

Вергейчик Г.И.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и
лучевой терапии

Учреждение Образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Преобладание молодых женщин в структуре предраковых состояний, преинвазивного и инвазивного рака шейки матки связано с основным этиологическим фактором этого заболевания – вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (Human Papillomavirus High Risk – HPV-HR). Широко известные факторы риска для развития HPV-инфекции включают ранний возраст начала сексуальных отношений, количество сексуальных партнёров, промискуитет сексуальных партнёров женщин, доброкачественную патологию в эпителии шейки матки, курение, длительную иммуносупрессию [10]. Распространение папилломавирусной инфекции (HPV-инфекции) способствует смещению возрастной структуры заболевших раком шейки матки в сторону пациенток молодого возраста.

HPV-инфекция распространяется контактным путём. Существует около 200 различных типов папилломавирусов, и только 40 из них известны, как инфицирующие генитальный тракт [12]. Вирусы папилломы человека, которые ассоциированы с развитием рака шейки матки, относят к группе высокого онкогенного риска, к ним принадлежат следующие типы HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66. Наиболее известные вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска – 6 и 11 - ответственны за развитие генитальных бородавок, а также 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Вирусы папилломы человека передаются при генитальных контактах, непосредственно во время коитуса, а также контактах кожа-к-коже, мануально-генитальных контактах, орально-генитальных и анально-генитальных. **Различные исследования продемонстрировали, что использование презерватива при всех видах сексуальных контактов позволяет избежать инфицирования папилломавирусами в 70% случаев** [19, 23]. Другие несексуальные пути передачи папилломавирусов очень редки. Вирус папилломы может передаваться вертикально, в системе мать-плод, когда ребёнок проходит через естественные родовые пути, что приводит к развитию у детей респираторного ювенильного папилломатоза гортани [1]. Это заболевание, характеризующееся рецидивным ростом в гортани и трахее множественных папиллом,

которое требует неоднократных деструктивных воздействий, в том числе и хирургических вмешательств [9].

Вирусы папилломы человека ответственны за развитие многих заболеваний. Тип патологии зависит от типа вируса папилломы и ткани, в которой развивается инфекция. Например, инфицируя генитальный тракт, HPV может быть причиной предрака и рака шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и пениса, так же как и генитальных бородавок в этих зонах.

Рак шейки матки может быть предупреждён за счёт хорошо организованной диагностики и эффективного лечения предраковых заболеваний.

В течение последних 40 лет единственная рекомендуемая ВОЗ скрининговая программа рака шейки матки – это Pap-test – цитологическое исследование мазков из влагалищной порции шейки матки и цервикального канала, окрашиваемых по Папаниколау.

В Республике Беларусь используется 2-х этапная система профилактических осмотров, включающая в первый этап цитологическое исследование. Основными отличиями скрининговых программ от профилактических осмотров являются:

1. Отсутствуют формы учёта охвата населения используемой диагностической программой.
2. Больные не приглашаются на исследование специально.
3. Не контролируется периодичность проведения исследования.
4. У цитопатолога нет информации о результатах предыдущего исследования (норма, патология, первичное исследование).
5. Нет общей базы данных, куда введена информация обо всех включённых в исследование женщинах.
6. Отсутствует рандомизированный («слепой») контроль цитопатологом – консультантом не менее 10% цитологических мазков, оцененных менее опытными цитологами, как негативные, то есть, в них не найдена патология [6].

В 2005 году в Республике Беларусь было диагностировано 907 случаев инвазивного рака и всего 618 случаев преинвазивного рака шейки матки [4]. На 1 случай инвазивного рака выявлено только 0,68 случая Ca in situ шейки матки. При таких результатах диагностики нельзя ожидать снижения заболеваемости раком шейки матки в ближайшие годы. Для сравнения в Великобритании в 2005 году это соотношение составило 1:8, на 1 случай инвазивного рака выявлено 8 случаев Ca in situ (0 стадия рака шейки матки по FIGO) [21]. Эти показатели диагностики преинвазивного рака объясняют и уровень

заболеваемости инвазивным раком шейки матки в Беларуси и Великобритании 17,4 на 100 000 населения и 9,0 на 100 000 населения соответственно [4, 21].

