

Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки

И.Б.Манухин, Г.Н.Минкина, М.М.Высоцкий, О.Г.Харлова

Московский государственный медико-стоматологический университет

В статье изложены результаты комплексного обследования и лечения 100 пациенток с локальными и обширными формами кондиломатоза шейки матки. Выделены категории больных с повышенным риском рецидивирования, разработаны рациональные режимы лечения (лазеродеструкция в сочетании с иммунотерапией ликолидом). Выявленные клинико-иммунологические особенности позволили дифференцированно подойти к методам лечения локальных и обширных форм кондиломатоза шейки матки, обосновать применение иммуномодулятора ликолида, повысить эффективность комплексной терапии, снизить количество рецидивов.

Ключевые слова: кондиломатоз шейки матки, папилломавирусная инфекция, лазеродеструкция, ликолипид

Complex treatment of patients with local and diffuse condylomatosis of the uterine cervix

I.B.Manukhin, G.N.Minkina, M.M.Vysotskiy, O.G.Kharlova

Moscow State Institute of Medicine and Dentistry

The article presents the results of a complex examination and treatment of 100 patients with local and diffuse forms of condylomatosis of the uterine cervix. The categories of patients with a high risk of relapse have been specified, rational therapeutic regimens have been proposed (laser destruction in combination with immune therapy with Licopid). The clinico-immunologic findings permitted to work out a differential approach to methods of treating local and diffuse forms of uterine cervix condylomatosis, to justify the use of the immunomodulator Licopid, to enhance the efficacy of a complex therapy, to reduce the number of relapses.

Key words: condylomatosis of uterine cervix, papillomavirus infection, laser destruction, Licopid

Заболеваемость раком шейки матки, несмотря на визуальную локализацию поражения и, казалось бы, доступность диагностики, продолжает занимать второе место в структуре онкогинекологических заболеваний [2]. Многочисленные исследования доказывают главную этиологическую и патогенетическую роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки [1, 2, 7].

Инфицированность папилломавирусной инфекцией шейки матки среди женского населения достигает широкого распространения и колеблется в общей популяции от 15 до 18% [2, 7]. Факторами риска возникновения ВПЧ-инфекции называются молодой возраст (20–30 лет), раннее начало половой жизни (до 16 лет), курение, сниженный иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию [2, 7].

Важное значение клеточного иммунитета подтверждается высокой частотой кондиломатоза у больных с иммунодефицитом, а также наблюдением, что спонтанная регрессия

поражений связана с выраженной инфильтрацией патологического участка лимфоцитами и макрофагами. Способность организма к адекватному ответу клеточного иммунитета и как следствие местного иммунитета слизистых оболочек на вирусное воздействие определяет возникновение, развитие и рецидивирование папилломавирусной инфекции шейки матки.

Представленные в литературе современные методы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки касаются лишь непосредственного деструктивного воздействия на патологический очаг (применение цитотоксических, химических препаратов, криодеструкция, лазервапоризация, диатермокоагуляция, изолированное использование интерферонов), что не всегда приводит к ожидаемому эффекту, к тому же часты рецидивы заболеваний (от 15 до 50%).

Результаты некоторых опубликованных работ свидетельствуют о том, что комбинация иммунотерапии с лазерным иссечением более эффективна, чем только лазеродеструкция: полное исчезновение кондилом наблюдалось у 81,5 и 61% пациенток, соответственно [8].

Таким образом, комплексное применение современных методов терапии папилломавирусной инфекции шейки матки представляется как наиболее перспективное, но наименее изученное направление в лечении данной патологии.

Для корреспонденции:

Харлова Ольга Германовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 109472, Москва, Волгоградский проспект, 168
Телефон: (095) 172-9864

Статья поступила 30.09.2004 г., принята к печати 01.02.2005 г.

Среди большого арсенала иммунокорректирующих средств обращают на себя внимание препараты бактериального происхождения, к которым относятся мурамилдипептиды и их синтетические аналоги.

Пациенты и методы

Комплексно в динамике обследованы 100 женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки репродуктивного возраста (20–35 лет).

