

# Интерфероны в лечении предраковой патологии шейки матки у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

**В.Ф. Нагорная, Т.Е. Старуценко**

Одесский национальный медицинский университет

Обследованы 150 пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с длительным латентным течением. У 100% идентифицирован вирус герпеса, в 86,7% ассоциированный с вирусом папилломы человека, в 100% обнаружены фоновые или предраковые заболевания эндометрия и шейки матки. В комплексное лечение включены  $\alpha$ -интерфероны-2 $\beta$  общим курсом 20–60 млн ед. Длительность лечения – от 2 до 6 мес. Авторы настаивают на точке зрения длительной интерферонотерапии с промежутками между инъекциями 1–2 дня.

**Ключевые слова:** хроническое воспаление, предрак,  $\alpha$ -интерфероны-2 $\beta$ .

В последние годы увеличивается число пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ), осложненными фоновой и предраковой патологией. Они имеют полиморфную клиническую картину и оказывают негативное влияние на репродуктивное здоровье, несут онкологическую опасность для женщины. Существующие схемы лечения не учитывают характерный для сегодняшнего дня этиологический фактор: микст-инфекция с обязательным присутствием вирусов. Поэтому особое внимание заслуживают препараты интерферона (ИФН) [1], которые оказывают иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие. В основе механизма ИФН лежит их способность связываться с рецепторами клеток [1,2,7] с последующей индукцией внутриклеточных процессов, которые прекращают репликацию вирусов, активируют фагоцитарную активность макрофагов, специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням и ингибируют пролиферацию.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения больных с ХВЗОМТ, осложненными предраковыми заболеваниями, путем включения в комплексную терапию рекомбинантного  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ .

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические и параклинические исследования 150 (100%) пациенток с ХВЗОМТ, осложненными фоновой и предраковой патологией органов репродуктивной системы.

В работе использованы клинические и лабораторные методы: общий и биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ (ИФА) антител IgG и IgM к вирусу герпеса 1–6 типов, полимеразная цепная реакция (ПЦР) ВПЧ онкогенных типов, ИФА гормонов гипофизарно-яичниковой системы; бактериологическое исследование соскобов слизистой оболочки тела и шейки матки, уретры; цитологическое исследование аспирата уретры, экзо- эндоцервикса, аспирата пайпель-биопсии эндометрия матки. Подтверждением воспалительного процесса считалось наличие воспалительных инфильтратов, состоящих из плазматических и лимфоидных элементов с преобладанием нейтрофилов, плазматических клеток, эозинофилов, фиброцитов. Признаки поражения клеток герпесом: увеличение

ядер плоского эпителия с гипохромией и с дезагрегацией хроматина, наличие многоядерных клеток больших размеров с характерным «нагромождением» ядер. Клетки приобретают уродливые формы, их ошибочно можно расценить как раковые. Для поражения клеток вирусом папилломы человека характерно наличие койлоцитов. Это клетки плоского эпителия поверхностного или промежуточного слоев, имеющие выраженную зону просветления вокруг ядра. Пациенткам, у которых цитологическое исследование аспирата матки указывало на наличие гиперплазии эндометрия и данные гинекологического опроса свидетельствовали об изменении характера менструальной функции, проводилось фракционное диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела и шейки матки во II фазу менструального цикла под контролем гистероскопии. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза; МРТ головного мозга, краниография (по показаниям); расширенная кольпоскопия, лапароскопия (по показаниям).

ИФН вводился в дозе 1 млн ед. внутримышечно и/или местно субэпителиально в шейку матки через день. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  была индивидуальна для каждой пациентки (в среднем составляла 20–60 млн ед.) и проводилась до момента полного излечения. Данная схема введения ИФН обусловлена фармакологическими свойствами препарата. Взаимодействие ИФН с клеткой осуществляется опосредованно через специфический рецептор на мембране клетки. Количество рецепторов – величина динамичная, под действием высоких доз ИФН их число на клетках уменьшается в несколько раз [2, 4]. Экспрессия рецепторов восстанавливается на второй день, поэтому целесообразным является введение ИФН 2–3 раза в неделю [3].

Всем пациенткам проводили обследование до начала терапии и через 2 нед, 1, 2, 3, 6 мес и 1 год после лечения. В данной статье приведены эти результаты. На время введения ИФН исключали препараты, которые угнетают кроветворение, иммунодепрессанты, транквилизаторы, нейролептики [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин с ХВЗОМТ, фоновой и предраковой патологией составил 26,3 $\pm$ 3,4 года.

