

Лейкоплакия шейки матки, влагалища и вульвы. Современные аспекты

С. И. Роговская¹, Т. Н. Бебнева²

¹ Российская медицинская академия последиипломного образования (г. Москва); Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ (г. Москва)

² Российский университет дружбы народов (г. Москва)

Leukoplakia of Cervix, Vagina, and Vulva: Current Insights

S. I. Rogovskaya¹, T. N. Bebneva²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Training and Research Medical Centre at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

В последние годы большое внимание уделяется проблеме лейкоплакии различных локализаций, однако следует отметить, что в отношении гениталий данная проблема остается нерешенной и представляет значительные трудности для практикующего врача. За рубежом, в странах, где профилактика рака шейки матки осуществляется в рамках организованного скрининга, данная патология нередко не попадает в активный менеджмент и находится под наблюдением до тех пор, пока цитологические мазки не выявят патологию не менее плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (Squamous Intraepithelial Lesions Low Grade — LSIL). Как правило, это происходит при заражении ВПЧ. В нашей стране тактика обычно более активна. Следует отметить расхождения в ведении пациенток с данной патологией между странами бывшего СССР и другими странами. В последние годы даже термин «лейкоплакия» в отношении гениталий стал использоваться реже, поскольку данную патологию нередко относят к дерматозам, если речь идет о вульве, и к наличию или отсутствию неоплазии, если речь идет о шейке матки.

Термин «лейкоплакия» (leukoplakia; от греч. leukos — белый и plax, plakos — пластинка) был предложен Швиммером в 1887 г. для описания белесоватых участков слизистой оболочки щек, расцениваемых как предраковые изменения. Лейкоплакия (син. лейкоплазия) — патологический процесс, характеризующийся нарушением основной функции многослойного плоского эпителия (МПЭ) — функции гликогенообразования, а также ороговением МПЭ (в норме неороговевающего).

Лейкоплакия локализуется на слизистых оболочках нижней губы, углов рта, дна полости рта, языка, щек (в двух последних случаях чаще по линии смыкания зубов); в аногенитальной области она может располагаться на вульве, клиторе, во влагалище, шейке матки, реже в области головки полового члена и препуциального мешка, в окружности заднепроходного отверстия.

Лейкоплакия женских половых органов по-разному трактуется гистологами, кольпоскопистами и клиницистами. Прежде всего «лейкоплакия» является клини-

ческим понятием и в качестве клинического диагноза входит в группу «невоспалительные болезни женских половых органов», в подгруппу «другие невоспалительные болезни шейки матки» (МКБ-10, N88.0). В морфологическом отношении лейкоплакия относится к процессам нарушения дифференцировки эпителия и именуется кератозом (гиперпаракератозом, акантозом). В кольпоскопической классификации лейкоплакия входит в подраздел «неспецифические признаки аномальных кольпоскопических картин» (Рио-де-Жанейро, 2011) и трактуется как белое пятно на эпителии, которое визуализируется до обработки каким-либо тестовым раствором.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Лейкоплакия может поражать кожу и слизистую оболочку. Происхождение и механизм ее развития в точности не выяснены. Большинство исследователей рассматривают лейкоплакию как реакцию на различные экзогенные и эндогенные факторы. К первым относятся травмирование слизистых оболочек, например некачественными зубными протезами, разрушенными коронками зубов, и раздражение их при курении (лейкоплакия курильщиков Таппейнера). Среди эндогенных причин на первых местах находятся патология желудочно-кишечного тракта, нарушение обмена витамина А, гормональные нарушения, воспалительные процессы.

