

# 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

**З**аболеваемость 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 матки<sup>1</sup>

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**

<sup>1</sup>Количество 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 аборт (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 ликопида, 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 ликопида 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 ликопида, 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 ликопида 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 ликопид 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 ликопидом, лазервапоризацию, – после чего местное применение суппозиторий, содержащих ликопид. 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 ликопид 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., Ferency 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. Ferency 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.