Диагноз ХВЗОМТ ставился на основании 2–3 симптомов перечисленных ниже:

- жалобы больной: тазовая боль с периодическими обострениями, нарушения менструального цикла, в анамнезе перенесенное ранее острое воспаление придатков матки;
- данные гинекологического осмотра: неоднородность структуры матки, ограничение ее подвижности: болезненность, тягистость, уплотнение придатков;
- данные бактериологического исследования: обсеменение половых путей III–IV степени патогенной и/или условно-патогенной флорой;
- данные цито- и гистоморфологического исследования аспирата и соскоба эндометрия и шейки матки.

Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  больных CIN I

Цитологическая картина	Срок от начала лечения											
	2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%
Здоровых	34	80,95	42	100	42	100	42	100	42	100	42	100
CIN I	8	19,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Койлоциты	29	69,05	14	33,33	3	7,14	9	21,43	9	21,43	9	21,43
Вирус герпеса	32	76,19	14	33,33	26	61,9	21	50	21	50	27	64,28
Элементы хронического воспаления	31	73,81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Жалобы на нарушение менструальной функции и тазовую боль были у 95 (63,3%) пациенток. С целью профилактического осмотра обратились 55 (36,7%) женщин, у которых жалобы отсутствовали. 49 (32,7%) пациенток отмечали наличие периодических высыпаний герпетического характера на коже наружных половых органов, в области крестца, бедер, лица, сопровождающихся болевыми ощущениями. У 71 (47,3%) женщины болевые ощущения высыпаниями не сопровождалась. Единичные и множественные папилломы в области ануса, промежности, вульвы выявлены у 31 (20,6%). На вегетативные нарушения жаловались 57 (38%) пациенток. У всех 150 обследованных на фоне ХВЗОМТ имелись фоновые и предраковые заболевания тела и шейки матки. Проведение расширенной кольпоскопии позволило обнаружить: эктопию цилиндрического эпителия у 48 (32%); лейкоплакию – у 33 (22%), незавершенную метаплазию – у 8 (5,3%), у 118 (78,7%) – цервицит, у 13 (8,7%) – йоднегативный эпителий, истинную эрозию шейки матки – у 23 (15,3%).

По данным бактериологического исследования материала из полости и шейки матки, уретры выявлено: *E.coli* – у 81 (54%), *Str.epiderm.* – у 36 (24%), *Klebsiell.* – у 11 (7,3%), *S.aureus* – у 27 (18%), *Mycopl. hominis* – у 61 (40,7%), *Ureopl. ureolit.* – у 78 (52%), *N.gonor.* – у 2 (1,3%), *Gardn. vagin.* – у 71 (47,3%), *Candida albicans et nonalbicans* – у 150 (100%), *Trich.vagin.* – у 14 (9,3%). ПЦР ВПЧ позволила определить онкогенные гено-типы вируса у 34 (26,7%) пациенток. При цитологическом исследовании шейки матки цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) выявлена у 71 (47,3%) женщины, из них CIN I – у 42 (28%); CIN II – у 17 (11,3%); CIN III – у 12 (8%). У всех больных с CIN методом ПЦР ВПЧ обнаружены онкогенные типы вируса: с CIN I – у 11 (7,3%), с CIN II – у 12 (8%), с CIN III – у 11 (7,3%). Цитологическое исследование эндометрия и шейки матки подтвердило наличие воспалительного процесса у всех 150 (100%) больных с цитологическими изменениями, характерными для вируса герпеса, и у 86,7% женщин с изменениями, характерными для вируса папилломы человека. При проведении цитологического исследования эндометрия матки во вторую фазу менструального цикла у 133 (88,7%) женщин выявлена гиперплазия эндометрия. По данным гистологического заключения, полученного после диагностического выскабливания под контролем гистероскопии шейки и эндометрия матки, обнаружено: полип эндометрия и цервикального канала – у 73 (48,7%), ЖГЭ комплексная и простая без атипии – у 127 (84,7%), ЖГЭ атипичная – у 6 (4%), изменения, характерные для хронического воспаления – 97 (64,6%).

Методом ИФА гипофизарно-яичниковой системы выявлено: гиперэстрогению – у 36 (24%) женщин, гипоестрогению – у 87 (58%), нормоэстрогению – у 27 (18%), гиперпрогестеронемию – у 9 (6%), гиперпролактинемию – у 11 (7,3%), гипертестостеронемию – у 8 (5,3%), гиперкортицизм – у 5 (3,3%).

