

Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища

И.Н.Кононова[✉], Т.А.Обоскалова

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России.
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

На основании проведенного молекулярно-биологического исследования 80 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II–III разработан алгоритм персонализированного подхода к коррекции микробиоценоза влагалища, основанный на молекулярно-биологических исследованиях вагинального микробиоценоза и восстановления pH среды с последующим проведением деструкции с помощью радиоволновой хирургии. Выбранная тактика позволила снизить частоту рецидивирования дисбиотических нарушений влагалища в 9 раз, осложненной воспалительного характера после деструкции – в 4 раза.

Ключевые слова: цервикальные интраэпителиальные неоплазии II–III, вирус папилломы человека, дисбиоз влагалища.

[✉]irkon@e1.ru

Для цитирования: Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища. Гинекология. 2015; 17 (2): 17–20.

Personalized approach to the correction of vaginal biocenosis

I.N.Kononova[✉], T.A.Oboskalova

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3

On the basis of molecular biological studies of 80 patients with cervical intraepithelial neoplasia II–III an algorithm was developed, using a personalized approach to the correction of vaginal microbiocenosis based on molecular biological studies of vaginal microbiocenosis and restore the pH, followed by degradation via radiowave surgery. The selected tactics allowed to reduce the frequency of recurrence of violations of the vagina dysbiotic for 9 times, complications after inflammatory destruction for 4 times.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia II–III, human papilloma virus, vaginal dysbiosis.

[✉]irkon@e1.ru

For citation: Kononova I.N., Oboskalova T.A. Personalized approach to the correction of vaginal biocenosis. Gynecology. 2015; 17 (2): 17–20.

Введение

Показатель распространенности вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска составляет в среднем 330,3 на 1 тыс. женского населения [1]. При этом в 3,7% случаев онкогенные типы ВПЧ способствуют возникновению цервикальных неоплазий высокой степени (HSIL) [2, 3]. В структуре гинекологической заболеваемости HSIL составляют в среднем 1,8–2,1%, способствуя возникновению рака шейки матки, заболеваемость которым за последние 15 лет возросла на 1/3, особенно среди женщин молодого репродуктивного возраста [4–6].

В настоящее время установлена корреляция между бактериальным вагинозом и персистенцией ВПЧ в цервикальном канале [7]. Многочисленными исследованиями доказано влияние повышения pH влагалища с возникновением бактериального вагиноза на увеличение риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [8–10] с доминированием среди анаэробов *Gardnerella vaginalis* [11].

Поскольку условно-патогенные бактерии при достижении ими высоких концентраций во влагалище и шейке матки обладают потенциальной способностью вызывать и поддерживать диспластический процесс [12], более глубокое изучение изменений вагинальной микрофлоры, происходящих при активации ВПЧ и развитии онкотрансформации шейки матки, является важным для последующей коррекции в составе комплексного лечения [13], поскольку традиционная подготовка, включающая применение метронидазола при лечении бактериального вагиноза [14], не всегда эффективна [15] и может способствовать развитию осложнений и рецидивированию CIN после деструкции [16, 17].

В связи с этим на кафедре акушерства и гинекологии разработан алгоритм персонализированного подхода к коррекции микробиоценоза влагалища, основанный на молекулярно-биологических исследованиях вагинального микробиоценоза и восстановлении pH среды с последующим проведением деструкции с помощью радиоволновой хирургии.

Наши решения были основаны на том, что различные группы микроорганизмов являются лидирующими в нарушении биотопа влагалища при CIN II–III (анаэробные, аэробные или смешанные) и вызывают разную степень

клинических проявлений (отсутствие, умеренную выраженность, значительную выраженность) [18, 19].

Поскольку бактериальный вагиноз в 55,4–59,6% случаев сопровождается развитием кандидозной инфекции как до, так и после лечения [3, 4], для коррекции анаэробного дисбиоза с незначительными клиническими проявлениями нами выбран Нео-Пенотран Форте, в состав которого входят метронидазол (микронизированный) 750,0 мг, включенный в стандарты терапии бактериального вагиноза [14], и миконазола нитрат (микронизированный) 200,0 мг на основе вспомогательного вещества витепосола – 1436,75 мг. Выбор препарата Нео-Пенотран Форте Л основан на обезболивающем эффекте, обусловленном входящим в состав препарата лидокаином.