К рекомендациям, которые могут повысить эффективность диагностики предраковых состояний эпителия шейки матки, относятся:

Самое первое, на что хочется обратить внимание врачей акушеров-гинекологов – дисплазия эпителия шейки матки – предраковое состояние – не имеет никаких клинических проявлений и при осмотре шейки матки в зеркалах невооружённым глазом не визуализируется!

1. Пациенткам необходимо объяснять, как надо готовиться к цитологическому исследованию.

Согласно рекомендациям Американского Общества Цитопатологов для того, чтобы цитологический мазок получился информативным, женщине необходимо обеспечить:

- отсутствие сексуальных контактов в течение 48 часов до исследования;
- исключение спринцевания за 48 часов до исследования;
- не использовать, влагалищные тампоны, любые вагинальные свечи или мази (контрацептивного или лечебного назначения) за 48 часов до исследования [16].

Эти простые рекомендации позволяют избежать вымывания клеточного материала необходимого для формирования полноценного цитологического мазка, а также присутствия в цитограмме химических веществ, которые препятствуют адекватной окраске и трактовке картины врачом-цитолопатологом.

2. Забор материала для цитологического исследования желательно проводить цитощётками, а не поролоновыми шариками или какими-то другими, не предназначенными для этой цели инструментами.

Для забора материала для цитологического исследования необходимо использовать цитощётку - специально предназначенный для этих целей инструмент одноразового пользования, который позволяет представить в мазок клеточный материал из экто- и эндоцервикса. Уровень соответствия цитологического и гистологического диагноза в группах больных с тяжёлой дисплазией, *sa in situ*, инвазивным раком шейки матки в два раза выше при использовании цитощёток по сравнению с другими инструментами, особенно для диагностики этих состояний в средней и верхней трети цервикального канала [5]. Поролоновые шарики, собирающие большое количество слизи и практически не захватывающие клетки экто- и эндоцервикса, резко снижают и без того нестабильную чувствительность и специфичность цитологического метода.

3. Обращать внимание на технику забора материала для цитологического исследования.

У молодых женщин на шейке матки формируется выраженный слизистый покров, который также препятствует забору клеточного материала. Если шейка матки обильно покрыта слизью, необходимо её просушить марлевым тампоном и только после этого делать забор материала цитощёткой. В мазке должны присутствовать клетки плоского эпителия, призматического эпителия и обязательно клетки из зоны трансформации, только в этом случае мазок считается качественным [16]. Забор материала из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки необходимо производить двумя цитощётками. Во многих ситуациях принципиально важно, откуда исходит патологический эпителий. Это позволяет прицельно использовать гистологический метод исследования, быстрее выявить микроскопический патологический очаг. В цитологическом мазке не должно быть крови, воспалительного экссудата, гноя, которые перекрывают клеточный состав мазка и не позволяют цитопатологу сделать правильное заключение. **В случае мазков плохого качества обязательно должна существовать обратная связь от цитопатолога к гинекологу.**

4. Объяснять ценность и необходимость регулярного цитологического исследования женщинам.

Большинство женщин считает, что если у них нет жалоб, нет необходимости посещать гинеколога. Для того чтобы пациентки осознали ответственность за своё здоровье, необходимо коротко и доступно (в зависимости от уровня образования женщины) объяснить, что предраковые состояния и микроинвазивный рак шейки матки не имеют клинических проявлений. Следует рассказать женщине об основном этиологическом факторе рака шейки матки, о ценности регулярного цитологического исследования, используя, при этом термины злокачественная опухоль или рак шейки матки. Заболевание, профилактикой и ранней диагностикой которого позволяет заниматься цитологический метод исследования, необходимо называть открыто. Используя такой подход, доктор перекладывает часть ответственности за свою жизнь на пациентку и даёт ей право выбора. Если пациентка социально адаптирована, она делает выбор в сторону своего здоровья. Для информирования женщин о ценности регулярных цитологических исследований можно использовать различные источники информации – плакаты в женских консультациях, различные брошюры, сайты лечебных и профилактических учреждений в интернете, средства массовой информации – газеты, радио, телевидение.

Осмотры шейки матки в зеркалах и бимануальное исследование, даже если они проводятся ежегодно, не позволяют диагностировать предраковые состояния шейки матки, преинвазивный и даже микроинвазивный рак!