Обследование пациенток включало сбор и анализ анамнестических и клинических данных, проведение простой и расширенной кольпоскопии, цитологическое, гистологическое, вирусологическое, микробиологическое и иммунологическое исследования.

На каждую обследованную женщину оформлялись медицинская карта и протокол иммунологического исследования.

Диагноз папилломавирусной инфекции шейки матки устанавливали путем расширенной кольпоскопии, подтверждали с помощью цитологического исследования соскоба с патологически измененного участка эпителия шейки матки и морфологического исследования прицельно взятого биоптата. Для исключения возможной сопутствующей герпетической и хламидийной инфекции проводили соответственно вирусологическое обследование серологическим и экспресс-методом с иммуноферментной тест-системой, методом иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител, маркированных флуоресцином из наборов «Антисен-Хламистест» финской фирмы «Орион-диагностика».

В обязательном порядке использовали бактериоскопическое и бактериологическое исследование мазков из цервикального канала, стенок влагалища.

Иммунологическое исследование включало изучение показателей клеточного иммунитета (определение общей популяции Т-клеток (CD3); Т-хелперов (CD4); Т-супрессоров (CD8); естественных киллеров (CD16); HLA-DR в периферической крови в динамике; иммунорегуляторный индекс-соотношение CD4/CD8) и гуморального иммунитета (относительное и абсолютное содержание периферических В-лимфоцитов, функциональная активность по иммуноглобулинопродукции в сыворотке крови в динамике). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М и G определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini. Иммунологические исследования были проведены в лаборатории иммунодиагностики (зав. – д. м. н., проф. Б.В.Пинегин) Института Иммунологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Ликопид (**Licopidi** глюкозаминаилмурамилдипептид) – отечественный препарат, был получен и произведен в Институте биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова, регистрационный номер 95/211/1, 95/211/4, 95/211/7. Действующим началом ликопида является N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилаланил-D-изоглутамин, представляющий собой фрагмент клеточной стенки практически всех бактерий. Это белые круглые таблетки без оболочки по 1 и 10 мг. Механизм действия ликопида на организм человека очень близок к механизмам естественной иммунорегуляции, поэтому препарат хорошо переносится больными. Он безопасен, поскольку практически не дает

побочных эффектов. У клеток моноцитарно-макрофагальной системы ликопид усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов, поглощение микроорганизмов, повышает ферментативную активность, продукцию активных форм кислорода и, следовательно, микробицидную активность. Происходит также стимуляция секреторной активности макрофагов, проявляющаяся в усилении синтеза цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 [4].

Учитывая использование иммунокоррекции в комплексной терапии нозологически однородных больных, мы сочли целесообразным выделить три группы больных:

- 1 группа – 40 женщин, которым была проведена комплексная терапия (лазервапоризация + ликопид в дозе 10 мг через 7 дней после деструкции, в течение 10 дней – курсовая доза 100 мг); из них – 10 с плацебо;
- 2 группа – 40 пациенток, у которых применили сочетание лазервапоризации и прием ликопида через 7 дней после деструкции в дозе 20 мг в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг); из них – 10 с плацебо;
- 3 группа – 20 женщин с обширным кондиломатозом шейки матки. Эта группа больных получала ликопид до деструктивного лечения в дозе 20 мг в сут в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг), затем – лазердеструкцию патологического очага, после чего через 14 дней – местное применение ликопида в виде вагинальных свечей, содержащих 10 мг препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст больных первых двух групп, т.е. пациенток, у которых поражение локализовалось в пределах эктоцервикса, составил $25 \pm 0,6$ лет, в то время как больные с обширным кондиломатозом были старше по возрасту, их средний возраст – $32,8 \pm 0,4$ лет. Такая особенность связана, по нашему мнению, с тем, что с увеличением возраста у определенной группы лиц со сниженными компенсаторными возможностями иммунной системы и при наличии неблагоприятных эпидемиологических факторов явления иммуносупрессии постепенно нарастают и приводят в конечном счете к развитию иммунодефицита.

При опросе во всех группах пациентки, как правило, жалоб не предъявляли, однако в 60% – в 1 и 2 группах и в 70% – в 3 группе больные обращали внимание на патологические выделения (бели) из половых путей, обусловленные сопутствующей генитальной специфической и неспецифической инфекцией нижних отделов генитального тракта.

