

О.С. Бычкова^{1, 2}, В.Ф. Коколина³, И.Н. Кузетченко¹

¹Российская детская клиническая больница, Москва

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

³Российский государственный медицинский университет, Москва

Современные принципы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков

В статье приведены данные обследования и лечения 135 пациентов в возрасте от 3 мес до 18 лет с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции в виде кондилом. Проведен комплексный анализ клинико-лабораторных показателей эффективности комбинированной терапии данного заболевания у детей, заключающейся в сочетании лазерных технологий и медикаментозной терапии препаратом интерферона $\alpha 2b$ в свечах и глицирризиновой кислоты местно.

Ключевые слова: аногенитальные кондиломы, папилломавирусная инфекция, дети и подростки, комбинированная терапия.

Контактная информация: Бычкова Оксана Сергеевна. Тел.: 936-90-36; e-mail: laser@rdkb.ru

© Коллектив авторов, 2010

Лечение папилломавирусной инфекции аногенитальной области (ПВИ АГО) у детей и подростков – один из спорных и не до конца решенных вопросов, привлекающих внимание врачей разных специальностей (гинекологов, дерматологов, детских хирургов, педиатров, иммунологов).

В современных условиях отмечается рост инфекции и инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) среди детей и подростков [1, 2], при

этом инфицированность ВПЧ высокой степени онкогенного риска имеет тенденцию к увеличению по сравнению с ВПЧ низкой степени риска. Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований последних лет, свидетельствуют об ускорении развития аногенитальных раков и увеличении фактического онкологического риска при ранней экспозиции ВПЧ-инфекции [3].

O.S. BYCHKOVA, V.F. KOKOLINA, I.N. KUZETCHENKO

Current aspects of diagnosis and treatment of anogenital papillomavirus infection in children and adolescents

The paper presents the results of examination and treatment of 135 patients aged 3 months through 18 years with clinically manifest papillomavirus infection (condyloma). A comprehensive analysis of clinical and laboratory indicators of the efficacy of combination therapy for HPV infection in children was carried out. This method involves the use of laser surgery and pharmacotherapy with interferon - alpha 2b (in suppositories) and glycyrrhizic acid applied topically.

Key words: anogenital condylomas, papillomavirus infection, children and adolescents, combination therapy.

Традиционные методы лечения ПВИ направлены лишь на ликвидацию клинических проявлений, но не останавливают экспрессию вируса в окружающих тканях и не обеспечивают элиминации ВПЧ из организма [4, 5].

Существующие методы лечения можно разделить на четыре большие группы.

1. Деструктивные методы, устраняющие видимые клинические проявления ПВИ: физические – иссечение, криодеструкция, лазерная вапоризация, радио- и электродеструкция; химические – азотная кислота, трихлоруксусная кислота, солкодерм, колломак и др.

2. Цитотоксические препараты – подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил – в педиатрической практике не применяются ввиду высокой токсичности.

3. Иммунологические методы: α -, β -, γ -интерфероны, индукторы интерферона, иммуномодуляторы.

4. Комбинированные методы.

Предпочтительно использование комбинации существующих методов лечения, что доказано в ряде исследований [6]. В современной литературе мы не встретили сообщений о методиках лечения ПВИ АГО у детей с использованием комбинированных лазерных технологий в сочетании с иммуностропной терапией, что и послужило отправной точкой данного исследования.

Цель исследования: улучшение результатов лечения ПВИ АГО у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследований, выполненных в отделениях лазерной хирургии Российской детской клинической больницы (РДКБ) за период с 2005-го по 2010 год, обследованы 135 детей (15 мальчиков и 120 девочек), больных ПВИ АГО, в возрасте от 1 мес до 17 лет. Контрольную группу составили 30 детей без ПВИ АГО в анамнезе и на момент исследования.

Критерии включения пациентов в исследование: клинические проявления ВПЧ-инфекции в виде экзопитных кондилом наружных половых органов – генитальной, перианальной областей и ануса – с распространением на переходную зону прямой кишки.