У всех 150 (100%) пациенток выявлены иммуноглобулины класса G к вирусу герпеса 1–6 типов в титре, превышающем допустимую норму в 1,5 раза и более ( $R < 9$  NTU). Иммуноглобулины M к данным видам вируса герпеса не обнаружены.

Лечение: помимо базисной терапии – препаратов, улучшающих реологию крови, ферментов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков (по строгим показаниям), гормональной терапии (по показаниям) в комплексное лечение ХВЗОМТ, осложненных предраковыми заболеваниями, был включен  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  [3]. Ведение пациенток с CIN III осуществлялось одновременно с онкогинекологами.

Критериями определения длительности лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  явились: отсутствие цитологических изменений, характерных для воспалительного процесса в аспирате эндометрия; уменьшение числа клеток, пораженных вирусом герпеса, ВПЧ (до единичных в поле зрения); отсутствие CIN, отсутствие тазовой боли.

Результаты, полученные в ходе терапии  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у женщин с CIN I, приведены в табл. 1.

Через 2 нед лечения (после шести инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 6 млн) у 80,95% и 19,05% пациенток через 1 мес терапии (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 12 млн) наступило выздоровление: CIN I не выявили. Из табл. 1 видно: количество койлоцитов в цитологии в течение первого месяца проводимого лечения стало меньше. При проведении последующего контроля на протяжении года в цитологии сохранялись единичные в поле зрения клетки с признаками ВПЧ. Признаки хронического воспаления в цитологии отсутствовали после шестой инъекции ИФН.

У пациенток с CIN II (табл. 2) после 2 нед лечения (6 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 6 млн) CIN II не выявлена у 23,53%, трансформация CIN II в CIN I произошла у 41,17% женщин.

Через 1 мес лечения (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 12 млн) у 52,94% больных CIN не выявлена, CIN I определялась у 29,41%, CIN II – у 17,6%. Пациенткам с сохраняющейся CIN продолжена терапия  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ . Контроль, проведенный через 2 мес от момента лечения (20–24 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ , 20–24 млн), показал в цитологии отсутствие CIN у 100% пациенток. В ходе цитологического контроля оказалось, что у части больных (см. табл. 2) изменения, характерные для ВПЧ, сохранялись в цитологии на протяжении всего курса ИФН, а также через 6 мес и 1 год после лечения. После 2 нед ИФН-терапии при цитологическом исследовании обнаружены клетки, пораженные ВПЧ, у 69,05% больных, после 1 мес лечения – у 35,3%. После 2 мес терапии ИФН и последующего контроля в течение года измененные ВПЧ клетки обнаружены у 29,41% пациенток. Элементы хронического воспаления через 2 нед лечения выявлены у 64,70% пациенток, через 1 мес – у 29,41% и через 2 мес – у 5,88% женщин.

Таблица 2

Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у больных с CIN II

Цитологическая картина		Срок от начала лечения											
		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
		Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%	Абс. число, n=17	%
Здоровых		4	23,53	9	52,94	17	100	17	100	17	100	17	100
CIN	I	7	41,17	5	29,41	0	0	0	0	0	0	0	0
	II	6	35,3	3	17,65	0	0	0	0	0	0	0	0
Койлоциты		11	64,7	6	35,29	5	29,41	5	29,41	6	35,30	5	29,41
Вирус герпеса		11	64,7	7	41,17	7	41,17	12	70,58	14	82,35	14	82,35
Элементы хронического воспаления		11	64,7	5	29,41	1	5,88	0	0	0	0	0	0

Таблица 3

Цитологический контроль лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  у больных с CIN III

Цитологическая картина		Срок от начала лечения											
		2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
		Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%	Абс. число, n=12	%
Здоровых		0	0	0	0	10	83,33	12	100	10	83,33	11	91,67
CIN	I	2	16,67	3	25	2	16,67	0	0	1	8,33	0	0
	II	8	66,64	7	58,33	0	0	0	0	0	0	0	0
	III	2	16,67	2	16,67	0	0	0	0	1	8,33	0	0
Койлоциты		12	100	6	50	2	16,67	6	50	4	33,33	4	33,33
Вирус герпеса		9	75	6	50	6	50	7	58,33	8	66,67	7	58,33
Элементы хронического воспаления		7	58,33	7	58,33	7	58,33	2	16,67	0	0	0	0

В табл. 3 приведены данные цитологического наблюдения у пациенток с CIN III на фоне поражения многослойного плоского эпителия ВПЧ, HSV с признаками хронического воспаления.

