

Папилломавирусная инфекция и лейкоплакия шейки матки и влагалища

Д.м.н., проф. С.И. РОГОВСКАЯ^{1*}, к.м.н. Т.Н. БЕБНЕВА²

¹Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Н.М. Подзолкова) Российской медицинской академии последипломного образования; ²Эндокринологический научный центр, Москва

Papillomavirus infection and cervical and vaginal leukoplakia

S.I. ROGOVSKAYA, T.N. BEBNEVA

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; ²Endocrinology Research Center, Moscow

В статье проанализированы данные современной литературы, касающиеся патогенеза, клинических проявлений и диагностики лейкоплакии шейки матки и влагалища. Рассмотрены методы лечения больных при сочетании лейкоплакии и плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки, вызванного папилломавирусной инфекцией. Обращено внимание на применение иммуномодулирующих средств, одним из которых является отечественный препарат панавир, являющийся одновременно и противовирусным средством. Приведен собственный опыт авторов применения вагинальных свечей Панавир у 36 женщин с лейкоплакией шейки матки и влагалища при ее сочетании с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Стойкое клиническое излечение с элиминацией ВПЧ на фоне применения панавира отмечено у 80% женщин. При наличии морфологических признаков ВПЧ или плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки лейкоплакию следует расценивать как цервикальную интраэпителиальную неоплазию и применять деструктивную терапию в сочетании с иммуномодуляторами (панавир).

Ключевые слова: лейкоплакия шейки матки, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, деструктивные методы лечения, Панавир.

The paper analyzes the data available in the present-day literature on the pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of cervical and vaginal leukoplakia. It considers treatment options in patients with a concurrence of leukoplakia and squamous-cell intraepithelial lesion of the cervix uteri, which is caused by papillomavirus infection. Attention is drawn to the use of immunomodulatory agents, one of which is panavir that is also an antiviral drug. The authors give their experience with Panavir vaginal suppositories used in 36 women with cervical and vaginal leukoplakia concurrent with human papillomavirus (HPV) infection. Sustained clinical resolution with HPV elimination, when panavir is used, is noted in 80% of the women. If the morphological signs of HPV or squamous-cell intraepithelial lesion of the cervix uteri are present, one should regard leukoplakia as cervical intraepithelial neoplasia and to perform destructive therapy in combination with immunomodulators (panavir).

Key words: cervical leukoplakia, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, destructive treatment options, Panavir.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме лейкоплакии различных локализаций. Однако следует отметить, что данная проблема в отношении гениталий остается нерешенной и представляет значительные трудности для практикующего врача. За рубежом, в тех странах, где профилактика рака шейки матки (РШМ) осуществляется в рамках организованного скрининга, данная патология чаще всего не включается в активный менеджмент и находится под наблюдением до тех пор, пока в цитологических мазках не выявляется патология LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности) или CIN I (цервикальная интраэпителиальная неоплазия слабо выраженная). Обычно это возникает тогда, когда происходит заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако в нашей стране тактика обычно более активна.

Что же сегодня нового в данной проблеме и каков алгоритм действий врача?

Частота лейкоплакии в структуре заболеваний шейки матки (ШМ) составляет 5–8% [1, 2, 11, 12]. Зарубежные исследователи в настоящее время рассматривают лейко-

плакию ШМ как гипер- и паракератоз в многослойном плоском эпителии (МПЭ) влагалищной части ШМ, т.е. как доброкачественный физиологический процесс, который в большинстве случаев подлежит только наблюдению. Другие авторы [1, 9, 11, 13] выделяют лейкоплакию с атипизмом, и сегодня ее относят к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Лейкоплакия — это патологический процесс, который характеризуется нарушением основной функции МПЭ — функции гликогенообразования и процесса ороговения, который в норме отсутствует.

Происхождение и механизм развития лейкоплакии в точности не выяснены. Большинство исследователей рассматривают лейкоплакию как реакцию на различные экзогенные и эндогенные факторы. Некоторые авторы считают лейкоплакию синдромом, возникающим в результате длительного хронического воспаления в слизистой оболочке, вызванного различными инфекциями, повторными травмами, химическими и термическими раздражителями. Так, некоторыми авторами [3, 8] отмечено, что наиболее часто дискератозы наблюдаются у больных,

имеющих в анамнезе эктопию ШМ, которая подвергалась диатермоэлектрокоагуляции.

