

А.Л. УНАНЯН¹, д.м.н., профессор, И.С. СИДОРОВА¹, чл.-корр. РАМН, профессор, С.Э. АРАКЕЛОВ², к.м.н., Л.С. ПОЛОНСКАЯ², к.м.н., Ю.М. КОССОВИЧ¹, А.Э. КАДЫРОВА¹, Д.В. БАБУРИН¹
¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ²ГКБ №53, Москва

ХРОНИЧЕСКИЙ ЦЕРВИЦИТ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ:

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания занимают лидирующее положение. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), регистрируемые у 60–65% женщин репродуктивного возраста, чрезвычайно неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин, обуславливая у них развитие синдрома хронической тазовой боли – в 24%, бесплодия – в 40%, невынашивания беременности – в 45% и эктопической беременности – в 3% случаев [1–3, 5, 7–9, 12, 13, 15–17, 20, 23]. Среди воспалительных заболеваний в гинекологии на долю эндометритов и цервицитов приходится около 70–80% случаев, однако тот факт, что большинство эндометритов и цервицитов протекают бессимптомно (хронизация воспалительного процесса) и диагностируются лишь при проведении плановых гинекологических осмотров, наводит на мысль о возможно гораздо более высокой частоте их распространения [4, 6, 10, 11, 14, 18, 19, 21, 22].

Ключевые слова: цервицит, эндометрит, Актовегин

Как правило, в репродуктивном возрасте у женщин хронический цервицит (ХЦ) сочетается (81–85%) с хроническим эндометритом (ХЭ), что с учетом восходящего характера инфицирования и общих патогенетических механизмов развития хронического воспалительного процесса закономерно [13].

В настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза сочетания ХЦ и ХЭ, раскрывающая механизмы формирования и взаимосвязи различных аспектов патогенетической цепи и детально объясняющая патологические основы хронического воспалительного процесса в эндометрии и в шейке матки. В то время как понимание особенностей патогенеза способствует проведению более адекватной, эффективной и научно обоснованной его терапии и профилактики осложнений как с позиций репродуктологии, так и онкопрофилактики.

ХЭ и ХЦ наиболее полно соответствуют определению хронического продуктивного интерстициального воспаления. При продуктивном воспалении сильно выражена стадия пролиферации (размножения) клеточных элементов, остальные стадии

(альтерация и экссудация) не выражены. Различают следующие виды продуктивного воспаления: межтучное (интерстициальное) воспаление; гранулематозное; воспаление с образованием папиллом и кондилом и др. Межтучное воспаление характеризуется образованием клеточных инфильтратов в строме органов, которые по составу клеток могут быть: полиморфно-клеточными инфильтратами; макрофагальными; плазмоклеточными; гигантоклеточными и др. Межтучное воспаление, как правило, имеет хроническое течение.

Отличительной особенностью механизмов развития ХЭ и ХЦ является волнообразный и неуклонно прогрессирующий характер патологического процесса.

Необходимо отметить, что реакция воспаления – это универсальная защитная реакция организма на действие различных патогенных факторов, благодаря которой происходит обезвреживание и уничтожение вызвавших повреждение факторов. При этом следует иметь виду, что хроническое воспаление теряет свою биологическую сущность в качестве защитного процесса, т. к. утрачивается способность элиминации повреждающего агента и соответственно анатомофункционального восстановления ткани.

Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует нарушение сложной цепи антиоксидантной защиты и развитие аутоиммунных процессов, что чаще встречается при вирусной инфекции [11].

Под термином «цервицит» понимают воспаление тканей шейки матки, под термином «экзоцервицит» – воспаление влагалищной части шейки матки, а под термином «эндоцервицит» – воспаление слизистой оболочки цервикального канала. Образуя единую биосистему с вульвой и влагалищем, воспаление шейки матки редко бывает изолированным [1].

Существуют различные классификации цервицитов в зависимости от определяющего фактора. Так, по течению выделяют острый и хронический цервицит, по распространенности воспалительного процесса – очаговый и диффузный, по этиологии – специфический, вызванный возбудителями инфекций, передающихся половым путем, и неспецифический, обусловленный влиянием условно-патогенных микроорганизмов [2].

Важно отметить, что в большинстве случаев возникновения цервицита речь идет не о конкретном возбудителе воспаления, а об ассоциации нескольких патогенов, что, по мнению В.Н. Серова и соавт. (2012), связано с низкой эффективностью применения антибактериальных препаратов вследствие неправильного их использования и развития устойчивости микроорганизмов к современным противовоспалительным средствам [8].