Лейкоплакию женских половых органов связывают с инволюционной атрофией слизистой оболочки. Некоторые авторы рассматривают лейкоплакию как синдром, возникающий в результате длительного хронического воспаления в слизистой оболочке, вызванного различными инфекциями, повторными травмами, химическими и термическими раздражителями [5, 7, 14]. Высказывается мнение, что в основе этого процесса лежат гормональные нарушения [12, 14]. Гиперкератоз наблюдают у женщин, применяющих высокие дозы эстрогенов системно или вагинально (например, у пациенток в постменопаузе, проходящих предоперационную подготовку к гистерэктомии влагалищным доступом и к ликвидации выпадения матки, при лечении тяжелых сенильных вагинитов) [12]. У жен-

щин, длительно использующих вагинальные колпачки для контрацепции, вагинальный эпителий утолщен и непрозрачен. Полагают, что кислая реакция геля, используемого для смазки колпачка, стимулирует рост влагалищного эпителия [4]. Лейкоплакия может возникать также при длительно существующем пролапсе матки и влагалища [13, 14].

Причинами гиперкератоза вульвы считают кандидозную инфекцию, дерматофитии, красный плоский лишай, склероатрофический лишай. Нельзя исключать и экстрагенитальные заболевания, такие как сахарный диабет, железодефицитная анемия, атопический дерматит и псориаз. В основе патогенеза лейкоплакии вульвы обнаружен наследственный дефект ороговения, повышающий проницаемость эпидермиса [15]. Важным пусковым и утяжеляющим течение заболевания фактором является психическое перенапряжение.

Некоторыми авторами отмечено, что наиболее часто дискератозы наблюдаются у больных, имеющих в анамнезе эктопию шейки матки, пролеченную диатермоэлектромкоагуляцией [4, 6, 9]. Полагают, что причинами этого являются невозможность точного контроля глубины воздействия при выполнении данной методики, нарушение трофики тканей и сохранение пролиферативной активности после коагуляции.

Длительно дискутировался вопрос о том, к чему относиться лейкоплакию шейки матки: к предраковым заболеваниям или к последствиям деструктивного воздействия на шейку матки. Некоторые авторы используют термин «физиологический гиперкератоз» [6], другие считают, что наличие ороговения можно рассматривать как косвенный маркер папилломавирусной инфекции (ПВИ) [15]. Методы диагностики позволяют лишь констатировать наличие лейкоплакии шейки матки — без определения тенденций к опухолевому росту и клинической значимости в плане преонкологической патологии [1–3, 13].

В развитии лейкоплакии имеют значение также наследственная предрасположенность, иммунная недостаточность. В настоящее время выдвинута вирусная теория развития заболевания. Появляются исследования, в которых изучается роль ВПЧ-инфекции в развитии лейкоплакии шейки матки и вульвы. Однако научные данные сегодня свидетельствуют о том, что эти две патологические ситуации предпочтительно рассматривать как сопутствующие друг другу, а не причинно-следственные [13, 15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Лейкоплакия женских половых органов представляет собой белое пятно с четкими границами на эпителии шейки матки, влагалища, вульвы, видимое невооруженным глазом до любой обработки растворами. Оно может либо быть приподнято над поверхностью, либо находиться на одном уровне с окружающим МПЭ.

ВПЧ-инфекция, кератинизированная цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), рак шейки матки, хроническая травма, последствия радиотерапии, незрелая метаплазия и другие состояния могут проявиться кольпоскопически в виде лейкоплакии. Так, С. М. Zahn и соавт. (2002) отметили высокую частоту выявления LSIL в цитологических мазках при гиперкератозе [18]. Но

в большинстве случаев клиническая лейкоплакия гистологически представляет собой гиперкератоз эпителия, и не более того.

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

Размеры лейкоплакии могут быть различными — от точечного пятна до обширных бляшек, занимающих всю поверхность шейки матки и даже влагалища. В тех участках, где лейкоплакия легко слущивается при влагалищном исследовании, протирании тампоном, спринцевании, она легко и быстро возникает вновь. При лейкоплакии наряду с полным ороговением поверхностных слоев плоскоклеточного эпителия, состоящих из безъядерных уплощенных клеток, может наблюдаться неполное ороговение — паракератоз.