5. Не стоит полагаться исключительно на заключение цитологического исследования, и считать, что при отрицательном (нет патологии) заключении цитопатолога, женщина действительно здорова.

Уровень ложно-негативных мазков при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 3 степени – 5-55% [8]. Это значит, что при наличии дисплазии и *in situ* до 55% случаев может быть заключение – цитограмма без особенностей на 1 этапе профилактического осмотра, и женщины годами не направляются на последующие этапы углубленного исследования. Эти пациентки составляют основной резерв для развития цервикального рака. Поэтому женщины с любой доброкачественной патологией должны быть обязательно обследованы с помощью расширенной кольпоскопии – метода, позволяющего визуализировать субклинические предраковые состояния в эпителии шейки матки, даже при отсутствии патологических изменений в цитограмме.

6. Длительное неспецифическое противовоспалительное лечение и неоднократные повторные цитологические исследования, используемые при получении цитологического заключения – лёгкая, умеренная или тяжёлая дисплазия, приводят к «потере» больных на множественных этапах профилактических осмотров.

Даже при однократном патологическом цитологическом заключении пациентка должна быть дообследована с использованием расширенной кольпоскопии и диагноз верифицирован гистологически!

Суть цитологического метода исследования сводится к выявлению диспластических изменений в клеточном материале и основана именно на том, что этот материал может только однократно попасть в цервикальный цитологический мазок. Причины, снижающие чувствительность цитологического метода, связаны с микроскопическим размером патологических очагов, нетипичными зонами локализации (третья кольпоскопическая зона, внутри эпидермизированных протоков). Учитывая эти факторы и отсутствие визуализации патологического очага при заборе мазка для цитологического исследования можно просто повторно не попасть цитощёткой в этот очаг. Пациентки считаются скрининг-позитивными при однократном патологическом заключении и требуют дообследования посредством более информативных методов – полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления HPV-HR, расширенной кольпоскопии. В 7-10% случаев при CIN 3 в цитологических мазках обнаруживаются

атипические клетки с неопределённым значением или лёгкая дисплазия. Традиционный путь наблюдения в этих ситуациях - повторный цитологический мазок через 6 месяцев - не является высоко чувствительным методом, кроме того, 11% CIN 1 переходит в CIN 2-3 в течение 1-2 лет [11]. Необходимо помнить, что обычно от инфицирования HPV-HP до развития рака шейки матки проходит 10-12 лет [13]. Но клинические наблюдения последних лет демонстрируют, что CIN 1 и CIN 2-3 могут развиваться от момента инфицирования папилломавирусами высокого онкогенного риска через 4 и 14 месяцев соответственно [24]. В этом случае, не взяв пациентку под контроль на 1-2 года можно упустить шанс выявления и эффективного лечения предрака эпителия рак шейки матки.

7. При постановке на учёт по беременности обязательно проводить пациенткам цитологическое исследование цервикальных мазков, а при выявлении дисплазии эпителия шейки матки выполнять расширенную кольпоскопию, также как и гистологическое исследование биопсии шейки матки или соскоба цервикального канала.

Беременность не является противопоказанием для гистологического исследования эпителия шейки матки (биопсии шейки матки, соскоба из цервикального канала), адекватная диагностика позволяет не пропустить преинвазивный, микроинвазивный или инвазивный рак шейки матки, выбрать оптимальную тактику родоразрешения, с учётом интереса и матери и плода.

За период времени с 2006 по 2008 гг. из 29 беременных женщин с предраковой патологией и раком шейки матки 58,6% были направлены на консультативный приём Гомельского областного клинического диспансера (ГОКОД) во втором и третьем триместрах беременности. Оптимальный срок для проведения электроконизации шейки матки с лечебно-диагностической целью, которая является рекомендуемой манипуляцией при микроинвазивной карциноме и *in situ* – это срок до 20 недель беременности [14]. В наблюдаемой группе больных, все женщины были направлены на консультацию без гистологических препаратов биопсии шейки матки и соскоба из цервикального канала, которые можно было бы сразу проконсультировать в патологоанатомическом отделении ГОКОД и в день консультации дать пациентке все необходимые рекомендации по лечению и тактике родоразрешения. Акушеры-гинекологи ориентировались на цитологическое заключение – дисплазия шейки матки, и считали опасным проводить забор тканевого материала шейки матки на фоне беременности. Упомянутой группе больных расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия и/или выскабливание цервикального канала проводилось в ГОКОД. Взятие материала из шейки матки на гистологическое исследование проводится с учётом информированного согласия больной.