Анамнез обследованных пациенток обнаруживал высокий инфекционный индекс; доля воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации с преобладанием патологии верхних дыхательных путей, желудочно-кишечной и мочеполовой систем косвенно свидетельствует о дисбалансе иммунной системы и создании благоприятного преморбидного фона для инвазии, прогрессирования вирусных инфекций гениталий. Так, в 1 и 2 группах 47,5% женщин имели хронические воспалительные заболевания, в 3 группе – 60% пациенток, причем среди них встречались больные с сочетаниями нескольких нозологий.

В первых двух группах урогенитальный кандидоз отмечался в 36% случаев, бактериальный вагиноз – 35% жен-

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у пациенток с папилломавирусной инфекцией шейки матки¹

Группы больных	CD3+л (800–2200)*	CD4+л (600–1600)*	CD8+л (300–800)*	HLA-DR+л	CD16+л (150–550)*	CD72 (В-кл)+л (100–500)*	IRI (N: 1,2–2,5)*	IgA (140–350)*	IgM (50–250)*	IgG (700–2000)*
Сравнения (n = 30)	1201 ± 67,6	801 ± 63,6	433 ± 81,6	121 ± 35,6	246 ± 43,6	102,6 ± 20,8	1,8 ± 0,21	1 169,3 ± 11,0	112,7 ± 16,2	1375 ± 88,8
Первая (n = 40)	829 ± 93,5	474 ± 43,0**	308 ± 43,0	131 ± 56,0	121 ± 64,5	98 ± 5,6	1,53 ± 0,46	171,5 ± 13,4	121,5 ± 13,3	1367 ± 56,5
Вторая (n = 40)	856 ± 20,0	495 ± 20,0**	337 ± 41,5	108 ± 31,5	144 ± 41,0	108 ± 2,0	1,47 ± 0,39	178,8 ± 11,2	105,3 ± 12,4	1310 ± 43,4
Третья (n = 20)	714 ± 64,5 **	307 ± 51,0**	286 ± 21,0**	104 ± 86,0	143 ± 66,5	94 ± 4,0	1,07 ± 0,05**	155,6 ± 18,4	97,2 ± 10,1	906 ± 54,5**

¹Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов в тыс. в 1 мкл. M ± m.

* диапазон нормальных значений.

** p < 0,05 (p – вероятность различий между указанными показателями в соответствующих группах по сравнению со здоровыми).

щин, воспалительные заболевания придатков матки – 18,7%, хламидиоз диагностирован и пролечен у 10% пациенток. В группе с обширным поражением шейки матки эти заболевания встречались соответственно в 60; 45; 30; 15%. У 4 женщин этой же группы при обследовании выявлен хронический трихомонадный кольпит. Эти данные свидетельствуют о высокой доле гинекологических заболеваний воспалительного генеза у пациенток 3 группы.

Частая выявляемость бактериального вагиноза и хронического генитального кандидоза свидетельствовала о наличии единых механизмов в патогенезе этих заболеваний – дисбаланса защитных механизмов, что, по-видимому, связано с иммунологической недостаточностью.

Доказана важная роль курения в развитии папилломавирусной инфекции шейки матки. Обнаруженное, по данным литературы, снижение клеток Лангерганса у курящих свидетельствует об угнетении иммунной системы организма [2]. Количество таких пациенток в нашем исследовании во всех группах составило 70%.

В 3 группе, с обширным поражением шейки матки, начали половую жизнь до 16 лет больше женщин (35%) по сравнению с пациентками 1 и 2 групп (31,2%).

При анализе репродуктивной функции выявлено, что у больных 3 группы преобладало, возможно, в силу более старшего среднего возраста общее количество беременностей (90%) и родов (50%) (в сравнении с 67,5 и 36,25%); количество искусственных абортов (75 и 37,5%); неразвивающихся беременностей (10 и 5%); самопроизвольных выкидышей (20 и 10%); послеродовых воспалительных заболеваний (40 и 12,5%); разрывов шейки матки в родах (10 и 8,75%).