Критерии исключения: гиперчувствительность к препаратам интерферона $\alpha 2b$ или другим компонентам препарата Генферон Лайт, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата; гиперчувствительность к препаратам глицирризиновой кислоты, в нашем случае – Эпиген-интим спрей; ВПЧ-отрицательные результаты анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР); ВИЧ-инфекция; алкоголизм и/или наркомания; при-

ем противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение трех предшествующих месяцев; субклинические и латентные формы ПВИ АГО.

Дизайн исследования включал: период обследования – 1 нед; лечебный период – 4 нед; период наблюдения и оценки отдаленных результатов – на 27-й и 54-й нед.

Перед началом лечения среди пациентов проводили анкетирование по разработанной нами анкете, общеклиническое и гинекологическое обследование (сбор семейного анамнеза, анамнеза заболевания ребенка, анализ жалоб, осмотр наружных половых органов, промежности и ануса, бимануальное и бактериоскопическое исследование вагинального отделяемого). ДНК ВПЧ определяли в соскобе с поверхности кондилом или в промывной жидкости из влагалища методом ПЦР с фосфатным буфером с использованием конценсусных праймеров MY09/11. Контрольную ПЦР-диагностику ВПЧ проводили в случае повторного появления кондилом для дифференцировки рецидива от реинфицирования. Родителям и лицам, ухаживающим за ребенком, проводили ПЦР-диагностику на ВПЧ и инфекции, передающиеся половым путем. Обследование половых партнеров подростков, живущих половой жизнью, было затруднено, так как они отрицали наличие у себя данного заболевания. Проводили гистологическое исследование удаляемого патологического материала для уточнения морфологического типа кондилом.

Для оценки иммунного статуса у детей с ПВИ АГО до проведения лечения изучали состояние клеточного и гуморального иммунитета по показателям периферической венозной крови у 27 детей основной группы в возрасте от 2 до 12 лет с ПВИ АГО и без тяжелых сопутствующих заболеваний. Фенотипирование субпопуляций лимфоцитов проводили методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к поверхностным клеточным кластерам дифференцировки антигенов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, В-лимфоциты). Определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) методом турбодиметрического анализа. Интерфероновый статус изучали по концентрации ИФ α и ИФ γ в сыворотке крови по задержке деструкции монослоя диплоидной культуры фибробластов после внесения тест-вируса.

Результаты исследований системного иммунитета больных до проведения лечения сравнивали с нормативными данными [7], а после иммуностропной терапии сравнивали показатели до и после лечения.

В послеоперационном периоде мы провели сравнительную оценку динамики заживления деструктивных ран у 124 пациентов всех трех подгрупп. Ежедневно проводили вульвоскопию и осмотр АГО, оце-

нивали длительность болевых ощущений, мокнутия раневой поверхности, сроки формирования корочек и полной эпителизации деструктивной раны.

Основная группа детей с ПВИ АГО ($n=135$) в зависимости от вида проведенного лечения была разделена на три подгруппы.

1-я подгруппа ($n=30$): 4 мальчика и 26 девочек в возрасте от 3 мес до 16 лет с ПВИ АГО, которых лечили с помощью лазерной деструкции; применяли Nd-YAG лазер с длиной волны 1064 нм, работающий в импульсном режиме от 3 до 100 Гц, мощность излучения – 10–15 Вт, диаметр луча – от 1,5 до 3,0 мм, глубина деструкции – от 1 до 3 мм.

2-я подгруппа ($n=30$): 3 мальчика и 27 девочек в возрасте от 1 мес до 16 лет, которым, как и в 1-й подгруппе, была выполнена лазерная деструкция кондилом вышеуказанным хирургическим лазером, но в послеоперационном периоде добавлен курс низкоинтенсивной лазерной терапии гелий-неоновым лазером (длина волны – 630 нм, мощность излучения – 7–10 мВт, диаметр пятна – 2–5 см, экспозиция – 2–3 мин) ежедневно в течение 10 дней. Цель низкоинтенсивной лазерной терапии – получение противовоспалительного, обезболивающего, десенсибилизирующего, бактерицидного, регенераторного и компенсаторного клинического эффектов.