Для коррекции *Atopobium vaginae*, выявленного в клинически значимых титрах, нечувствительного к метронидазолу и чувствительного к клиндамицину и нифурателу [15], был выбран комбинированный препарат, в состав которого входит нифурател (CAS 4936-47-4) 500 мг и нистатин 2000 ЕД.

Комплексный препарат, в состав которого входят тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 100 мг + нистатин 100 000 ЕД + преднизолон 3 мг, применялся с целью коррекции клинически значимых состояний, ассоциированных с аэробными микроорганизмами. Выбор препарата основывался на доказанной клинической эффективности в отношении конкретных возбудителей [18].

Для восстановления pH вагинальной среды выбран препарат молочной кислоты, обладающий антисептическими свойствами и обеспечивающий оптимальные условия для восстановления собственной лактофлоры [20], стабилизации восстановленного местного иммунитета [21], снижения вирулентности ВПЧ (что необходимо для проведения операции в благоприятной среде) и риска потенциальных осложнений [22].

Материалы и методы

Проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 80 пациенток с гистологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными CIN II–III, HSIL. Всем пациенткам выполнен необходимый диагностический стан-

Таблица 1. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток с CIN II–III до и после лечения

Виды биоценоза	Группа 1 (до лечения, n=80)		Группа 1А (персонализированная терапия, n=40)		Группа 1Б (традиционная терапия, n=40)		Группа 2 (контроль, n=40)		Достоверность различий (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Абсолютный нормоценоз	8	10,0	27	67,5	18	45,0	28	70,0	1А–2=0,943 1Б–2=0,025
Условный нормоценоз	12	15,0	13	32,5	15	37,5	10	25,0	1А–2=0,476 1Б–2=0,017
Умеренный дисбиоз	16	20,0	–	–	6	15,0	1	2,5	1А–2=0,986 1Б–2=0,001
Выраженный дисбиоз	44	55,0	–	–	1	2,5	1	2,5	1А–2=0,986 1Б–2=0,001

Таблица 2. Динамика количественного состава микробиоценоза влагалища у женщин с CIN II–III до и после I этапа терапии

Показатели, lg ГЭ/мл	CIN II (n=80)			p
	До лечения (группа 1)	После лечения		
		традиционная терапия (группа 1Б, n=40)	персонализированная терапия (группа 1А, n=40)	
		M (25÷75)	M (25÷75)	
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,8 5,2÷7,7	6,8 5,4÷7,5	6,6 5,5÷7,1	1–1А=0,953 1–1Б=0,953 1А–1Б=0,953
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	3,1 2,6÷3,5	2,9 2,4÷3,4	3,0 2,5÷3,5	1–1А=0,987 1–1Б=0,987 1А–1Б=0,987
<i>Streptococcus</i> spp.	2,6 2,0÷3,8	2,1 1,5÷2,7	2,3 1,7÷2,9	1–1А=0,033 1–1Б=0,054 1А–1Б=0,085
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,2 2,4÷4,2	2,9 2,5÷3,3	4,9 2,5÷3,7	1–1А=0,007 1–1Б=0,322 1А–1Б=0,004
<i>G. vaginalis</i>	7,4 6,3÷7,9	3,6 2,8÷4,2	3,6 2,8÷4,2	1–1А=0,002 1–1Б=0,002 1А–1Б=0,999
<i>Eubacterium</i> spp.	6,6 5,5÷7,0	3,7 2,9÷4,5	5,2 4,5÷5,9	1–1А=0,003 1–1Б=0,004 1А–1Б=0,005
<i>Fusobacterium</i>	3,5 2,4÷7,1	2,0 1,5÷2,5	2,6 1,8÷3,4	1–1А=0,002 1–1Б=0,003 1А–1Б=0,025
<i>Megasphaera</i> spp.	5,9 4,3÷7,2	3,1 2,5÷3,7	3,6 2,8÷4,2	1–1А=0,003 1–1Б=0,004 1А–1Б=0,044
<i>Clostridium</i> spp.	4,4 2,9÷5,2	2,7 1,9÷3,5	3,9 2,5÷3,3	1–1А=0,006 1–1Б=0,017 1А–1Б=0,011
<i>Mobiluncus</i> spp.	4,2 3,2÷4,8	3,1 2,5÷3,7	3,3 2,7÷3,9	1–1А=0,002 1–1Б=0,006 1А–1Б=0,083
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,4 3,0÷6,3	2,7 1,9÷3,5	3,1 2,5÷3,7	1–1А=0,003 1–1Б=0,004 1А–1Б=0,008
<i>A. vaginae</i>	6,6 2,8÷7,5	2,5 1,9÷3,1	6,2 5,6÷6,9	1–1А=0,003 1–1Б=0,354 1А–1Б=0,005
<i>Mycoplasma hominis</i>	4,6 2,8÷5,7	3,8 3,0÷4,6	3,9 3,0÷4,7	1–1А=0,016 1–1Б=0,005 1А–1Б=0,685
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	3,3 0,2÷4,5	1,3 0,7÷1,9	2,2 1,7÷2,7	1–1А=0,002 1–1Б=0,004 1А–1Б=0,002
<i>Candida</i> spp.	6,6 2,3÷3,4	2,5 1,9÷3,1	5,6 1,8÷3,4	1–1А=0,001 1–1Б=0,347 1А–1Б=0,014