Наибольшие разночтения связаны с так называемой врожденной зоной трансформации (ВЗТ) — этот термин широко используется в иностранной литературе и мало применяется в Российской Федерации. Гистологически ВЗТ представляет собой зону, где эндоцервикальный эпителий подвергся метаплазии еще во внутриутробном периоде и в 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. ВЗТ часто распространяется с экзоцервикса на своды влагалища. Отсутствие гликогена делает этот участок йоднегативным. В практике его принимают за лейкоплакию или CIN и нередко подвергают неоднократным абляциям, которые бывают малоэффективными.

Биопсия при ВЗТ обязательна. Гистологическое заключение в большинстве случаев: паракератоз, акантоз. Считается, что ВЗТ имеет низкий потенциал озлокачествления и лечения не требует [8]. Хотя другие авторы приводят случаи сочетания ВЗТ с CIN [8, 12, 13].

Кератоз может присутствовать в акантоическом, атипическом эпителии. Под слоем ороговения характер изменений прогнозировать нельзя, поскольку степень кератинизации никак не коррелирует со степенью поражения подлежащих тканей, цитологически предугадать качество тканей под слоем ороговевших поверхностных клеток невозможно. Поэтому следует подчеркнуть, что при лейкоплакии всегда должна проводиться биопсия.

Термин «лейкоплакия» для описания внешне сходных изменений вульвы, гистологически проявлявшихся гиперкератозом, гиалинозом, отеком сосочковой дермы, первым использовал Брейски. Этот термин применяется при описании любых пятен на вульве соответствующего внешнего вида, независимо от того что гистологически данные поражения могут относиться к совершенно разным типам, в том числе предраковым или злокачественным.

Клинически лейкоплакия вульвы может протекать бессимптомно. Нежная лейкоплакия при гистологическом анализе является обычно безобидным гиперкератозом или паракератозом. Резко выраженная лейкоплакия, толстая, четко приподнимающаяся над слизистой оболочкой, вызывает большее подозрение. Самый характерный симптом лейкоплакии вульвы — упорный зуд, часто на протяжении многих лет, усиливающийся в тепле, во время менструаций и под воздействием стрессовых факторов. Он обостряется ночью и нарушает сон. Обширные расчесы сопровождаются жжением и даже болью.

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 выглядит как простое белое пятно или как возвышенная бугристая поверхность. Иногда кератотические наложения разбросаны по поверхности в виде глыбок. Проба Шиллера всегда отрицательная.

Нередко мозаика, пунктация и кератоз появляются одновременно, эта ситуация вызывает беспокойство. Иногда кератоз представляет собой ороговевшие наложения, напоминающие творожистые бели при кандидозе, и может быть удален тампоном; при удалении под слоем ороговения четко определяется пунктация или мозаика. Очаги кератоза следует ограничивать от остроконечной ороговевшей кондиломы и CIN.

ВЗТ (клинически-обширная лейкоплакия) у части пациенток не имеет кольпоскопических признаков аномального образования, только при пробе Шиллера обнаруживается нерезкий йоднегатив, иногда распространяющийся на своды влагалища. У других 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 тонкокалиброванные сосуды по всей поверхности [8, 12].

Существует целый ряд других смешанных кольпоскопических картин, свидетельствующих о той или иной патологии шейки матки. Слабо выраженный гиперкератоз лишь слегка искажает нормальный цвет вульвы. На слизистой оболочке ограниченные участки гиперкератоза утолщены и имеют характерный серовато-белый цвет.

Вид участков утолщения и гиперкератоза эпителия меняется под влиянием трещин, расчесов. Как правило, кожа на них утолщена и имеет подчеркнутый рисунок (подобную картину описывают термином «лихенизация») [15].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Цитология

При цитологическом методе диагностики лейкоплакии выявляются скопления поверхностных клеток, лишенных ядер, цитоплазма которых хорошо окрашивается в желтый или оранжевый цвет. В мазках также могут присутствовать пласты полигональных ороговевших клеток с пикнотич-

ным ядром неправильной формы — дискератоциты либо гиперкератоциты. Цитологическое исследование позволяет выявить атипию клеток, но в исследуемый материал часто не попадают атипичные клетки с дискариозом, ввиду того что мазок берется с поверхностного слоя эпителия, где имеет место выраженный гиперкератоз, поэтому проведение прицельной биопсии при лейкоплакии в нашей стране является обязательным.