При анализе методов контрацепции среди больных с обширными поражениями шейки матки доля использования барьерных методов была меньше (7,5%), чем в группе с ограниченным поражением (10%), а также выше процент женщин, не пользовавшихся никаким методом (15 и 35%).

Важными являются данные о сроках начала лечения с момента установления диагноза. У больных первых двух групп лечение было начато вскоре после выявления инфекции, тогда как у женщин с обширными поражениями шейки матки лечение часто начиналось поздно либо проводилось неадекватными методами (криодеструкция, диатермокоагуляция, лазердеструкция без применения комплексного лечения).

При проведении первичной простой и расширенной кольпоскопии патологический очаг представлен всеми видами атипичного эпителия (уксус-белый эпителий плоский или микропапиллярный, мозаика, пунктация, лейкоплакия, йод-негативный участок и их сочетания), который характеризует и цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН). Дифференциальных кольпоскопических признаков плоских и инвер-

тированных кондилом и ЦИН нами не обнаружено. Это и понятно, так как кондилома и ЦИН могут присутствовать в одном и том же очаге поражения, что, в свою очередь, диктует необходимость проведения гистологического исследования.

Проведение цитологического исследования служило начальным этапом в окончательной диагностике кондиломатоза шейки матки, патогномоничный признак – койлоцитоз – выявлялся в большинстве образцов (85%).

Плоские кондиломы гистологически представляют собой плоские участки акантоза с удлинёнными кожными сосочками, при этом наблюдается резкий контраст между глубокими и более поверхностными слоями эпителия, которые заполнены койлоцитозными клетками. Участок поражения покрывает слой различной толщины, состоящий из поверхностных дискератозных клеток со сморщенными (пикнотическими) ядрами.

Патоморфологические исследования были обязательными в обследовании больных изучаемых групп. Пациенток с сочетанием цервикальной интраэпителиальной неоплазии в исследование не включали. Чаще других признаков встречался патогномоничный признак – койлоцитоз (77,5 и 85%) или «баллоноподобные» клетки, поверхностного и промежуточного слоев и имеющие большую прозрачную цитоплазму, четко ограниченную перинуклеарную зону.

В результате проведенных до начала лечения иммунологических исследований выявлены существенные изменения в иммунном статусе во всех группах больных с ПВИ (табл. 1).

За группу сравнения взяты показатели 30 здоровых женщин, не имеющих патологии шейки матки. В 1 и 2 группах больных с расположением атипичного эпителия в пределах эктоцервикса, количество общих Т-лимфоцитов, Т-супрессоров – цитотоксических клеток, естественных киллеров, ниже показателей здоровых женщин, при этом снижение числа Т-хелперов было достоверным. Количество В-клеток, иммунорегуляторный индекс и уровни иммуноглобулинов (табл. 2) незначительно отличались от показателей здоровых.

У больных с обширным распространением кондиломатоза, т.е. с переходом на своды влагалища (3 группа), средние

Таблица 2. Результаты комплексного лечения больных с папилломавирусной инфекцией с применением ликопида

Результат лечения	1 группа	2 группа	3 группа	Плацебо 1 группа/ 2 группа
	человек			
Полное выздоровление	23 (76,7%)	28 (93,3%)	15 (75%)	6 (60%)/ 5 (50%)
Положительная динамика	7 (23,3%)	2 (7,7%)	5 (25%)	2 (20%)/ 3 (30%)
Отсутствие эффекта	0	0	0	2 (20%)/ 2 (20%)

Таблица 3. Частота рецидивов папилломавирусной инфекции шейки матки у больных, получавших лазердеструкцию + 100 и 200 мг ликопида / плацебо

	1 группа		2 группа	
	через 6 мес	через 12 мес	через 6 мес	через 12 мес
Ликопид $n = 24^*$	–	2 (8,3%)	$n = 28^*$	–
Плацебо $n = 6^*$	2 (33,3%)	2 (33,3%)	$n = 5^*$	2 (40%)
				1 (3,6%)
				1 (20%)

* число больных с полным клиническим эффектом.