дарт: осмотр в зеркалах и бимануально, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, полимеразная цепная реакция на ВПЧ, расширенная кольпоскопия, гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Материал для исследования микробиоценоза влагалища собирали с заднебоковой стенки влагалища, для выявления ВПЧ – из цервикального канала. Соскоб помещали в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора, хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Исследование проводили методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием реагентов Фемофлор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология») в детектирующем амплификаторе ДТ-96 согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология») в лаборатории ООО МФЦ «Гармония» (Екатеринбург).

Оценку микробиоценоза влагалища проводили согласно предложенной ранее классификации (Е.С.Ворошилина, 2011). Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 80%, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. менее 10⁴ геномных эквивалентов (ГЭ)/мл расценивали как абсолютный нормоценоз, а при содержании *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. более 10⁴ ГЭ/мл – как условный нормоценоз. Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры составляла 20–80% всей микрофлоры, расценивали как умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз, а при снижении ее содержания менее 20% – как выраженный дисбиоз. При этих состояниях доля условно-патогенной микрофлоры (факультативных или облигатных анаэробов) составляла 20% и более [19]. Выявление ВПЧ

проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов и оборудования ООО «НПО ДНК-Технология».

После обследования пациенток основной группы (группа 1) разделили на 2 подгруппы. В подгруппе 1А (n=40) проводилась персонализированная коррекция микробиоценоза влагалища: при выявлении анаэробного дисбиоза назначался Нео-Пенотран по 1 суппозиторию 1 раз в день 7 дней, при наличии клинических проявлений – Нео-Пенотран Форте Л по 1 суппозиторию 1 раз в день 7 дней, при выявлении *A. vaginae* – комбинированный препарат (нифурател + нистатин) по 1 суппозиторию 2 раза в день 7 дней, аэробном дисбиозе – комбинированный препарат (тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день 7 дней. Для восстановления pH среды – препарат молочной кислоты 2 раза в день в течение 6 дней. В подгруппе 1Б (n=40) назначалась традиционная терапия: при выявлении бактериального вагиноза – метронидазол интравагинально по 1 свече 2 раза в день 7 дней; вагинита – комбинированный препарат (тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолон) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день 7 дней. Контрольную группу составили 40 женщин с визуально не измененной шейкой матки и отсутствием ВПЧ по данным ПЦР-РВ, обратившихся в женскую консультацию для профилактического обследования. Критериями эффективности были показатели микробиоценоза влагалища по данным ПЦР-РВ, сопоставимые с данными группы контроля.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 20.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки – 25 и 75-й квартили, так как исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения. Достоверность различий проверяли с помощью двусторон-

него критерия Фишера (при сравнении данных по частоте выявления) и критерия Манна–Уитни (для сравнения средних значений) при уровне значимости (α) 0,05.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациентки основных и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, паритету. Средний возраст всех обследованных женщин составил $32 \pm 3,2$ года.