Гистологическая картина

При повторяющемся повреждении усиленная пролиферация клеток парабазального слоя может привести к утолщению МПЭ в любом локусе организма, в том числе шейки матки и влагалища. Процесс характеризуется удлинением межсосочковых отростков (*акантоз*) и ороговением клеток поверхностного слоя (*гиперкератоз*). Результатом усиленной дифференцировки МПЭ является *паракератоз*. Хотя такое определение для шейки матки, где нет ороговевшего слоя в норме, неприемлемо, вследствие морфологического сходства с изменениями в эпидермисе этот процесс назван паракератозом и характеризуется присутствием в поверхностном слое МПЭ мелких клеток с пикнотичными ядрами.

Паракератоз не имеет клинического значения, являясь реакцией эпителия на хроническое повреждение, но может косвенно указывать на вирусное поражение и скрывать расположенные под ним дисплазию и рак. Гиперкератоз — патологическое ороговение (избыточное накопление в цитоплазме белков цитокератинов) с разрушением ядер поверхностных клеток многослойного плоского неороговевшего эпителия и преобразованием их в безъядерные чешуйки, скопления, иногда обширные, из блестящих безъядерных клеток [5, 11, 16].

Сложность диагностики лейкоплакии связана с тем, что на разных участках шейки матки она может иметь различное гистологическое строение, в том числе может отмечаться CIN, если имеет место ВПЧ-инфекция [11, 17].

Трудности в диагностике представляет собой ВЗТ, которая клинически диагностируется как лейкоплакия; поскольку гистологически в ВЗТ могут определяться утолщения стромальных папилл, подразделяющихся и ветвящихся внутри, кольпоскопически эти участки-поля могут проявляться в виде мозаики [8, 10, 12]. В слое кератинизированных клеток при гиперкератозе и паракератозе могут сохраняться ядра, хотя они становятся пикнотичными; эти ядра могут давать картину лейкоплакии с утолщенными участками. Подобные состояния обнаруживают у девственниц и даже новорожденных. Гистологические признаки ВЗТ: тонкий плоский эпителий с нежными эпителиальными прорастаниями в строуму, небольшое количество или полное отсутствие гликогена в эпителии, тонкий слой поверхностной кератинизации. Эпителий ВЗТ в зарубежной литературе называют акантотическим [12].

Лейкоплакия вульвы согласно классификации Международного общества по изучению вульвовагинальных болезней (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease — ISSVD) относится к дистрофическим поражениям и с гистологической позиции представляет собой гиперпластическую дистрофию или гиперплазию плоского эпителия. В последнее время гиперпласти-

ческая дистрофия встречается не только у пожилых, но и у молодых пациенток в период полового созревания.

При гистологическом исследовании тканей вульвы при лейкоплакии обнаруживают гиперплазию эпителия, гиперкератоз, вертикальные полосы коллагеновых волокон в сосочках дермы между его гиперпластичными гребнями, неравномерное утолщение росткового слоя эпидермиса — акантоз. Эпителий утолщен. Его гребешки между сосочками дермы удлинены, искривлены. В дерме в той или иной степени выражена воспалительная реакция с инфильтрацией лимфоцитами и небольшим количеством плазматических клеток.

Диагноз в большинстве случаев устанавливают по данным однократной биопсии или гистологического исследования операционного препарата после вульвэктомии.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ВЛАГАЛИЩА И ВУЛЬВЫ

Обследование

У пациенток применяются:

- бактериоскопическое и бактериологическое исследование по показаниям;
- гормональное обследование по показаниям;
- обследование (ПЦР) на инфекции и ВПЧ высокого риска по показаниям;
- цитологический мазок из экзо-, эндоцервикса;
- гистологическое исследование, необходимое в большинстве случаев для определения степени ороговеения, сопутствующей патологии и исключения неоплазии. Объем биопсии (точечная или эксцизионная), необходимость диагностического выскабливания цервикального канала и кратность биопсии определяются врачом в зависимости от кольпоскопической картины и клинической ситуации;
- другое обследование по показаниям (УЗИ и т. п.);
- микрокольпостероскопия (офисная гистероскопия) для более детального исследования цервикального канала шейки матки.