Также высказывается мнение, что в основе этого процесса лежат гормональные нарушения. Гиперкератоз наблюдают у женщин, принимающих высокие дозы эстрогенов системно или вагинально (например, в качестве предоперационной подготовки женщин в постменопаузе к гистерэктомии влагалищным доступом и ликвидации выпадения матки, для лечения тяжелых сенильных вагинитов). У женщин, длительно использующих вагинальные колпачки для контрацепции, вагинальный эпителий утолщен и непрозрачен. Полагают, что кислая реакция геля, используемого для смазки колпачка, стимулирует рост влагалищного эпителия. Лейкоплакия может возникать и при длительно существующем пролапсе матки и влагалища [8, 11].

Появляются исследования, изучающие роль папилломавирусной инфекции (ПВИ) в развитии лейкоплакии ШМ и вульвы. Однако научные данные сегодня свидетельствуют о том, что эти патологические состояния предпочтительно рассматривать как сопутствующие друг другу, но не причинно-следственные [8, 14, 17].

Роль ВПЧ

Как клинический диагноз, лейкоплакия в большинстве ситуаций не связана с инфицированием ВПЧ и не малигнизируется. Но может и сочетаться с ВПЧ, при этом данные зарубежной литературы по частоте сочетаемости двух диагнозов существенно отличаются от отечественной. Весьма вероятно, что инфицирование ВПЧ способствует малигнизации на фоне лейкоплакии, однако достаточных подтверждений этому факту нет.

Известно, что ПВИ гениталий характеризуется полиморфными многоочаговыми поражениями кожи и слизистых оболочек генитального тракта. Клинические проявления ПВИ определяются типом вируса и состоянием иммунной системы.

Кроме злокачественной патологии, которая является наиболее опасным следствием персистенции вируса папилломы онкогенных типов, известен целый ряд заболеваний, обусловленных ВПЧ. Экзофитные кондиломы (ЭК) в ранней фазе роста могут быть значительно кератинизированы и напоминать грубую лейкоплакию [1, 9].

Цитологический метод диагностики очень важен, но его результаты не всегда понятны. Так, мазки типа ASCUS (атипические клетки ПЭ неопределенного значения) и LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion — плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение низкой степени) у юных женщин встречаются чрезвычайно часто и рассматриваются как реактивные изменения эпителия в ответ на транзитную ВПЧ-инфекцию. Поэтому тактика ведения предполагает повторное цитологическое исследование через 6—12 мес для уточнения диагноза. Имеются единичные работы, указывающие на ассоциацию гиперкератоза и SIL (squamous intraepithelial lesions — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения) [13, 17].

При сочетании лейкоплакии с наличием онкогенных типов ВПЧ и проявлениями LSIL, HSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени выраженности) показаны физиохимические методы лечения, которые, как известно, не обладают 100% эффективностью ввиду возможной персистенции ВПЧ на фоне нарушенного иммунитета.

Врачебная тактика интраэпителиальных поражений включает два основных метода лечения (абляция и эксци-

зия), каждый из которых имеет показания и противопоказания, но существует и возможность наблюдения без деструктивных вмешательств [8, 16].

Клиническая картина

Клинически лейкоплакия может протекать бессимптомно и представляет собой белое пятно с четкими границами на эпителии, видимое невооруженным глазом до любой обработки растворами. Оно может быть либо приподнято над поверхностью, либо быть на одном уровне с окружающим МПЭ.

Белый цвет лейкоплакии обусловлен ороговением и утолщением эпителиального пласта. В зависимости от интенсивности процесса ороговения, от плотности и толщины ороговевшего слоя различают нежную, тонкую, легко слущивающуюся лейкоплакию (К) и грубую, бородавчатую, в виде плотных бляшек, плотно спаянную с подлежащей тканью. Лейкоплакия К, как правило, располагается на участках зоны трансформации (ЗТ), но нередко может обнаруживаться среди здорового эпителия вне ЗТ.