Биопсия конхотомом под контролем кольпоскопа и соскоб ложкой Фолькмана обязательно осуществляются в асептических условиях. Не выполнение цитологического исследования цервикальных мазков при постановке женщины на учёт по беременности, может привести к развитию инвазивного рака шейки матки на фоне беременности. Во втором и третьем триместрах беременности очень сложно выбрать тактику, которая будет учитывать и интересы матери, и интересы плода.

8. *Перед использованием деструктивных методов лечения фоновой и предраковой патологии шейки матки необходимо всегда верифицировать диагноз гистологически.*

Полагаясь только на кольпоскопическое заключение при использовании методов лечения, которые не дают субстрат для гистологического исследования (криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация), можно провести нерадикальное лечение микроинвазивной карциномы или микроскопической IB1 стадии рака шейки матки и способствовать прогрессии злокачественной опухоли. Даже, будучи очень квалифицированным врачом, выполняющим кольпоскопию, разделите ответственность за окончательный диагноз с патологоанатомом!

9. *Метод расширенной кольпоскопии у пациенток с доброкачественной патологией шейки матки, на фоне которой гораздо чаще развивается рак шейки матки, чем в неизменённом эпителии, позволяет визуализировать невидимые невооружённым глазом патологические состояния.*

Любая доброкачественная патология является показанием для расширенной кольпоскопии с целью выявить, нет ли на её фоне дисплазии эпителия шейки матки или более тяжёлой трансформации.

Наиболее часто встречаемым состоянием является эктопия призматического эпителия (ПЭ), которая может быть вариантом нормы до 23-24 лет. Пациенток с эктопией ПЭ необходимо осматривать 1 раз в год с помощью расширенной кольпоскопии и выполнять цитологическое исследование цервикальных мазков [3].

Зона соединения плоскоклеточного эпителия и ПЭ, смещённая на влагалищную порцию шейки матки, создаёт благоприятные условия для клинической реализации HPV-инфекции – основного этиологического фактора рака шейки матки. Поэтому эктопия ПЭ, особенно отягощённая хроническим или острым цервицитом, папилломатозом, койлоцитозом плоского эпителия, лейкоплакией должна быть адекватно пролечена. Выбор метода лечения зависит от причин эктопии (воспалительная, дисгормональная, посттравматическая).

10. При консультировании больных в областных учреждениях или частных медицинских центрах необходимо ориентироваться не только на результаты привезённых цитологических или гистологических заключений, но и обязательно проводить расширенную кольпоскопию, ПЦР для определения ДНК HPV-HR.

Пациентки, которые обращаются на консультации в областные консультативные поликлиники или платные медицинские центры, рассчитывая на высококвалифицированную помощь, привозят цитологические и гистологические заключения из своих районных или городских цитологических или патологоанатомических лабораторий. При проведении консультации по поводу предраковой патологии шейки матки нельзя назначать лечение без расширенной кольпоскопии, так как даже правильное заключение гистолога может не отражать реальное состояние эпителия шейки матки, если биопсия бралась без предварительной визуализации, при полиочаговом поражении эпителия шейки матки. Поэтому консультант обязан провести расширенную кольпоскопию и оценить соответствует ли привезённое гистологическое заключение той, картине, которую он видит сам. Только после этого необходимо решать вопросы о каких-либо обследованиях или методах лечения. Важно, до направления на консультацию в областные центры, провести исследование на ЗППП, HPV-HR, вирус герпеса (используя ПЦР), что позволит сократить количество визитов и оказать квалифицированную помощь больным.

11. При проведении диатермоэлектрорезекции шейки матки с лечебно-диагностической целью всегда необходимо маркировать зону отсечения, чтобы оценить радикальность проведённого лечения.