Лечение

Для лечения пациенток с лейкоплакией шейки матки после постановки гистологического диагноза наиболее часто применяются радиоволновая хирургия, воздействие высокоинтенсивным углеродным лазером, аргонплазменная абляция и др. При наличии воспалительных процессов различной этиологии вначале проводят противовоспалительное лечение.

При лейкоплакии шейки матки и отсутствии носительства ВПЧ-инфекции у молодых нерожавших женщин возможно наблюдение.

В случае сочетания лейкоплакии с деформацией и гипертрофией шейки матки целесообразно проведение реконструктивно-пластической операции с целью восстановления анатомии цервикального канала.

При ВЗТ после получения гистологического подтверждения диагноза может быть предпринята попытка частичной абляции йоднегативной зоны. При эпителизации вапоризованного участка йоднегативным эпителием целесообразно остановиться и предупредить женщину о неэффективности подобной тактики в ее случае, рекомендовав

ей наблюдение. В случаях лейкоплакии небольших размеров аблативные методики достаточно эффективны [4, 8].

При лечении пациенток с лейкоплакией вульвы в первую очередь необходимо исключить раздражающие факторы и аллергены, восстановить барьерную функцию эпидермиса, снять воспаление и зуд, провести противовоспалительную терапию.

Для восстановления барьерной функции применяют обычные или сидячие ванны без всяких добавок. Они восстанавливают влажность кожи и успокаивают неприятные ощущения. Желательно пользоваться нейтральными заменителями мыла. После их тщательного смывания водой наносят мазь, удерживающую влагу и служащую носителем лекарственного средства. Нижнее белье должно быть свободным, проницаемым для воздуха, произведенным из естественных волокон. При стирке не следует пользоваться стиральными порошками, ароматизаторами. Кожа не должна быть сухой. На короткий срок (4–6 недель) для подавления воспаления назначают мазь с кортикостероидом. В целях устранения зуда можно применять антигистаминные средства, обладающие и не обладающие снотворным эффектом: например, утром и днем антигистаминные препараты без снотворного действия, а ночью наоборот. Полезен холод местно. В некоторых случаях сильное противозудное действие оказывают антидепрессанты. Необходимо устранить психическое перенапряжение.

Роль вируса папилломы человека

Как клинический диагноз лейкоплакия в большинстве ситуаций существует вне инфицирования ВПЧ и не малигнизируется. Иногда она может сочетаться с ВПЧ, при этом данные литературы по частоте их сочетаний разноречивы и зарубежные данные существенно отличаются от отечественных. Весьма вероятно, что инфицирование вирусом способствует малигнизации на фоне лейкоплакии, но серьезных подтверждений этому факту нет [11, 17].

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 в ранней фазе роста могут быть значительно кератинизированы и напоминать грубую лейкоплакию.

Цитологический метод диагностики очень важен, но его результаты не всегда достоверны. Так, мазки типа *ASCUS* (атипические плоские клетки неясного значения) и *LSIL* у юных женщин встречаются чрезвычайно часто и рассматриваются как реактивные изменения эпителия в ответ на транзитную ВПЧ-инфекцию. Поэтому тактика ведения пациенток предполагает повторное цитологическое исследование через 6–12 месяцев для уточнения состояния.

При сочетании лейкоплакии с онкогенными типами ВПЧ и проявлениями плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени показаны физиохирургические методы лечения, которые, как известно, не обладают 100-процентной эффективностью

ввиду возможной персистенции ВПЧ на фоне нарушенного иммунитета.