3-я подгруппа ($n=75$): 8 мальчиков и 67 девочек в возрасте от 3 мес до 17 лет, которым провели этапную комбинированную терапию (три этапа). На первом этапе после обследования и установления диагноза экзофитной формы ПВИ АГО назначали препарат интерферона- $\alpha 2b$ (Генферон Лайт) в свечах в дозировке по 150 тыс. ЕД – детям до 7 лет; по 250 тыс. ЕД – детям старше 7 лет, два раза в день в течение 10 дней, три курса по альтернирующей схеме с 20-дневным перерывом. Местно на патологические очаги назначали препарат глицирризиновой кислоты (Эпиген-интим спрей) – 4 раза в день в течение 4 недель. Второй этап: на 5-й неделе на фоне второго 10-дневного курса интерферонотерапии выполняли лазерную деструкцию кондилом и проводили низкоинтенсивную лазерную терапию в послеоперационном периоде в том же режиме, что и во 2-й подгруппе. Третий этап: через 3 нед после лазерной деструкции – профилактический 10-дневный курс интерферонотерапии в дозировках, указанных выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной жалобой при обращении было появление и прогрессивное увеличение количества папилломатозных образований в области наружных половых органов и ануса. Зуд и болезненные ощущения в регионе поражения отмечали 40 (29,6%) больных;

ощущение жжения и дискомфорт в области наружных половых органов – 18 (13,3%); выделения из половых путей были у 27 (20%) девочек. На дискомфорт при мочеиспускании указывали 7 (5,2%) пациентов, при дефекации – 26 (19,3%). Кровоточивость из регионов поражения выявлена у 7 (5,2%) детей.

При выяснении факторов риска было обнаружено, что в анамнезе у 75 (55,5%) пациентов – частые респираторные вирусные инфекции (от 4 до 7 эпизодов за предшествующий год); среднее значение в подгруппах – $3,69 \pm 0,5$. Появление или усиление роста кондилом после перенесенного простудного заболевания отмечено у 37 (27,4%) детей.

В контрольной группе ($n=30$) частота эпизодов респираторной вирусной инфекции за предшествующий год составила $2,16 \pm 1,34$, отличие от основной группы ($n=135$) достоверно ($p < 0,000$).

Разнообразная сопутствующая соматическая патология была выявлена у 18 (60) детей в 1-й подгруппе; у 19 (63,3%) – во 2-й и у 39 (52) – в 3-й подгруппе.

У 21 подростка основной группы (из группы 13–17 лет, $n=32$) отмечен ранний сексуальный дебют (в данной возрастной группы – 65,6%), 12 из них не пользовались методами барьерной контрацепции; 6 – пользовались периодически. Средний возраст начала половой жизни – $15,5 \pm 1,5$ года. Среднее количество половых партнеров – 2 ± 1 . В контрольной группе ранний сексуальный дебют отмечен у одного подростка (17 лет), что в пределах старшей возрастной группы 13–17 лет ($n=6$) составило 16,7%, половой партнер – один ($\phi=0,109$ $p=0,048$).

Нарушение правил личной гигиены и гигиенического ухода за ребенком отмечено в 78 (57,8%) случаях в основной группе и в 3 (10%) – в контрольной, что имеет большое значение в группе детей от 1 мес до 12 лет ($\chi^2=13,8$; $p=0,002$).

Учитывая возможность горизонтального и вертикального путей передачи инфекции внутри семьи, было предложено обследование на ВПЧ-инфекцию всех лиц, контактирующих с ребенком. Анализ полученных данных показал, что у 85 (63%) пациентов имел место внутрисемейный контакт с инфицированным членом семьи с генитальными проявлениями активной ПВИ. Матери 48 (35,56%) пациентов имели генитальные проявления ВПЧ-инфекции (кондиломы, эрозии шейки матки ВПЧ+, CIN 1-й степени). Генитальные проявления ПВИ только у отца обследуемого ребенка отмечены в 18 (13,3%) случаях; 14 (10,4%) пациентов оказались из семей, где ВПЧ-позитивными были и мать, и отец; у 5 (3,7%) пациентов ВПЧ-позитивной была бабушка, ухаживающая за ребенком. В контрольной группе генитальные проявления ПВИ в анамнезе у одного или обоих родителей отмечены в 4 (13,33%) случаях; отличие от основной группы достоверно ($\Phi=1,64$; $p < 0,00$).