При хронизации процесса признаки острого воспаления выражены меньше и основные изменения локализуются в эндоцервиксе, где выявляются утолщенные и отечные складки слизистой цервикального канала, полнокровные сосуды и воспалительные инфильтраты лимфогистиоцитарной природы.

Важная роль в патогенезе хронического цервицита принадлежит состоянию антиоксидантной защиты. Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода). Продукция свободных радикалов, при-

водящая к окислению липидов клеточных мембран, является одним из наиболее мощных стимулов, повреждающих клетки и ткани при воспалительном процессе [11].

В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, потребляемого митохондриями, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, и на этот счет в клетке имеется естественная антиоксидантная система. Она представлена ферментами, среди которых важное значение имеют Mn^{2+} - и Cu^{2+} -зависимые супероксид-дисмутазы (SOD), глутатион пероксидаза (GPX), глутатион-редуктаза и каталаза (CAT). SOD конвертирует супероксид-анионы в перекись водорода, которая затем трансформируется в воду другими ферментами [11].

■ Отличительной особенностью механизмов развития ХЗ и ХЦ является волнообразный и неуклонно прогрессирующий характер патологического процесса

Активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки и ДНК, а главное, вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ) – процесс, ведущий к тяжелому повреждению мембран клеток шейки матки и эндометрия. Обращает на себя внимание тот факт, что активность и уровень основных ферментов разрушения активных форм кислорода – супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза в большинстве опухолей, а также в трансформированных клетках – снижены по сравнению с гомологичной нормальной тканью. Уже на ранних стадиях опухолевого роста в инициированных клетках существуют условия для поддержания более высокого уровня активных форм кислорода по сравнению с нормальными окружающими клетками, что является одним из факторов, определяющих избирательный рост инициированных клеток на определенных этапах промоции.

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об участии радикальных окислительных реакций в клеточной пролиферации, опухолевой трансформации клеток и их запрограммированной гибели (апоптозе). Считается, что окислительный стресс средней интенсивности стимулирует пролиферацию, в то время как многие антиоксиданты обладают выраженным антипролиферативным действием.

С указанных позиций очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов – один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ и ХЦ, а также профилактики опухолевой трансформации шейки матки эндометрия при хроническом воспалительном процессе.

ХЦ не сопровождается значительными выделениями из половых путей, однако при осмотре сохраняется некоторая отечность тканей шейки матки и может выявляться эрозия, образующаяся вследствие мацерации и отторжения поверхностного эпителия влажной части шейки матки под влиянием патологических выделений из цервикального канала с последующим вторичным инфицированием поврежденных участков. Вследствие распространения хронического процесса на подлежащие слизистой оболочке ткани шейки матки в них возникают воспалительные инфильтраты, претерпевающие в дальнейшем дистрофические и гиперпластические изменения. Это приводит к уплотнению и гипертрофии шейки матки, чему также способствует развитие nabothian кист, образующихся в процессе типичной метаплазии эрозированных участков экзоцервикса. Уплотнение шейки матки у пациенток с хроническим цервицитом может приводить к появлению у них диспареунии при половых контактах. Длительное течение хронического цервицита является фоном для развития диспластических изменений шейки матки, вплоть до возникновения раковых заболеваний.

Особое место среди цервицитов принадлежит поражению шейки матки вирусной этиологии, вызванной папилломавирусной инфекцией [5]. Кондиломатозные очаги могут иметь макроскопические проявления в виде объемных сосочков, раз-

розненных отдельно по поверхности шейки матки или сгруппированных вместе в кондиломатозные «букеты». Микрососочковые формы чаще образуют по поверхности экзоцервикса «посев» из отдельно расположенных мелких сосочков или могут быть представлены сгруппированными вместе микрососочками в виде кондиломатозных бляшек. Последние, в отличие от «защитных» лейкоплакий, не отделяются от нижележащей стромы и остаются фиксированными, несмотря на попытки сдвинуть их шпательом [6].

■ Стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов – один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ и ХЦ, а также профилактики опухолевой трансформации шейки матки эндометрия при хроническом воспалительном процессе

Известный факт ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки особо настораживает с учетом того, что ВПЧ может быть одним из главных факторов развития патологии эндометрия.