Наличие дисплазии или *carcinoma in situ* (0 стадия рака шейки матки по FIGO) по линии отсечения делает электроконизацию шейки матки только диагностической процедурой, лечебный эффект в этом случае сомнителен. Позитивные края отсечения конуса являются показанием либо к реконизации, либо к углубленным исследованиям цервикального канала (соскоб для гистологического исследования), поскольку зона трансформации после электроэксцизии смещается в цервикальный канал и недоступна визуализации, даже методом расширенной кольпоскопии. Если края отсечения не маркируются и не оцениваются гистологом, акушер-гинеколог или онколог-гинеколог не может судить о радикальности проведенной манипуляции, пациентки считаются излеченными и дополнительные исследования не назначаются, результатом может быть прогрессия рака шейки матки в глубине цервикального канала и несвоевременная диагностика злокачественной опухоли. При позитивных краях резекции после электроконизации шейки матки риск развития рецидива заболевания повышается до 79% случаев [7].

12. Обследование на определение ДНК HPV-HR является новым и информативным методом диагностики, направленным на выявление группы женщин с повышенным риском развития предрака и рака шейки матки.

Пациентки с хронической генитальной папилломавирусной инфекцией составляют реальную группу риска по развитию рака шейки матки. Так как мы не знаем у кого, именно, из женщин с хронической HPV-инфекцией разовьётся рак шейки матки, необходимо не выпускать из-под контроля эту когорту женщин. Специфических методов лечения папилломавирусной инфекции на сегодняшний день не разработано. Но можно предложить системную и местную неспецифическую иммунотерапию препаратами, нормализующими соотношение клеточных Т-субпопуляций, повышающими уровень интерферона и интерлейкинов [2, 17, 18]. Вирусы папилломы человека, в отличие от многих других вирусов могут даже самостоятельно элиминировать из эпителия шейки матки, поэтому в случае исчезновения кольпоскопических симптомов вирусного цервицита и отсутствия прогрессии заболевания через 12-18 месяцев есть смысл повторить ПЦР на HPV-HR. Если вирус не элиминировал, пациентка попадает в группу риска по развитию рака шейки матки, так как генитальная папилломавирусная инфекция приобретает характер хронического процесса. Женщинам с хронической HPV-HR-инфекцией необходимо 1 раз в 6 месяцев проводить цитологическое исследование и расширенную кольпоскопию, при необходимости биопсию шейки матки и соскоб из цервикального канала.

Полезным является определение HPV-HR в эпителии шейки матки через 2-3 месяца после проведения электроэксцизии шейки матки. Этот тест позволяет выяснить устранён ли этиологический фактор рака шейки матки вместе с диспластическими очагами или вирус диффузно поражает эпителий и продолжает персистировать после удаления патологического очага. В последнем случае больные остаются в группе риска по развитию дисплазии шейки матки и рака шейки матки и требуют цитологического контроля и расширенной кольпоскопии 1 раз в 6 месяцев [24].

В настоящее время ценным является определение генотипов онкогенных папилломавирусов, а не только выявление суммарной вирусной ДНК. Это новое направление становится актуальным в связи с появлением вакцины против рака шейки матки, ассоциированного с HPV-16, 18 типов. Выявление вирусного генотипа позволит среди женщин, имеющих сексуальные контакты, сформировать группы, в которых будет получен максимальный эффект от вакцинации.

Уникальная возможность первичной профилактики одной из широко распространённых в мире злокачественных опухолей, обусловлена вирусной этиологией рака шейки матки.

В ноябре 2007 года в Республике Беларусь разрешена к использованию выпускаемая фармацевтической компанией GlaxoSmithKline вакцина Cervarix, которую можно приобрести в государственных аптеках нашей страны.

Вакцина Cervarix является рекомбинантной и **неинфекционной**, состоит из вирусоподобных частиц 16 и 18 типов в сочетании со сложным адьювантом AS04, который включает 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL), адсорбированный на гидрате гидроксида алюминия. Иммунологический адьювант MPL потенцирует и специфические антитела, и длительный клеточный иммунитет у вакцинированных [22, 20]. Вирусоподобные частицы созданы с использованием ДНК-технологии на основе системы *Vaculovirus*. *In vivo*, капсид (наружная оболочка) папилломавируса состоит из большого L1 и малого L2 протеинов. Когда вирус встречается с иммунной системой хозяина, для иммунного ответа используется наружный L1 протеин. [15]. Вирусоподобные частицы представляют собой «пустую» сферу протеина L1, которая инициирует иммунный ответ, **но не содержит вирусный генетический материал и не способна вызвать инфекцию**. Это большое преимущество вакцины, так как для профилактики многих инфекционных заболеваний используют ослабленные штаммы вирусов или микроорганизмов, но в случае рака это было бы очень опасно и совершенно неприемлемо для использования.