Первое контрольное цитологическое исследование провели через 2 нед от момента введения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (6 инъекций, 6млн). В цитологии обнаружен переход CIN III шейки матки к CIN II и CIN I. Уменьшилась активность воспалительного процесса. Учитывая полученную положительную динамику, лечение ИФН продолжили. Двум пациенткам, у которых в течение первого месяца ИФН-терапии (12 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$ , 12 млн) сохранялась CIN III, проведена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование: у одной пациентки (8,33%) из 12 эпидермизирующая папиллярная псевдоэрозия, умеренная CIN. У второй больной (8,33%): эпидермизирующая псевдоэрозия с CIN тяжелой степени. Этой больной провели электроконизацию. По данным гистологии: умеренная CIN.

Лечение ИФН продолжено 12 (100%) больным.

Контрольное цитологическое исследование, проведенное через 2 мес (20–24 инъекции  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 20–24 млн) показало выраженную положительную динамику: в группу здоровых перешло 83,33% женщин, CIN I длительно сохранялась у 16,67% больных. Цитологические изменения, характерные для ВПЧ, выявлены у 16,67% женщин, элементы хронического воспаления – у 58,33%. Это позволило продолжить ИФН-терапию 16,67% пациенткам, что составило 3 мес лечения (40 инъекций  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  субэпителиально, 40 млн).

Через 3 мес после проведенного лечения у 100% пациенток при цитологическом исследовании CIN III не обнаружена. Ци-

тологический контроль через 6 мес от момента лечения CIN III выявил рецидив у 2 больных. Проведена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование: у одной больной (8,33%) – CIN I. Изначально данная пациентка перешла в группу здоровых женщин только через 3 мес от момента лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (40 инъекций, 40 млн). Ей была повторно проведена ИФН-терапия. Первый цитологический контроль после повторного курса ИФН провели через 1 мес введения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  (12 инъекций, 12 млн), CIN не выявили. С целью профилактики рецидива CIN введено дополнительно 8 млн ед. ИФН (8 инъекций). Общий курс у этой больной составил 60 инъекций (60 млн). У другой больной при гистологическом исследовании: CIN II, местами CIN III. Пациентка через 3 мес от начала лечения ИФН также перешла в группу здоровых. Проведена электроконизация, по данным гистологии: *cr in situ*. Больная прооперирована.

Исходя из цитологических данных табл. 1–3, видно, что на протяжении всего курса ИФН-терапии и в течение первого года от начала лечения ИФН в клетках сохраняются изменения, характерные для вируса герпеса и ВПЧ, что необходимо учитывать практикующему врачу при проведении ИФН-терапии и наблюдении пациенток в дальнейшем. Вирус герпеса персистирует в нервных ганглиях, но при воздействии негативных факторов (стресс, переохлаждение, прием антибиотиков, КОК, беременность и т.д.) происходит его реактивация и поражение слизистых оболочек. Вирус герпеса на фоне лечения ИФН не элиминируется. ВПЧ может персистировать в клетках плоского эпителия пожизненно, элиминация его под воздействием ИФН происходит не у всех пациентов. Активность ВПЧ может возрастать в результате иммунологической супрессии.

Динамика проявления тазовой боли у пациенток с ХВЗОМТ на фоне лечения ИФН (95 больных)

Тазовая боль	Срок от начала лечения											
	2 нед		1 мес		2 мес		3 мес		6 мес		1 год	
	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%	Абс. число, n=95	%
Боль отсутствует	17	17,89	90	94,73	90	94,73	90	94,73	90	94,73	90	94,73
Снижение интенсивности боли	30	31,57	2	2,1	2	2,1	0	0	0	0	0	0
Обострение боли	11	11,57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сохранение боли без изменений	37	38,94	3	3,15	3	3,15	0	0	0	0	0	0

Цитологическое исследование, проведенное через год от начала ИФН-терапии у 70 (98,6%) пациенток, показало положительные результаты: CIN не выявлена.

Одновременно с цитологическим исследованием проводили контрольное исследование ПЦР-ВПЧ онкогенного типа у женщин с CIN I–III на фоне лечения ИФН. Первое контрольное исследование от начала лечения ИФН проведено через 3 мес. ПЦР-ВПЧ онкогенного типа оказалась положительной у 14 (41,18%) женщин из 34 первично выявленных, при этом сохранялась положительной через год от начала курса ИФН у 14 больных.

Анализируя данные цитологического исследования и ПЦР-ВПЧ у пациенток с CIN I–III на фоне лечения ИФН, удалось обнаружить: при субэпителиальном введении  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  можно добиться полного излечения CIN у одних больных с элиминацией ВПЧ, что подтверждается отрицательной ПЦР-ВПЧ. У других – при отсутствии CIN койлоциты могут сохраняться в течение всего периода цитологического контроля с положительной ПЦР-ВПЧ. Возможно, данная ситуация обусловлена индивидуальными особенностями местного и общего иммунитета больных после введения ИФН, а возможно – и самого вируса.