Выявление в плоскоклеточном эпителии некоторых аденоакантом эндометрия изменений, сходных с койлоцитозом, наводит исследователей на мысль о возможной вирусной этиологии этих новообразований. Аденоакантома эндометрия представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, состоящую из морфологически доброкачественного плоскоклеточного и злокачественного железистого эпителиальных компонентов [14–16]. Считается, что возникновение плоскоклеточного элемента опухоли происходит вследствие метаплазии через этап плоскоклеточной дифференцировки либо обычных стволовых клеток, либо железистого эпителия, входящего в состав образования [20, 22]. Характерные для аденоакантомы эндометрия изменения затрагивают плоскоклеточный и железистый ее компоненты и заключаются в развитии койлоцитоза, формировании папиллярных

выпячиваний и внутриядерных эозинофильных включений. По гистологической структуре характер этих поражений напоминает те, что выявляются в эндоцервиксе при заражении его клеток ВПЧ. Последнее подтверждается идентификацией антигенов ВПЧ в плоскоклеточном и железистом эпителии при иммуноцитохимическом анализе, а также выявлением периферической конденсации ядерного хроматина, внутриядерных фибриллярных структур II типа и перинуклеарных вирусных частиц, характерных для ВПЧ, в эпителиоцитах с внутриклеточными включениями – при электронной микроскопии. Авторы высказали мнение о возможном инфицировании аденокарциномы эндометрия ВПЧ непосредственно из эндоцервикса, подтверждением чего служат выявленные койлоцитоз и позитивная иммунопероксидазная окраска на ВПЧ эпителия цервикального канала. С другой стороны, вероятность этиологической роли ВПЧ в развитии аденоакантомы эндометрия, на их взгляд, невысока. Несмотря на это, было высказано предположение о возможном стимулирующем влиянии ВПЧ на «плоскоклеточную метаплазию» железистого эпителия в некоторых аденокарциномах эндометрия.

Н.В. Lee и соавт. описали клинический случай метастатического рака эндометрия у пациентки 59 лет с аденокарциномой шейки матки, при этом во всех образцах ткани пораженных органов был идентифицирован ВПЧ 18-го типа [14]. Окончательные подтверждения первичной локализации опухоли в шейке матки были получены при гистологическом исследовании удаленных органов и определен диффузный характер поражения эндометрия без формирования отдельных очагов канцерогенеза, что нетипично для первичного рака эндометрия [20, 22]. Опровержением возможности развития метастатического рака репродуктивной системы у данной больной послужило отсутствие патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В реализации репродуктивного потенциала важная роль принадлежит состоянию эндометрия. С указанных позиций настораживает неуклонная тенденция к увеличению частоты возникновения

хронического эндометрита, что связано с широким использованием внутриматочных средств контрацепции, а также с ростом числа аборт и различных внутриматочных вмешательств [12]. По данным разных авторов, распространенность ХЭ варьирует от 10 [1] до 85% [9–12], что обусловлено определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации этого заболевания. В 80–90% случаев ХЭ обуславливает нарушения менструальной и репродуктивной функций, приводя в конечном итоге к развитию бесплодия, неудачам в программах ЭКО и переноса эмбриона, невынашиванию беременности и осложненному течению гестационного процесса и родов. Еще в 1975 г. Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти IX пересмотра ХЭ был выделен в качестве отдельной нозологической формы.

В течение долгого времени активно обсуждался вопрос о возможности существования ХЭ с позиции классической патологии и с учетом факта ежемесячной десквамации эндометрия. В данном научном споре точка была поставлена профессором Б.И. Железновым (1977, 1983), убедительно доказавшим вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального, но и неотторгающегося базального слоя эндометрия [4].

На сегодняшний день ХЭ рассматривается как клинко-морфологический синдром, при котором вследствие персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфологические и функциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [12].

Согласно современным представлениям, факторами риска развития ХЭ являются инвазивные манипуляции в полости матки (аборты, гистероскопия, диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, введение внутриматочных контрацептивов, внутриматочная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение и др.), послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, заболевания мочевыводящей системы, хронический сальпингоофорит в анамне-

зе, наличие какой-либо иной гинекологической патологии (миома матки, гипер- и гипопластические процессы эндометрия, полипы эндометрия и цервикального канала, чаще всего железисто-фиброзные), а также перенесенные операции на органах малого таза [12, 13].