Размеры лейкоплакии могут быть различными — от точечного до обширных бляшек, занимающих всю поверхность ШМ и даже влагалища. В тех участках, где лейкоплакия К легко слущивается при влагалищном исследовании, при протирании тампоном, при спринцевании, она легко и быстро возникает вновь. При лейкоплакии К наряду с полным ороговением поверхностных слоев ПЭ, состоящих из безъядерных уплощенных клеток, может наблюдаться и неполное ороговение — паракератоз. Резко выраженная лейкоплакия, толстая, четко приподнимающаяся над слизистой оболочкой, вызывает большее подозрение малигнизации [3, 8—11].

Кольпоскопическая картина

Лейкоплакия имеет вид белесоватых бляшек, гладких или слегка приподнятых над окружающей тканью, с отчетливо очерченными границами. Контуры их часто бывают причудливыми. В зависимости от толщины лейкоплакия К выглядит как простое белое пятно или как возвышенная бугристая поверхность. Иногда кератотические наложения разбросаны по поверхности в виде глыбок. Проба Шиллера всегда отрицательная.

Нередко такие признаки, как мозаика, пунктация и кератоз появляются одновременно. Эта ситуация также вызывает беспокойство. Иногда кератоз представляет собой ороговевшие наложения, напоминающие творожистые бели при кандидозе, и может быть удален тампоном; тогда под слоем ороговения четко определяется пунктация или мозаика.

ВПЧ-инфекция, кератинизированная CIN, РШМ, хроническая травма, врожденная ЗТ (ВЗТ) и другие состояния могут кольпоскопически проявиться в виде лейкоплакии.

Наибольшие различия представляет собой так называемая врожденная зона трансформации. Гистологически ВЗТ представляет собой зону, где эндоцервикальный эпителий подвергся метаплазии еще во внутриутробном периоде жизни и раннем периоде новорожденности, когда под влиянием материнских эстрогенов поддерживались процессы метаплазии. Возможно, определенную роль в формировании ВЗТ играет прием матерью гормональных средств, в частности, диэтилstilбэстрола. Граница или стык ВЗТ с нормальным МПЭ четкая, часто распространяется с экзоцервикса на своды влагалища. Отсут-

ствии гликогена делает этот участок йоднегативным. В практике его принимают за лейкоплакию или CIN и нередко подвергают неоднократным абляциям, которые, надо отметить, бывают малоэффективными. Биопсия при ВЗТ обязательна. Гистологическое заключение в большинстве случаев — «паракератоз, акантоз». Потенциал озлокачествления ВЗТ считается низким, и лечения не требуется. Хотя другие авторы приводят случаи сочетания ВЗТ с CIN.

При ВЗТ (клинически обширная лейкоплакия) у части пациенток при кольпоскопии (КС) признаков аномального образования нет, только при пробе Шиллера появляется нерезкий йоднегатив, иногда распространяющийся на своды влагалища (см. рисунок на цв. вклейке). У другой части женщин этот участок может быть слегка ацетобелым. У части пациенток на фоне обширного йоднегативного участка, переходящего на своды, имеются очаговые наложения белого цвета, которые занимают различную площадь от точечных кератотических вкраплений до обширных пластинчатых кератотических наложений различной толщины. Иногда ВЗТ содержит нежную мозаику или тонко калиброванные сосуды по всей поверхности.

Существует еще ряд других смешанных кольпоскопических картин, когда лейкоплакия сочетается с той или иной патологией ШМ.

Морфологическая картина

При цитологическом методе диагностики лейкоплакии выявляются скопления поверхностных клеток, лишенных ядер, цитоплазма которых хорошо окрашивается в желтый или оранжевый цвет. Цитологическое исследование позволяет выявить атипию клеток, но в материал часто не попадают атипичные клетки с дискариозом ввиду того, что мазок берется с поверхностного слоя эпителия, где имеет место выраженный гиперкератоз. В связи с этим проведение прицельной биопсии при лейкоплакии в нашей стране является обязательным [9, 14, 17].

При повторяющемся повреждении усиленная пролиферация клеток парабазального слоя может привести к утолщению МПЭ в любом локусе организма, в том числе ШМ и влагалища. Процесс характеризуется удлинением межсосочковых отростков (акантоз) и ороговением клеток поверхностного слоя (гиперкератоз). Паракератоз является результатом усиленной дифференцировки МПЭ.

Паракератоз не имеет клинического значения, являясь реакцией эпителия на хроническое повреждение, но может быть косвенным признаком вирусного поражения и скрывать расположенные под ним дисплазию и рак. Гиперкератоз — это патологическое ороговение (избыточное накопление в цитоплазме белков цитокератинов) с разрушением ядер поверхностных клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия и преобразованием их в безъядерные чешуйки, иногда обширные, из блестящих безъядерных клеток [14, 17].