Ведение больных с интраэпителиальными поражениями включает два основных метода лечения — абляцию и эксцизию (каждый из которых имеет показания и противопоказания), — а также возможность наблюдения без деструктивных вмешательств [4, 5, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема диагностики лейкоплакии и тактики клинического ведения больных при этой патологии продолжает оставаться чрезвычайно актуальной. Многие клинические подходы можно считать устаревшими. Свидетельства доказательной медицины на сегодняшний день обусловили более щадящую тактику в отношении лейкоплакии как самостоятельного заболевания, имеюще-

го низкий риск малигнизации при отсутствии инфицирования ВПЧ.

Ввиду высокой распространенности ВПЧ-инфекции сегодня при наличии кольпоскопических признаков лейкоплакии показано дополнительное обследование с определением тактики ведения женщин в соответствии с его результатами. При инфицировании ВПЧ и наличии морфологических признаков ВПЧ или дисплазии эта патология расценивается как цервикальная интраэпителиальная неоплазия несмотря на кольпоскопические и дополнительные неспецифические признаки кератоза.

Данная статья не разрешает всех вопросов практических врачей, связанных с лейкоплакией, ее цель — привлечь внимание к проблеме и отметить неоднозначность отечественных и зарубежных подходов к ведению пациенток с этим заболеванием.

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные современной литературы, касающиеся патогенеза, клинических проявлений и диагностики лейкоплакии шейки матки, влагалища и вульвы. Представлены варианты ведения женщин с лейкоплакией.

Ключевые слова: лейкоплакия шейки матки, папилломавирусная инфекция (ПВИ), цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство / Под общ. ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
2. Гинекология: от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 448 с.
3. Женская консультация: руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 472 с.
4. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева, А. Ю. Шилиев, А. Тагиева [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 4. С. 108–110.
5. Манухин И. Заболевания наружных половых органов у женщин / И. Манухин, Н. И. Кондриков, Т. П. Крапошина. М.: МИА, 2002. 303 с.
6. Новикова М. Ю. Лейкоплакия шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 21 с.
7. Перламутров Ю. Н. Вопросы терапии больных с генитальной цитомегаловирусной инфекцией / Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова. М.: изд-во МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 2009.
8. Роговская С. И. Практическая кольпоскопия. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 232 с.
9. Руководство к практическим занятиям по гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: МИА, 2005. 520 с.
10. Свердлова Е. С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения. Иркутск, 2010. 122 с.
11. Харитонова Л. И. Оптимизация диагностики и терапии лейкоплакии шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2006. 23 с.
12. Шакунтала Балига. Теория и практика кольпоскопии. Атлас / Пер. с англ. Под ред. С. И. Роговской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 260 с.
13. Chogovadze N. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women / N. Chogovadze, M. Jugeli, M. Gachechiladze, G. Burkadze // Georgian Med. News. 2011. Vol. 11. N 200. P. 121–124.
14. Rosa M. Epidermalization of cervix and vagina: an unsolved dilemma / M. Rosa, G. Moore // J. Low. Genit. Tract. Dis. 2008. Vol. 12. N 3. P. 217–219.
15. Selected vulvar dermatoses / K. Olek-Hrab, D. Jenerowicz, A. Osmola-Mańkowska, A. Polańska [et al.] // Ginekol. Pol. 2013. Vol. 84. N 11. P. 959–965.
16. Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears / B. A. Williamson, D. DeFrias, R. Gunn, G. Tarjan [et al.] // Acta. Cytol. 2003. Vol. 47. N 5. P. 749–752.
17. Therapy of human papillomavirus-related disease / P. L. Stern, S. H. van der Burg, I. N. Hampson, T. R. Broker [et al.] // Vaccine. 2012. Vol. 30. Suppl. 5. P. F71–82.
18. Zahn C. M. The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears / C. M. Zahn, A. W. Askew, K. L. Hall, W. H. Barth Jr. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. N 4. P. 997–1001. **D**