В связи с доказанной возможностью инфицирования АГО при наличии вульгарных бородавок на пальцах кистей рук по пути ауто- или гетероинокуляции (самозаражение или заражение от инфицированного родителя либо человека, ухаживающего за ребенком) проводили оценку негенитальных проявлений ВПЧ-инфекции у ребенка и лиц, контактирующих с ним. У кого-либо из членов семьи данная клиническая форма отмечена в 22,22% случаев ($n=30$). В семи семьях отмечено сочетание генитальных и негенитальных проявлений ПВИ (5,18%). У 10 (7,4%) детей вульгарные бородавки были в анамнезе и предшествовали появлению кондилом, а у 6 (4,4%) имели место на момент обращения к нам. В контрольной группе негенитальные проявления ПВИ в виде вульгарных бородавок и папиллом на теле были в анамнезе в пяти семьях (16,7%). У детей контрольной группы на момент осмотра активной ПВИ не отмечено, однако отличий между группами по наличию негенитальных проявлений ПВИ не обнаружено ($p=0,51$).

Половой путь подтвержден в 18 (13,3%) случаях у подростков старшей группы (13–17 лет; $n=32$), то есть в пределах данной возрастной группы – 56,25%. Источник заражения неизвестен у 9 (6,7%) детей.

«Семейный» характер ПВИ наиболее характерен для детей от 3 мес до 12 лет. Как известно, ПВИ аногенитальной области у взрослых считают сексуально-трансмиссивным заболеванием, у детей раннего возраста это не основной путь, хотя он не исключен (Marjut A.M., Rintala C., et al., 2005). У данной категории пациентов внутрисемейная передача ВПЧ от родителей детям – основной фактор риска заражения ВПЧ, что было отмечено при анализе результатов обследований родителей. Кроме того, в 25 (18,5%) семьях у родителей обнаружены заболевания, передающиеся половым путем (простой герпес, хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреоплазмоз, микоплазмоз, смешанная урогенитальная инфекция).

В нашем исследовании ВПЧ 6-го и/или 11-го типов был лабораторно подтвержден в 45,2% случаев; 2-го и/или 4-го – в 23,4%; 16-го и/или 18-го – в 17,77%; 55-го и/или 56-го – в 5,2%; 33-го и/или 31-го – в 1,7% случаев. В ряде случаев (6,7%) отмечено сочетание 55-го, 56-го типов с каким-либо другим типом ВПЧ. Суммарно встречаемость ВПЧ высокого онкогенного риска составила 31,3%. Типы ВПЧ, определенные у детей, не живущих половой жизнью (3 мес–17 лет), почти всегда совпадали с типами, имеющимися у их родителей, и лишь в двух случаях определены разные типы ВПЧ. Обращает на себя внимание тот факт, что в семьях, где ребенок болен ПВИ АГО, у родителей и других родственников 1-го и 2-го порядков также имелись какие-либо проявления ак-

тивной ВПЧ-инфекции (кондиломы, ВПЧ-ассоциированные дисплазии различной степени выраженности, вульгарные бородавки и папилломы). Исходя из этого мы сделали предположение о генетически обусловленной повышенной восприимчивости к ВПЧ.

Оценивая особенности анамнеза в группе детей с ПВИ АГО, мы обратили внимание на ряд важных обстоятельств. Так, в возрастной группе от 3 мес до 3 лет преобладал фактор горизонтальной внутрисемейной передачи в сочетании с нарушениями гигиенического ухода за ребенком. В группе 4–7 ($n=35$) и 8–12 ($n=19$) лет также преобладал фактор «семейного ВПЧ-статуса» – соответственно в 23 (65,7%) и 15 (78,9%) случаях. В старшей возрастной группе основной путь инфицирования – половой, он был подтвержден у 18 подростков, или 56,25% группы (13–17 лет; $n=32$).