Сложность диагностики лейкоплакии связана с тем, что на разных участках ШМ этот процесс может иметь различное гистологическое строение, в том числе и CIN, если присутствует ВПЧ-инфекция.

Иммуномодулирующее лечение при лейкоплакии, осложненной наличием ВПЧ-инфекции

Вопросы иммунотерапии продолжают быть дискуссионными и включают возможности индивидуального

подхода в каждом случае. Данные клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы [1, 2, 4, 12, 15, 16]. К сожалению, специфических лекарственных средств, полностью элиминирующих ВПЧ, на сегодняшний день не создано. Однако при изучении состояния иммунной системы у женщин, страдающих ПВИ и другими урогенитальными инфекциями, были выявлены нарушения различных ее звеньев на локальном и системном уровнях. В связи с этим продолжается поиск эффективных иммунопрепаратов при ВПЧ, при этом предпочтение отдается топическим препаратам, так как ВПЧ является строго эпителиотропным возбудителем, и воздействие непосредственно на эпителий является необходимым условием [9, 15].

Одно из серьезных отечественных плацебо-контролируемых исследований посвящено оценке эффективности локального препарата интерферона (ИФН) у ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста, у которых результаты цитологического исследования свидетельствовали о наличии LSIL, где показано, что локальный вагинальный препарат эффективен в лечении LSIL, ассоциированных с ВПЧ высокоонкогенного риска и способствует их регрессу [9]. Сопоставимый результат отмечают другие авторы при внутрикандиломном введении ИФН-β в ЭК [16]. За рубежом имеется большой опыт применения имиквимода — индуктора цитокинов кожи, который используется в виде крема для лечения кондилом [15]. В целом анализ результатов клинических исследований, посвященных лечению субклинических форм ПВИ, не является однозначным [16].

На российском аптечном рынке представлено множество противовирусных препаратов, обладающих функцией активации иммунитета. Одним из наиболее клинически апробированных является отечественный препарат панавир, который обладает оригинальными фармакологическими свойствами, является противовирусным и иммуномодулирующим средством. Он повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям, способствует индукции ИФН.

Панавир — препарат растительного происхождения. На молекулярном уровне он взаимодействует с поверхностью мембран клеток-мишеней и конкурирует с вирусом за рецепторы, благодаря которым происходит присоединение и проникновение вируса в клетку, а также стимулирует выработку окиси азота, которая оказывает инактивирующее действие на вирусные частицы [4].

Многочисленные наблюдения показали, что в терапевтических дозах препарат хорошо переносится. Испытания не обнаружили у него мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия. Панавир одновременно проявляет и прямое противовирусное действие (блокируя синтез вирусных белков), и иммуномодулирующее (стимулируя синтез ИФН), что позволяет использовать его в монотерапии вирусных инфекций, не прибегая к комбинации противовирусного препарата и иммуномодулятора. Препарат рекомендован в терапии герпесвирусных инфекций различной локализации, ПВИ, цитомегаловирусной инфекции у пациенток с привычным невынашиванием беременности, вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний [5–7].

Применительно к рассматриваемой проблеме наиболее удобны вагинальные формы препарата, а именно вагинальные суппозитории, которые недавно появились в

практике. При интравагинальной локализации процесса чаще всего рекомендуется курс вагинальных свечей: по одной на ночь в течение 5—10 дней. В зависимости от степени выраженности вирусного заболевания курс применения вагинальных свечей согласно инструкции может варьировать от 2 до 5 с интервалом в 24 ч. Следует помнить, что свечи должны храниться в сухом, защищенном от света месте, при температуре окружающей среды от +2 до +10 °С.

За период 2012—2013 гг. мы наблюдали 72 женщин с гистологически подтвержденными различными формами лейкоплакии, из них у 36 (50%) выявлена ВПЧ-инфекция (различные типы вируса). Это наблюдение не может служить подтверждением какой-либо роли ВПЧ в генезе лейкоплакии, однако известно, что инфицирование ВПЧ повышает вероятность малигнизации, в связи с чем мы посчитали целесообразным проведение пробного курса иммунотерапии для повышения вероятности элиминации ВПЧ и снижения риска малигнизации.