В основе современной классификации ХЭ лежат различные этиологические факторы этого заболевания, с учетом которых принято выделять неспецифический и специфический ХЭ. В настоящее время ХЭ характеризуется изменением этиологической структуры заболевания с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры, преобладанием в эндометрии ассоциаций нескольких видов микроорганизмов, а также ростом резистентности микрофлоры к фармакотерапии [12].

К основным клиническим симптомам, выявляемым у пациенток с ХЭ, относятся маточные кровотечения циклического характера и/или перименструальные кровянистые выделения из половых путей, болевой синдром, диспареуния, серозные и гноевидные выделения из половых путей, значительно снижающие качество жизни женщин с этим заболеванием. Длительное мало- или асимптомное течение ХЭ может привести к нарушению репродуктивной функции в виде привычного невынашивания беременности (ПНБ) и бесплодия.

Имеющиеся при ХЭ неполноценная циклическая трансформация эндометрия, нарушение процессов десквамации и регенерации его функционального слоя, а также изменение проницаемости сосудов эндометрия лежат в основе развития у таких пациенток дисменореи, проявляющейся в виде меноррагии и/или метроррагии разной степени выраженности.

Причинами хронического течения (хронизации) воспалительного процесса в эндометрии являются:

- отсутствие своевременной диагностики и лечения;
- длительная персистенция инфекционного агента;
- длительная стимуляция иммунных клеток;
- незавершенность заключительной фазы воспаления;
- эволюция микробных факторов, с преобладанием доли вирусной и условно-патогенной микрофлоры;

- хронический эндоцервицит;
- нарушения тканевого гомеостаза;
- метаболические нарушения;
- нарушение антиоксидантной защиты.

Одним из важных аспектов патогенеза ХЭ является нарушение ангиоархитектоники эндометрия. В частности, обнаружено склерозирование стенок сосудов и образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия, что приводит к развитию ишемии эндометрия с резким дисбалансом про- и антиоксидантных факторов. Кровеносные сосуды при ХЭ умеренно полнокровные, стенки артерий мелкого калибра, а также артериол утолщены, часто просвет их сужен.

Нарушение микроциркуляции, в свою очередь, приводит к повышению коагуляционного потенциала крови. Повреждение сосудистой эндотелиальной поверхности (вследствие персистенции инфекции) является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простациклина и тромбксана, результатом чего являются тромбозы.

Особо важную роль в генезе ХЭ имеет дисбаланс про- и антиоксидантной систем, а также влияния активных форм кислорода на развитие и прогрессирование хронического воспалительного процесса эндометрия. Между тем эти данные позволили бы приблизиться к решению проблемы эффективной терапии и профилактики осложнений при ХЭ [13].

Воспалительный процесс при ХЭ закономерно сочетается с типовыми расстройствами метаболизма. Венозная гиперемия в зоне хронического воспаления приводит к снижению напряжения кислорода (со 110 мм рт. ст. до 10–15 мм рт. ст.), что сопровождается подавлением активности метаболических реакций в клетках поврежденной ткани. Необходимо отметить, что нарушение обменных процессов является не только следствием дефицита кислорода. Так, в участках воспаления происходят структурные изменения митохондрий клеток эндометрия, разобщения аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования. При этом активируется гликолиз, накапливаются молочная, яблоч-

ная, янтарная, кетоглутаровая кислоты, недоокисленные продукты липолиза и протеолиза.

Наряду с повышением кислотности в зоне воспаления возрастает онкотическое и осмотическое давление в тканях. Это в определенной мере является результатом катаболических процессов – крупные молекулы расщепляются на более мелкие, их концентрация нарастает. Нарастает деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, распад белков, жиров, углеводов и накопление продуктов распада: свободных аминокислот, уоновых кислот, аминокислот, полипептидов, низкомолекулярных полисахаридов. Катаболические процессы затрагивают и соединительную ткань, что приводит к дезорганизации околокапиллярного соединительнотканного скелета, потенцируя расстройства микроциркуляции в зоне воспаления.

■ Актовегин – это депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Лекарственное средство содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов

Повышение осмотического давления в очаге воспаления обусловлено выходом из поврежденных клеток ионов натрия, калия, кальция, макромолекулярных анионов, усиленной диссоциацией солей вследствие ацидоза ткани, а также нарушением выведения осмолей из очага воспаления на стадии венозной гиперемии и стаза.