При анализе структуры микробиоценоза влагалища у пациенток группы 1 (HSIL) нормоценоз выявили только у каждой четвертой женщины. У большинства женщин с HSIL состояние вагинальной микробиоты соответствовало критериям дисбиоза, в основном выраженного, что может свидетельствовать в пользу теории о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в прогрессировании диспластического процесса в шейке матки [7, 14] (табл. 1).

При этом в структуре выраженных дисбиозов у пациенток основной группы преобладал анаэробный дисбиоз – в 60 (75,0%) случаев, аэробный дисбиоз выявляли значительно реже – у 12 (15,0%) женщин. Пациентки 1-й группы в 9 (11,25%) случаях демонстрировали смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз. При этом имелась сильная положительная корреляционная связь между анаэробным дисбиозом и CIN II–III (табл. 2), что согласуется с результатами отечественных и зарубежных исследователей [7].

В группе клинически здоровых женщин (группа 2) в абсолютном большинстве состоянии вагинальной микробиоты по данным ПЦР-РВ соответствовало критериям нормоценоза. При этом условный нормоценоз был обусловлен присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. в количестве более 10^4 ГЭ/мл. Дисбиоз (умеренный и выраженный) по данным ПЦР-РВ был определен только у 2 женщин.

Динамика жалоб после проведения коррекции микробиоценоза влагалища продемонстрировала снижение частоты предъявляемых жалоб в обеих группах. Однако у пациенток группы 1А наблюдалось снижение до незначимых значений условно-патогенной микрофлоры, включая *A. vaginae* (см. табл. 2).

В отличие от них у каждой четвертой пациентки группы 1Б, получающей стандартную терапию, отмечалась неэффективность терапии, проявляющаяся прежним характером патологических выделений из половых путей, неприятным запахом и по-прежнему измененным характером цервикаловгинальной жидкости, молекулярно-биологическое исследование подтвердило у половины этих пациенток наличие *A. vaginae* в клинически значимом количестве, у другой половины женщин выявлен аэробной дисбиоз (см. табл. 2).

Необходимо отметить снижение показателя *Candida* spp. до клинически незначимых цифр у пациенток группы 1А. При этом в группе 1Б значения *Candida* spp. не изменились.

Изучение клинической эффективности III этапа продемонстрировало восстановление лактобациллярной микрофлоры у пациенток группы 1А в 90,0% случаев, в то время как в группе 1Б – лишь в 22,5% случаев, что свидетельствует о благоприятном эффекте молочной кислоты на восстановление физиологической среды в репродуктивном тракте женщин.

После проведения деструкции через 30 и 40 дней проводилась расширенная кольпоскопия с целью оценки эффективности проведенного лечения. У пациенток группы 1А оригинальный сквамозный эпителий наблюдался у 62,5% через 30 дней, у 37,5% – через 40 дней. Осложнения в виде длительного заживления наблюдались у 1 (2,5%) пациентки 1А-группы. При динамическом обследовании пациенток группы 1Б оригинальный сквамозный эпителий наблюдался у 18 (45%) женщин через 30 дней ($p1-2=0,021$), у 5 (12,5%) – через 40 дней ($p1-2=0,004$). У 5 (12,5%) пациенток группы 1Б повторно обнаружена картина CIN II через 60 дней, что явилось показанием для повторной деструкции. У 7 (17,5%) пациенток отмечались осложнения в виде длительного заживления с нарушением биоценоза влагалища и шейки матки; у 2 (5%) – неполного заживления раны с образованием участков атрофии эпителия. Рецидивирование дисбиотических нарушений во влагалище возникло у 9 (22,5%) пациенток на этапе реабилитации.

Таким образом, показатель относительного снижения риска осложнений при использовании способа комплексного лечения составил 0,9. Способ персонализированного подхода к коррекции микробиоценоза влагалища перед деструкцией HSIL приводит к снижению осложнений воспалительного характера после деструкции в 4 раза, снижению рецидивирования дисбиотических нарушений во влагалище – в 9 раз.

Выводы

ВПