^{I,III}	43	86,0 ^{I,II}
ASCUS	25	50,0 ^{III}	19	38,0 ^{III}	7	14,0 ^{I,II}
Запальні зміни	10	20,0	9	18,0	6	12,0
LSIL	9	18,0	7	14,0	0	0,0
HSIL	4	8,0	2	4,0	0	0,0

Примітка: $^{I,\ II,\ III}$ – статистично значима різниця між показниками груп I, II, III ($p<0,05$).

Негативний на інтраепітеліальні плоскоклітинні ураження (NILM) зіскрібок мали 12 (24,0 %) пацієнток групи I ($ВШ_{I-III}$ 0,05; 95 % ДІ 0,02-0,14), 22 (44,0 %) групи II ($ВШ_{II-III}$ 0,13; 95 % ДІ 0,05-0,34) та 43 (86,0 %) – групи III. Атипові плоскі клітини невизначеного значення (ASCUS) виявлялись у 25 (%), 19 (%), 7 (%) пацієнток відповідно. Запальний тип

мазка (реактивні та репаративні зміни) епітеліального шару шийки матки спостерігались у 10 (20,0 %) пацієнток групи I, у 9 (18,0 %) та 6 (12,0 %) пацієнток груп II та III відповідно. Інтраепітеліальні зміни низького ступеня тяжкості (LSIL) було виявлено у 9 (18,0 %) та 7 (14,0 %) пацієнток груп I і II; інтраепітеліальні зміни високого ступеня тяжкості (HSIL) було зареєстровано у 4 (8,0 %) та 2 (4,0 %) випадках серед жінок груп I та II. У пацієнток контрольної групи за даними цитологічного дослідження були відсутні плоскоклітинні інтраепітеліальна ураження.

Кольпоскопічна картина у всіх випадках була адекватною, межа між багатошаровим плоским та циліндричним епітелієм візуалізувалася повністю. Ектопія шийки матки у жінок усіх трьох груп візуалізувалася в межах I-II-III умовних зон щодо зовнішнього зіву. У 23 (46,0 %) пацієнток ектопований епітелій розташовувався в межах зони I навколо зовнішнього зіву (до 10 мм) у групі I, у 14 (28,0 %) – у групі II, і у 17 (34,0 %) – у групі III. Діаметр зони ектопованого епітелію до 20 мм мав місце відповідно у 18 (36,0 %) пацієнток, у 20 (40,0 %) і у 17 (34,0 %) відповідно, більш за 20 мм – у 9 (18,0 %) жінок, у 16 (32,0 %) й 16 (32,0 %) (табл. 2). Площа ектопованого епітелію не мала взаємозв'язку з інфікуванням ВПЛ, онкогенним потенціалом вірусу, віком жінок, кількістю статевих партнерів.

Таблиця 2

Діаметр зони трансформації у досліджуваних жінок, мм

Діаметр зони трансформації	Група I, n=50		Група II, n=50		Група III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 10 мм (I зона)	23	46,0	14	28,0	17	34,0
До 20 мм (II зона)	18	36,0	20	40,0	17	34,0
Більш за 20 мм (III зона)	9	18,0	16	32,0	16	32,0

За даними розширеної кольпоскопії у групі I з інфікуванням ВПЛ ВКР у 39 (78,0 %) випадків виявлялись виражені ураження (ступінь II аномальної кольпоскопічної картини), такі як щільний ацетобілий епітелій з чіткими контурами, швидке побіління при проведенні проби з оцтом, ацетобілий щільний ободок навколо відкритих залоз, груба мозаїка і пунктуація, всередині ураження більш щільна ацетобіла ділянка, ознака бугристості (гребені), ацетобілий епітелій (табл. 3).