Таким образом, реализация хронического воспалительного процесса эндометрия и шейки матки осуществляется на клеточном уровне в виде:

- расстройства метаболизма;
- нарушения сложной цепи иммунокомпетентной системы и развития аутоиммунных процессов;
- ухудшения микроциркуляции;

- дисбаланса про- и антиоксидантной систем;
- нарастающей гипоксии.

Исходя из выявленных механизмов развития вовлеченных в возникновение и прогрессирование ХЭ и ХЦ, эффективная его терапия должна быть направлена на вышеуказанные звенья патогенеза заболевания.

Одним из современных препаратов, наиболее полно отвечающим требованиям патогенетической обоснованной терапии ХЭ и ХЦ и оказывающим влияние на ключевые звенья патогенеза, является Актовегин.

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Лекарственное средство содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов [13].

Молекулярный вес органических соединений составляет менее 5 000 дальтон. Актовегин содержит макроэлементы: магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейрорактивные микроэлементы: Si и Cu. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний – основной компонент нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов. Магний является компонентом 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме и необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы, и в частности Cu, имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Супероксиддисмутаза способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H₂O₂. Кроме того, магний, который входит в состав глутатионпероксидазы, принимает участие в дальнейшем метаболизме H₂O₂, что приводит к образованию глутатиона [13].

Метаболическая терапия является ключевым компонентом комплексного лечения и направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в т. ч. угнетение анаэробного гликолиза. С этой целью целесообразно использование Актовегина, являющегося ярким представителем ЛС с выраженным метаболическим действием.

Метаболические эффекты Актовегина связаны с усилением физиологического процесса переноса кислорода и глюкозы в недостаточно снабжаемые ткани; со стимулированием активности ферментов окислительного фосфорилирования; с повышением обмена богатых энергией фосфатов; с ускорением, благодаря повышенному энергетическому обмену, распада лактата и b-гидроксипирувата, что способствует нормализации клеточного рН.

Установлено, что клетки различного происхождения под влиянием Актовегина увеличивают потребление глюкозы и улучшают утилизацию кислорода. Этот эффект приводит к активации энергетических процессов внутри клеток и оказывает влияние на их функциональный метаболизм.

Примечательно, что помимо высокой терапевтической эффективности при различных заболеваниях, Актовегин демонстрирует хорошую переносимость и безопасность лечения, сравнимую с группой плацебо [13].

Итак, применение Актовегина представляет значительный интерес для терапии и профилак-

ки осложнений при ХЭ и ХЦ, в патогенезе которых задействованы механизмы нарушения метаболизма, гипоксии, ишемии и оксидативного стресса.

Для профилактики рецидивов ХЦ и в качестве контроля произведенного лечения показано проведение динамического кольпоскопического, микробиологического и цитологического методов исследования с частотой 1 раз в 6–12 мес., а также своевременное выявление и лечение (совместно с лечением полового партнера) заболеваний, передающихся половым путем, тщательное восстановление целостности шейки матки после родов, предотвращение травматизации шейки матки, в т. ч. при проведении абортов.

К критериям эффективности лечебных мероприятий при ХЭ относятся: полное купирование клинических симптомов заболевания в сочетании с элиминацией патогенной микрофлоры из полости матки на фоне нормализации в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов; восстановление микроциркуляции эндометрия; улучшение реологических свойств крови; снижение интенсивности процессов фиброобразования, склерозирования и стабилизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Заключительным успехом лечения ХЭ является восстановление репродуктивной функции с последующим наступлением беременности и нормальным течением гестационного процесса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Быковская О.В. Иммуномодулирующая терапия при хронических цервицитах, обусловленных уреа- и микоплазменной инфекцией // Гинекология. 2007. №9. С. 40–42.
2. Довлетханова Э.Р. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Акушерство и гинекология. 2012. №4-1. С. 83–86.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004.
4. Железнов Б.И. Хронический неспецифический эндометрит в клинко-морфологическом аспекте // Всесоюзный VII съезд патологоанатомов. Ташкент, 1983. С. 148–149.
5. Подзолкова Н.М. Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии: учебно-методическое пособие / Н.М. Подзолкова, Л.Г. Созаева, В.Б. Осадчев. М., 2002.
6. Прилепская В.Н. Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний шейки матки / В.Н. Прилепская, А.Е. Голубенко // Поликлиническая гинекология / под ред. В.Н. Прилепской. М.: Медпресс-информ, 2005.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.