На фоне введения ИФН оценивали динамику проявления тазовой боли у пациенток с ХВЗОМТ (табл. 4).

Пациенткам с отсутствующей положительной динамикой 5 (5,25%) проведена лапароскопия. По данным послеоперационного гистологического исследования у 5 (5,25%) женщин установлен эндометриоз. Назначено соответствующее лечение.

Побочные эффекты интерферонотерапии: слабость, сердцебиение, повышение температуры тела до 39 °С, озноб, боль и ломота в суставах, лейкопения, тромбоцитопения, обострение тазовой боли на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  носили кратковременный характер и не требовали отмены.

## ВЫВОДЫ

Современное течение ХВЗОМТ характеризуется изменением этиологического фактора: в 100% случаев выявляется вирус герпеса, что сопровождается в 100% случаев кандидозной инфекцией и в 86,7% случаев вирусом папилломы человека, а также различными ассоциациями условно-патогенной флоры.

У 100% пациенток с ХВЗОМТ констатированы фоновые и предраковые заболевания органов репродуктивной системы, поэтому пациентки с ХВЗОМТ составляют группу высокого риска развития онкологической патологии репродуктивной системы, особенно шейки матки и эндометрия.

Лечение ХВЗОМТ предусматривает обязательное применение ИФН с локальным и системным действием длительными курсами (20–60 инъекций).

Применение субэпителиально  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  в лечении CIN может продолжаться до полной ремиссии или излечения CIN под контролем цитологического исследования.

Излечение возможно при использовании  $\alpha$ -ИФН-2 $\beta$  CIN у 98,6% пациенток с CIN I; ремиссия воспалительного процесса – у 100% женщин с купированием тазовой боли у 90 (94,73%) больных.

## Интерфероны в лікуванні передракової патології шийки матки у хворих із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза В.Ф. Нагорна, Т.Є. Старущенко

Обстежено 150 пацієнток із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з тривалим латентним перебігом. У 100% ідентифікований вірус герпесу, у 86,7% асоційований з вірусом папіломи людини, в 100% виявлені фонові або передракові захворювання ендометрія і шийки матки. У комплексне лікування включені  $\alpha$ -інтерферони-2 $\beta$  загальним курсом 20–60 млн од., тривалість лікування становила від 2 до 6 міс. Автори наполягають на точці зору тривалої інтерферонотерапії з проміжками між ін'єкціями 1–2 дні.

**Ключові слова:** хронічне запалення, передрак,  $\alpha$ -інтерферони-2 $\beta$ .

## Interferons are in therapy of chronic inflammatory diseases of genesial system, complicated by pre-cancer diseases

V.F. Nagornaya, T.Ye. Starushchenko

Interferons are in therapy of chronic inflammatory diseases of genesial system, complicated by pre-cancer diseases. 150 patients with small pelvis/long recurrent chronic inflammatory diseases have been examined. Herpes virus is identified in 100% of cases, and associated with human papilloma virus type 130 in 86,7% of cases. In 100% the base-line or pre-cancer endometrial diseases and diseases of colli uteri were revealed. Alfa-interferons-2 $\beta$  in total course 20–60 millions of units during 2–6 months are included into complex treatment. Authors insist on prolonged interferone-therapy with intervals between injections 1–2 days in small pelvis-long recurrent chronic inflammatory diseases.

**Key words:** chronic inflammatory diseases, pre-cancer, alfa-interferons-2 $\beta$ .

## ЛИТЕРАТУРА

- Ермольева З.В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды. – М., 1965. – С. 53–195.
- Кузнецов В.П. Образование и действие интерферона. – Рига, 1972. – С. 217–223.
- Кузнецов В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 30–34.
- Кузнецов В.П. Сочетанное действие некоторых нуклеозидов и интерферона при ингибировании репродукции вируса простого герпеса 2 типа / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 5. – С. 104–110.
- Кетлинская С.А. Использование препаратов интерферон альфа в медицине / С.А. Кетлинская, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 30–43.
- Инструкция по применению лаферона для инъекций лиофилизированного. Регистрационный номер 95/189/2.
- Сухих Г.Т. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2005. – №5. – С. 25–29.
- Плутарь С.Н. Современные аспекты лечения дисгормональных гиперплазий // Врачебная практика. – 2005. – № 6. – С. 39–44.