Мы имеем опыт применения вагинальных свечей Панавир у 36 женщин в возрасте от 18 до 49 лет с лейкоплакией ШМ и влагалища при ее сочетании с инфицированием ВПЧ. У 12 женщин имелась лейкоплакия в виде обширной зоны трансформации с переходом на своды влагалища (1-я подгруппа), при этом у 4 из них при гистологическом исследовании отмечены признаки LSIL, у 8 женщин (2-я подгруппа) лейкоплакия ШМ сочеталась с наличием ЭК, у 16 — лейкоплакия различных размеров локализовалась на ШМ (3-я подгруппа), при этом у 4 из них имелись гистологические признаки LSIL. Таким образом, у 16 из 36 (43%) женщин лейкоплакия сочеталась с ВПЧ-ассоциированным заболеванием, у 20 из них ВПЧ-инфекция имела латентную форму.

ЭК локализовались в области влагалища — у 6 из 8 женщин, на ШМ — у 2 пациенток. Обширная лейкоплакия с переходом на своды влагалища проявлялась кольпоскопически в виде йоднегативной зоны у 9 из 12 женщин, сопровождалась кератотическими наложениями белого цвета у 3 из 12. У остальных женщин кольпоскопически определялась лейкоплакия в виде белых пятен с кератотическим налетом в большинстве случаев.

Все пациентки подверглись деструктивному лечению с применением радиоволнового метода или аргоноплазменного облучения (аппарат Фотек-141). Всем женщинам до абляции рекомендовали панавир — вагинальные суппозитории курсом 10, ежедневно на ночь.

Методы обследования пациенток: КС, ВПЧ-тест с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с генотипированием, цитологическое исследование, биопсия точечная в случаях адекватной КС или эксцизионная в случаях неадекватной КС, когда атипически измененный эпителий пролонгировался в цервикальный канал (ЦК), диагностическое выскабливание эпителия ЦК в 3 случаях, УЗИ для выявления объемных образований ШМ неясной этиологии, бактериоскопический и бактериологический методы с ПЦР при наличии воспалительного процесса, гормональное обследование при подозрении на соответствующие нарушения. Наблюдение за пациентками осуществлялось через 3 и 6 мес после аблятивных процедур на ШМ с контролем методами ПЦР ВПЧ-теста, цитологического исследования, КС. По показаниям женщин осматривали в другие сроки.

Процедура абляции была выполнена у женщин 1-й подгруппы с обширной лейкоплакией (ВЗТ) частично с

захватом области экзоцервикса, наружного зева и одного из сводов влагалища. Через 1,5 мес принималось решение о целесообразности дальнейшей деструктивной терапии. У 5 женщин эпителизация отмечена в полном объеме с полноценным ПЭ, позитивным на пробу с раствором Люголя. Поэтому этим 5 женщинам была выполнена повторная абляция и достигнуто полное излечение. У 2 женщин эффект был частичный, у 5 — эпителизация после абляции происходила за счет ПЭ, йоднегативного при пробе с раствором Люголя. Таким образом, у 7 из 12 женщин полного клинического эффекта не было отмечено и пациенткам было рекомендовано воздерживаться от дальнейшей деструктивной терапии ввиду отсутствия полноценной эпителизации. Полагают, что при ВЗТ у части женщин потенциал резервных (стволовых) клеток эпителия снижен, и поэтому полноценной эпителизации добиться не удастся. Этот вопрос нуждается в изучении с применением современных высокотехнологичных методов обследования.

Во 2-й и 3-й подгруппах (24 пациентки) после абляции была отмечена полноценная эпителизация к 3-му месяцу у 20 (83%) женщин, у 4 (17%) — эффект был частичным.

Цитологическое исследование через 3 и 6 мес не выявило признаков SIL ни в одном случае во всех группах. Позитивный ВПЧ-тест отмечен только у 6 (16,9%) из 36 наблюдаемых женщин через 6 мес наблюдения. При лечении панавиром побочные эффекты (быстро проходящее покраснение и зуд в области вагины и половых губ) отмечены у 2 пациенток. Других побочных эффектов выявлено не было. Указанные результаты свидетельствуют об относительной безопасности вагинальных форм панавира.