показатели иммунного статуса ниже, чем в группах с меньшей площадью поражения (1 и 2 группы). Достоверно снижалось количество Т-лимфоцитов (CD3); Т-хелперов (CD4); Т-супрессоров (CD8) ниже показателей здоровых женщин и границ нормальных значений. Выявленные изменения можно охарактеризовать как проявление иммуносупрессии, что подтверждается и низким значением иммунорегуляторного индекса (IRI) – $1,07 \pm 0,05$.

Обобщая данные, полученные при исследовании иммунного статуса больных с разной степенью поражения шейки матки ВПЧ, можно сделать вывод, что папилломавирусная инфекция сопровождается супрессивными изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. С утяжелением клинических проявлений папилломавирусной инфекции шейки матки явления иммуносупрессии нарастают, и при распространении ПВИ на своды влагалища заболевание возникает на фоне выраженной иммуносупрессии или сопровождается ею.

Опираясь на результаты иммунологического исследования, проведено комплексное лечение пациенток с разными степенями проявления ПВИ по разработанным нами трем методикам терапии (использование ликопида как иммуномодулятора в курсовых дозах 100 и 200 мг при ограниченных в пределах эктоцервикса поражениях; при обширном кондиломатозе – предварительная иммунотерапия 200 мг ликопида, лазердеструкция в пределах здоровых тканей, последующая местная иммунотерапия 100 мг ликопида).

Оценивая клинические результаты лечения у пациенток с ограниченными проявлениями инфекции (табл. 3), максимальный эффект достигнут во 2 группе – 93,3%, при использовании 200 мг ликопида, тогда как в 1-й группе полное выздоровление было у 76,7% пациенток, в 3-й группе – у 75%. Для сравнения: после проведения только лазердеструкции эффективность лечения составила в 1-й группе 60%, во 2-й группе – 50%.

Для подтверждения клинической эффективности нами проведены иммунологические исследования в динамике через 2, 6 и 12 мес после окончания курса лечения, выявившие изменения количества общих Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, натуральных киллеров, В-клеток и иммуноглобулинов А, М, G.

Так, в 1 группе больных, получавших 100 мг ликопида, через 2 мес средние показатели CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 имели умеренную тенденцию к увеличению, значения иммунорегуляторного индекса и IgA, М, G оставались практически на том же уровне. Через 6 мес отмечалось уменьшение этих показателей, а через 12 мес они возвращались к исходному уровню.

Во 2 группе пациенток, получивших курсовую дозу ликопида 200 мг, выявлен более выраженный и длительный иммуностимулирующий эффект препарата: через 2 мес отмечено достоверное увеличение количества общих Т-лим-

фоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров; значительное увеличение количества естественных киллеров, В-клеток и иммунорегуляторного индекса. В уровнях иммуноглобулинов значимых изменений не выявлено. Таким образом, применение курсовой дозы ликопида 200 мг оказывает значимый стимулирующий эффект преимущественно на клеточное звено иммунитета у больных с ПВИ шейки матки.

У больных 3-й группы применение комплексного лечения (лазердеструкция + суммарная доза ликопида 300 мг) не вызвало большего клинического эффекта, однако полученные результаты – полное выздоровление у 75% больных – по нашему мнению, являются достаточно высокими, если учесть то обстоятельство, что у 60% пациенток ранее предпринимались попытки лечения патологии шейки матки традиционными методами, без использования иммунотерапии. Состояние оставшихся 25% пациенток 3-й группы также не осталось без изменений: проведенное лечение вызвало сокращение площади патологического очага, что в последующем позволяло надеяться на успешный результат при повторном проведении лазервапоризации.

Эффективность комплексного лечения в 3-й группе больных оценивали дополнительно с помощью иммунологических методов. Через 2 мес после лечения повышались основные показатели клеточного иммунитета до нормальных значений, но при контрольном обследовании через 6 и 12 мес явления иммуносупрессии возобновлялись, в связи с чем пациенткам были рекомендованы повторная лазердеструкция и дополнительный курс лечения ликопидом.

Ликопид®
ИММУНОМОДУЛЯТОР

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ:

- Хронические инфекции дыхательных путей.
- Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей.
- Вирусные инфекции: герпетические поражения, папилломатоз шейки матки, цитомегаловирусные инфекции и др.
- Псориаз.
- Туберкулез легких.

Здоровье - истинная драгоценность!