Отметим, что до обращения к нам бессистемное лечение различными методами проводили у 84 (62,2%) детей. В результате неоднократной электрокоагуляции кондилом у 12 (8,9%) детей образовались атрофические рубцы. У 32 (23,7%) детей после ранее проведенного лечения распространенность и интенсивность поражения увеличились. Реактивация процесса начиналась в среднем через 2–3 нед после применения различных методов лечения.

При осмотре наружных половых органов у 7 (5,2%) пациентов патологические элементы были единичными (один–три); у 33 (24,44%) – среднее их количество (4–10); у 95 (70,4%) имели место множественные (более 10) кондиломы. Локализация кондилом была различной: в области малых и больших половых губ, клитора (15 девочек, 11,1%), задней стенки *hymen* (4 девочки, 3%), перианально (10 мальчиков, 14 девочек, 17,8%), в области переходной зоны ануса (4 пациента, 3%), прилегающих кожных покровов (2 пациента, 1,5%). В большинстве случаев наблюдалась мультифокальная аногенитальная локализация патологических элементов – 86 (63,7%) детей. Сочетание ПВИ АГО и вульгарных бородавок на пальцах кистей рук отмечено у 6 (4,4%) детей на момент обращения и у 10 (7,4%) – в анамнезе.

Клинически патологические очаги ПВИ представляли собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых на тонкой ножке или широком основании в виде одиночного узелка либо в форме множественных выростов, напоминающих цветную капусту или петушинные гребни. Поверхность кондилом покрыта многослойным плоским эпителием, нередко кератинизирована. Основание – подвижное, не спаянное с подлежащими тканями, консистенция – мягкая или плотная, на коже – телесно-розового или коричневого цвета, на слизистых – бледно-розового или красного. У 12 (12,6%) детей было отмечено перифокальное воспаление.

Особого внимания заслуживают результаты иммунологического обследования детей и подростков с ПВИ АГО (от 2 до 14 лет) до ($n=27$) и после ($n=17$) иммуностропной терапии. При сравнении полученных данных в группах детей 2–5 и 6–12 лет наиболее достоверными и схожими изменениями были снижение показателей общего количества лимфоцитов, CD4, ИРИ и повышение CD8, CD25, НК-клеток, а также снижение ИФА, повышение сыровоточного ИФ и их достоверная ($p=0,05$) динамика в сторону нормализации после иммуностропного лечения.

При гистологическом исследовании прицельно взятого биоптата в 65,92% случаев наблюдалась гистологическая картина остроконечной кондиломы, в 34,08% – плоскоклеточной папилломы, что не противоречило основному клиническому диагнозу.

Сроки репаративных процессов лазерной раны в трех исследуемых подгруппах были достоверно

различны. При сравнении средних данных наиболее короткие сроки регенерации отмечены в 3-й подгруппе по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами (табл. 1).

Основными критериями эффективности лечения мы считали частоту рецидивов и нормализацию иммунограммы. Частоту рецидивов у пролеченных пациентов трех подгрупп в зависимости от варианта лечения оценивали в трех временных точках: через 2, 6 и 12 мес (табл. 2). Следует отметить, что у 11 пациентов (12,5%) 3-й подгруппы на фоне первого этапа комбинированной терапии произошла полная регрессия кондилом. При последующем наблюдении у них не было отмечено рецидивов, что доказывает целесообразность подготовительной иммуностропной терапии, в ряде случаев позволяющей избежать деструктивного лечения. По истечении 12 мес наименьшая частота рецидива заболевания наблюдалась в 3-й подгруппе.

Таблица 1

Длительность репаративных процессов в исследуемых подгруппах

Подгруппа	Мокнутие, дни	Боль, часы	Срок появления корочек, дни	Срок полной эпителизации, дни
1-я ($n=30$)	5,9±1,43	39,4±7,19	7,07±1,46	12,14±1,62
2-я ($n=30$)	4,47±1,2	28,9±6	5,47±1,23	11,23±1,34
3-я ($n=64$)	1,36±0,9	12,64±9,9	2,42±1	9,4±1,7

Сравниваемые подгруппы

Результаты парного сравнения подгрупп (расчет p с поправкой Бонферрони)

1/2	0,00033	0,000006	0,0025	0,036
2/3	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
1/3	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Примечание: по результатам дискриминантного анализа по методу Краскела–Уолиса; $p=0,00000$.