Рецидив лейкоплакии после комплексного лечения отмечен у одной пациентки 3-й подгруппы, и рецидив ЭК наблюдался в одном случае в течение 6 мес, стойкое клиническое излечение с элиминацией ВПЧ на фоне применения панавира отмечено у 80% женщин.

Нам пока не удалось набрать контрольную группу для лечения лейкоплакии, сочетающейся с ВПЧ-инфекцией, ввиду довольно редкой и сложной патологии, особенно когда обсуждается вопрос о наличии ВЗТ, однако клинический эффект в 80% случаев при ВПЧ-инфекции/лейкоплакии, значительно превышающий таковой по данным литературы, можно считать достаточно высоким. Наш опыт указывает на позитивное влияние вагинальных суппозитивов Панавир как противовирусного препарата. Мы полагаем, что его воздействие на пораженный ВПЧ эпителий при лейкоплакии приводит к снижению активности вируса, что позволяет повысить полноценность эпителизации после абляции лейкоплакии.

Таким образом, проблема диагностики лейкоплакии и тактики ее клинического ведения продолжает оставаться чрезвычайно актуальной. Данные доказательной медицины на сегодняшний день обусловили более щадящую тактику в отношении лейкоплакии как самостоятельного заболевания, имеющего низкий риск малигнизации при отсутствии инфицирования ВПЧ. Однако ввиду высокой распространенности ВПЧ-инфекции в настоящее время при наличии кольпоскопических признаков лейкоплакии показано дополнительное обследование. При наличии морфологических признаков ВПЧ или дисплазии эта патология уже расценивается как CIN, несмотря на кольпоскопические и дополнительные неспецифические признаки кератоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М 2007.
2. Гинекология: от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. М: МЕДпресс-информ 2004.
3. Женская консультация: Руководство. Под ред. В.Е. Радзинского. М: ГЭОТАР-Медиа 2009.
4. Носик Н.Н., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира. В кн. Панавир. Опыт применения в лечебной практике. Гинекология. Под ред. В.И. Сергиенко. М: НИИ Физико-химической медицины 2007; 10—15.
5. Кулаков В.И. Изучение эффективности препарата Панавир в лекарственной форме раствор для инъекций 0,004% для лечения цитомегаловирусной инфекции. В кн. Панавир. Опыт применения в лечебной практике: Гинекология. Под ред. В.И. Сергиенко. М: НИИ Физико-химической медицины 2007; 15—24.
6. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Вопросы терапии больных с генитальной цитомегаловирусной инфекцией. М: МГМСУ 2009; доступ 20.07.13. <http://www.panavir.ru/php/content.php?id=2412>
7. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Жислина И.Б. Применение препарата ПАНАВИР у женщин с привычным невынашиванием беременности, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией. В кн. ПАНАВИР. Опыт применения в лечебной практике: Гинекология. Под ред. В.И. Сергиенко. М: НИИ Физико-химической медицины 2007; 24—27.
8. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Шляев А.Ю., Тагиева А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Кучеров В.А., Багаева М.И. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией. Рос вестн акуш-гин 2012; 12: 4: 108—110.
9. *Роговская С.И.* Практическая кольпоскопия. М: ГЭОТАР-Медиа 2012.
10. Руководство к практическим занятиям по гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского. М 2005.
11. *Русакевич П.С.* Заболевания шейки матки. М: Выш школа 2000.
12. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я.* Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М: Русфарммед 1995.
13. *Brown D., Shew M., Qadadri B.* A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 2: 182—192.
14. *Chogovadze N., Jugeli M., Gachechiladze M., Burkadze G.* Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women. Georgian Med News 2011; 11: 200: 121—124.
15. *Grimm C., Polterauer S., Natter C., Rahhal J., Hefler L., Tempfer C.B.* Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2012; 120: 1: 152—159.
16. *Stern P.L., van der Burg S.H., Hampson I.N., Broker T.R., Fiander A., Lacey C.J., Kitchener H.C., Einstein M.H.* Therapy of human papillomavirus-related disease. HPV and disease prevention. J Vaccine 2012; 30: Suppl: 5: 71.
17. *Zahn C.M., Askew A.W., Hall K.L., Barth W.H. Jr.* The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 4: 997—1001.



Кольпоскопическая картина обширной лейкоплакии при наличии врожденной зоны трансформации. Фото.