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ЗАО "Пептек".
Телефон/факс: (095) 330-74-56, 429-80-10, 429-77-40
www.peptek.ru, e-mail: zao-peptek@mtu-net.ru

Регистрационный номер 95211/4.
Свидетельство на товарный знак №154239.

При анализе результатов лечения, включавшего 100 и 200 мг ликопада, спустя 6 и 12 мес в первых двух группах среди больных с полным выздоровлением, после проведенного лечения выявлены рецидивы (табл. 3) – 8,3% – в 1-й группе и 3,6% – во 2-й группе. Среди получивших только лазердеструкцию (плацебо-контролируемые пациентки) рецидивы выявлялись гораздо чаще (66,6% – в 1-й группе, 60% – во 2-й). Полученные данные демонстрируют гораздо более эффективное воздействие ликопада в курсовой дозе 200 мг.

В результате проведенного исследования обнаружены особенности жалоб, соматического и гинекологического анамнеза, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у пациенток с различными клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции шейки матки и характерные изменения в показателях иммунного статуса. Установлено, что папилломавирусная инфекция шейки матки протекает в следующих клинических вариантах: локальная форма – в пределах эктоцервикса (с одним или несколькими очагами поражения), обширная форма – с переходом на влагалищные своды. Выявленные клинико-иммунологические особенности позволили дифференцированно подойти к методам лечения локальных и обширных форм кондиломатоза шейки матки, обосновать применение иммуномодулятора ликопада, повысить эффективность комплексной терапии, снизить количество рецидивов.

Клиническая оценка эффективности комплексного лечения локальных форм папилломавирусной инфекции шейки матки, включавшего лазервапоризацию с последующей иммуномодулирующей терапией, выявила высокий эффект (93,3%) использования ликопада в курсовой дозе 200 мг.

Факторами, способствующими рецидивированию процесса, можно считать снижение уровня иммунологической защиты и повторные инфекции, передаваемые половым путем. Клеточный иммунитет у больных с ПВИ характеризуется снижением уровней всех популяций Т-лимфоцитов. Гуморальному иммунитету присущи количественный дефицит В-клеток и функциональная недостаточность, заключающаяся в снижении основных классов иммуноглобулинов А, М, G, причем при увеличении очага поражения снижается антиинфекционный уровень иммунологической защиты.

Использование иммуномодулятора ликопад в комплексном лечении папилломавирусной инфекции шейки матки снижает риск рецидивирования клинических проявлений данной патологии: через 12 мес уровень рецидивов у подвергшихся только лазердеструкции достигает 60–66,6%; тогда как частота возобновления заболевания после комплексного воздействия составляет 16,7%.

С целью профилактики рецидивов у больных с распространенным поражением шейки матки и влагалищных сводов целесообразно использовать комплексное лечение папилломавирусной инфекции: иммунотерапию ликопадом, лазервапоризацию, – после чего местное применение суппозиторий, содержащих ликопад. Эффективность такой схемы терапии, как показала практика, составила 75%.

Литература

1. Минкина Г.Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999; 219.
2. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001; 22–34, 45–51, 69–72.
3. Минкина Г.Н., Пинегин Б.В., Агикова Л.А., Харлова О.Г. Результаты лечения папилломавирусной инфекции шейки матки иммуномодулятором ликопад в сочетании с лазердеструкцией. ЗППП 1997; (4): 56.
4. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Агикова Г.Н. и соавт. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки. Иммунология 1997; (1): 49–51.
5. Bergeron C., Ferenczy A., Richart R. Underwear; contamination by human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 25–9.
6. Bosch F.X., Manos M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796–802.
7. Ferenczy A., Mitao M., Nagai N. et al. Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Eng J Med 1985; 313: 784–8.
8. Freedman D., Fimiani M., Mazzatenta C. The oncogenic potential of human papillomavirus (HPV). Skin Cancer 1992; 7: 181–92.
9. Handley J., Dismore W. Treatment of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 1994; 3(3): 251–65.
10. Stoler M.H. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. Int J Gynaec Path 2000; 19: 16–28.
11. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of Human papillomavirus infection in cancer of the cervix. Cancer 1994; 343: 955–7.