Применение профилактической вакцины Cervarix у детей, подростков и молодых женщин позволит защитить эту категорию населения от дисплазии и рака шейки матки, обусловленных HPV- 16 и 18 типа. Акушеры-гинекологи и онкологи должны обладать достаточными знаниями о показаниях, схеме вакцинации, пути введения, механизме действия и побочных эффектах используемого препарата. Необходимо широко информировать и в доступной форме объяснять возможности самого нового метода профилактики рака шейки матки, так как пациентам следует делать выбор и оплачивать вакцину самостоятельно. Вакцинация должна проводиться только в медицинских учреждениях под контролем доктора.

Вакцинация не исключает необходимость регулярного цитологического исследования цервикальных мазков шейки матки, так как от всех типов HPV-HPV вакцина не защищает - эту информацию необходимо обязательно предоставлять пациенткам.

Рекомендации, представленные выше, даже в условиях отсутствия государственной программы популяционного скрининга рака шейки матки в Республике Беларусь, будут способствовать профилактике и ранней диагностике патологии шейки матки и позволят снизить заболеваемость инвазивными формами рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вергейчик Г.И. // Рецепт – 2000. - №6 (15). – С. 60-61.
2. Дуда И.В., Вергейчик Г.И. // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: Материалы съезда: В 2-х т. – Гродно, 2002. – С. 119-123.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под редакцией В.Н. Прилепской. - Москва: МЕДпресс. – 1999. - 432 с.
4. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996-2005 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2006. – 194 с.
5. Alons-van Kordelaar J., Boon M. // Acta Cytol. – 1988. – V. 32. – I.6. – P. 801-804.
6. Arbyn M., Schenck U., Ellison E., Hanselaar A. // Cancer 2003; V. 99. – P. 9–16.
7. Fabrice N., Brino O. et al. // Obs Gyn Survey. – 2000. – V.55. – I. 7. – P.425-426.
8. Fahey M.T., Irwing L., Macaskill P. // Am J Epidemiol – 1995. – V141. – I7. - P. 680-689.
9. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M. // J Natl Cancer Inst. – 2003. – V. 95. – №. 23. - P. 1772-1783.
10. Kahn J.A. // European Oncological Disease. – 2006. – I. 1. – P. 90-93.
11. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tontollero-Luna G. // Obstet Gynecol - 1998. –V91. - №4. - P. 626-631.
12. Munoz N., Bosh F.X. Castellsague X. et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – V.11. - №1. – P. 278-285.
13. Pagliusi S.R., Aguado M.T. // Vaccina. – 2004. – V. 25. – P. 569-578.
14. Pentheroudaris G., Pavlidis N. Europ J Cancer. – 2006. – V.42. – P.126-140.
15. Roden R., Wu T.C. // Exp Rev Vaccines. – 2003. - №2. – P. 495-516.
16. Saslow D. et al. // CA Cancer J Clin. – 2002. – V.52. – P. 342 – 358.
17. Sikorski M., Zrubek H. Eur J Gynaecol Oncol. – 2003. – V24. - №2. – P.147-150
18. Sikorski M., Zrubek H. Int J Gynaecol Oncol.- 2003. – V82. – №2. - P.179-185
19. Smith J., Lindsay L., Hoots B. et al. // Infect Dis Obst Gynecol. – 2004. – V.12. – I.2.– P. 45-56.
20. Tomai M.A., Johnson A.G. // J. Biol. Response Mod. – 1999. – V.8. – I.6. – P.625-643.
21. UK Cervical Cancer incidence statistics. –
<http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vlnk=9096>- Last accessed on 01.05.06.
22. Ulrich J.T., Myers K.R. // Pharm. Biotechnol. – 1995. - №6. – P. 495-524.
23. Winer R.L. et al. // J Infect Dis. – 2005. – V.191. – P.731-738.
24. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q. et al. // NEJM. – 2006. - V. 354. – №.25. - P. - 2645-2654.