Таблица 2

Частота рецидивов в подгруппах сравнения

Подгруппа	Число рецидивов		
	через 2 мес	через 6 мес	через 12 мес
1-я	2 (6,7%)	9 (30%)	10 (33,3%)
2-я	1 (3,3%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)
3-я	1 (1,33%)	2 (2,66%)	4 (5,33%)

Фото 1. Пациент К., 3 года (3-я подгруппа): перианальные кондиломы до лечения



Фото 3. Пациентка Б., 2,5 года (3-я подгруппа): аногенитальные кондиломы до лечения



Фото 2. Тот же пациент на 3-и сутки после лазерной деструкции



Фото 4. Та же пациентка на 2-е сутки после лазерной деструкции



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным фактором риска возникновения ПВИ АГО у детей от 0 до 12 лет был внутрисемейный контакт с инфицированным родителем; возможный путь инфицирования в данном случае – вертикальный, от родителей – детям. В возрастной группе от 13 до 17 лет наиболее значимый фактор риска развития ПВИ АГО – ранний половой дебют, а основной путь передачи инфекции – половой.

Для ПВИ АГО у детей и подростков характерна высокая частота мультифокального расположения кондилом. На течение заболевания и эффективность лечения влияет наличие соматических заболеваний и частых эпизодов ОРВИ.

У детей с ПВИ АГО наблюдаются транзиторные изменения иммунитета, обусловленные частыми вирусными инфекциями, хроническими заболеваниями, а также инфицированием ВПЧ, характеризующиеся несостоятельностью Th1/Th2 иммунной регуляции, недостаточной выработкой специфических интерферонов. Очевидно, основной фактор иммунной недостаточности у данного контингента больных – высокая степень генетической идентичности присутствующих типов вирусов и эпителиоцитов. Однако у этих больных не наблюдается классических местных проявлений хронического воспаления. Видимо, в данном случае очаговые пролиферативные разрастания эпителия кожи и слизистых – альтернативный вариант воспаления.

Максимально эффективной оказалась этапная комбинированная терапия. Это можно объяснить тем, что перед удалением патологических элементов медикаментозно воздействовали на вирусную экспрессию. Проведение интерферонотерапии (Генферон Лайт) в свечах по альтернирующей схеме в сочетании с местным применением препарата глицирризиновой кислоты (Эпиген-интим спрей) перед деструктивным лечением патогенетически оправдано и обеспечивает высокую эффективность комбинированного лечения (*фото 1–4*).

ВЫВОДЫ

При подозрении на ПВИ АГО следует проводить комплексное обследование ребенка с выявлением возможных путей инфицирования и устранять их. Лечение ребенка и инфицированных членов его семьи, а также половых партнеров подростков, живущих половой жизнью, необходимо вести одновременно во избежание реинфицирования. Сравнительный анализ эффективности трех вари-

антов терапии ПВИ АГО у детей и подростков показал целесообразность применения этапной комбинированной терапии.

Литература

1. Dobson S., Deeks S., Money D. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine. An advisory committee statement (ACS). Can Communt Dis Rep 2007; 33 (ACS-2): 1–31.
2. Moore R.A., Fornika D.J., Moravan V., et al. HPV type distribution in North America – apopulation-based study of 5000 British Columbia women. 23rd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop. Prague, September 1 to 7, 2006.
3. Cason J., Mant C.A.: High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood J Clin Virol 2005, 32 (Suppl 1): S52–S58.
4. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек // Вест. дерматол. и венерол., 2005, №4, с. 8–12.
5. Eppel W., Worda C., Frigo P., et all. Human papillomavirus in the cervix and placenta. Obstet. Gynecol 1996: 337–41.
6. Молочков В.А., Киселев В.И. и др. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение / Пособ. для врачей. – М.: Издат. дом «Русский врач», 2004, с. 44.
7. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. Практическое руководство по детским болезням, т. 8. Иммунология детского возраста. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006, с. 432.