Таблиця 3

Кольпоскопічна характеристика пацієнток досліджуваних груп

Кольпоскопічний показник	Група I, n=50		Група II, n=50		Група III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ніжна мозаїка	34	68,0 ^{II,III}	18	36,0^{I,III}	2	4,0 ^{I,II}
Ніжна пунктуація	11	22,0^{II}	26	52,0^{I,III}	5	10,0
Груба мозаїка	21	42,0 ^{II,III}	6	12,0 ^{I,III}	0	0,0 ^{I,II}
Груба пунктуація	11	22,0 ^{II,III}	3	6,0 ^{I}	0	0,0 ^{I}
Лейкоплакія	17	34,0 ^{II,III}	5	10,0 ^{I,III}	0	0,0 ^{I,II}
Петлеподібні судини	22	44,0 ^{II,III}	12	24,0 ^{I,III}	0	0,0 ^{I,II}
Інтраепітеліальна кондилома	13	26,0 ^{II,III}	2	4,0 ^{I}	0	0,0 ^{I}
Гребені	9	18,0 ^{II,III}	2	4,0 ^{I}	0	0,0 ^{I}

Примітка: $^{I, II, III}$ – статистично значима різниця між показниками груп I, II, III ($p<0,05$).

Ступінь I аномальної кольпоскопічної картини із слабковираженим ураженням спостерігався у 11 (22 %) пацієнток групи I: реєструвався тонкий ацетобілий епітелій з нерівними нечіткими краями, ніжна мозаїка і пунктуація. Жінок з нормальною кольпоскопічною картиною у групі з фізіологічною ектопією і інфікуванням ВПЛ ВКР не було.

У пацієнток групи ІІ при наявності ектопії шийки матки та інфікування ВПЛ НКР частіше виявлявся І ступінь аномальної кольпоскопічної картини – у 28 (56,0 %) випадків ($ВШ_{I-II}$ 4,51, 95% ДІ 1,89-10,79) , тоді як ІІ ступінь аномальної кольпоскопічної картини – у 9 (18,0 %) пацієнток ($ВШ_{I-II}$ 0,06, 95% ДІ 0,02-0,17), нормальна кольпоскопічна картина – у 13 (26,0 %) жінок.

Жінок з фізіологічною ектопією шийки матки, інфікованих ВПЛ ВКР порівняно з пацієнтками з фізіологічною ектопією шийки матки, інфікованих ВПЛ НКР, відрізняла більша в 1,89 раза частота ніжної мозаїки (ВШ 3,78; 95 % ДІ 1,65-8,65); в 3,50 – грубої мозаїки (ВШ 5,31; 95% ДІ 1,91-14,75); в 3,67 – грубої пунктуації (ВШ 4,42; 95% ДІ 1,15-16,97); в 3,40 – лейкоплакії (ВШ 4,64; 95% ДІ 1,55-13,84); в 1,83 – петлеподібних судин при використанні зеленого фільтру (ВШ 3,73; 95 % ДІ 1,45-9,60); в 6,50 – інтраепітеліальних кондилом (ВШ 8,43; 95% ДІ 1,79-36,70); в 4,50 – гребенів (ВШ 5,27; 95% ДІ 1,08-25,79).

У категорії хворих з фізіологічною ектопією шийки матки та ураженням ВПЛ ВКР намічалася тенденція до формування нездорової епітелізації шийки матки, що проявлялося візуалізацією виражених уражень при атипових кольпоскопічних картинах, що, у свою чергу, безумовно, необхідно враховувати при визначенні тактики спостереження чи лікування. Патологічні кольпоскопічні ефекти переважно локалізувалися дистально, по периферії ектопії циліндричного епітелію, що у свою чергу свідчить про порушення здорової епітелізації фізіологічної ектопії внаслідок інфікування ВПЛ ВКР базальних й парабазальних клітин шийки матки. Реплікація й розвиток вірусу продовжувався по мірі дозрівання епітеліальних клітин й просунення їх до верху епітеліального пласта.

Результати наших спостережень співпадають з даними інших робіт та свідчать, що ВПЛ ВКР, потрапивши в макроорганізм, здатний поводитися більш агресивно порівняно зі штамами, що мають низький ступінь онкогенного потенціалу, і, відповідно, здатний викликати за короткі часові проміжки більш виражені інтраепітеліальні ураження шийки матки з візуалізацією при розширеній кольпоскопії «яскравих» змін епітелію, що, у свою чергу, доводить значимість методу кольпоскопії у ранній діагностиці уражень епітелію шийки матки.

У пацієнток групи ІІІ при наявності фізіологічної ектопії шийки матки та без інфікування ВПЛ за даними розширеної кольпоскопії реєструвалися лише кольпоскопічні картини, притаманні здоровим жінкам (багатошаровий плоский епітелій, циліндричний епітелій, нормальна зона трансформації, відкриті та закриті ретенційні залози, ніжний метаплазований епітелій). У 6 (12,0 %) пацієнток були виявлені запальні зміни.

У контрольній групі спостерігали кольпоскопічні картини, притаманні здоровим жінкам.

Висновки

Площа ектопованого епітелію не має взаємозв'язку з інфікуванням ВПЛ, онкогенним потенціалом вірусу, віком жінок, кількістю статевих партнерів. При інфікуванні ВПЛ ВКР пацієнток з фізіологічною ектопією шийки матки спостерігається уповільнення процесів епітелізації та має місце схильність до формування аномальних кольпоскопічних змін вираженого ступеня і патологічних цитологічних змін шийкового епітелію, у 18,0 % жінок відмічаються плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня і у 8,0 % – високого. При наявності ектопії шийки матки та інфікування ВПЛ НКР частіше виявляються слабко виражені аномальні кольпоскопічні картини – ВШ 4,51, 95% ДІ 1,89-10,79, менш виражені цитологічні зміни – у 14,0 % жінок відмічаються плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня і у 4,0 % – високого. При наявності фізіологічної ектопії шийки матки та без інфікування ВПЛ за даними розширеної кольпоскопії реєструються лише кольпоскопічні картини, притаманні здоровим жінкам, у 86,0 % жінок відсутні інтраепітеліальна ураження, у 14,0 % пацієнток відмічаються атипові клітини плоского епітелію неясного значення.

Література:

1. Прилепская ВН, Роговская СИ, Кондриков НИ, Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ. 2007.

2. Прилепская ВН, Рудакова ЕБ, Кононов АВ. Эктопии и эрозии шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 176 с.

3. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. СИ Роговской, ЕВ Липовой. М.: StatusPraesens, 2016. 830 с.
4. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis.2010 Dec 15;202(12):1789–99.
5. CDC. Sexually transmitted disease surveillance, 2015. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of STD Prevention; 2016; Oct, 156 p.
6. Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM, Clayton L, Hanson EN, Jay J, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. J Adolesc Health. 2009 Feb;44(2):103–10.
7. Moscicki AB, Singer A. The cervical epithelium during puberty and adolescence. In: Jordan J, Singer A, Jones H, Shafi M, editors. The Cervix. 2. Massachusetts: Blackwell Publishing Professional; 2006. pp. 81–101.
8. Pixley E, Singer A. Morphology of the fetal and prepubertal cervicovaginal epithelium. In: Jordan J, Singer A, Jones H, Shafi M, editors. The Cervix. 2. Massachusetts: Blackwell Publishing Professional; 2006. pp. 65–80.
9. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.
10. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. Public Health Genomics. 2009;12(5-6):291–307.

References:

1. Prilepskaya VN, Rogovskaya SI, Kondrikov NI, Sukhikh G.T. Papillomavirus infection: diagnosis, treatment and prevention. M .: MEDpress-inform. 2007. 29 p.
2. Prilepskaya VN, Rudakova EB, Kononov AB. Ectopia and erosion of the cervix. M .: MEDpress-inform, 2002. 176 p.
3. Cervix of the uterus, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Ed. SI Rogovskaya, EB Lipova. M.: StatusPraesens, 2016. 830 p.
4. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis.2010 Dec 15;202(12):1789–99.
5. CDC. Sexually transmitted disease surveillance, 2015. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of STD Prevention; 2016; Oct, 156 p.
6. Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM, Clayton L, Hanson EN, Jay J, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. J Adolesc Health. 2009 Feb;44(2):103–10.
7. Moscicki AB, Singer A. The cervical epithelium during puberty and adolescence. In: Jordan J, Singer A, Jones H, Shafi M, editors. The Cervix. 2. Massachusetts: Blackwell Publishing Professional; 2006. pp. 81–101.
8. Pixley E, Singer A. Morphology of the fetal and prepubertal cervicovaginal epithelium. In: Jordan J, Singer A, Jones H, Shafi M, editors. The Cervix. 2. Massachusetts: Blackwell Publishing Professional; 2006. pp. 65–80.
9. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.
10. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. Public Health Genomics. 2009;12(5-6):291–307.

Робота надійшла в редакцію 11.07.2018 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування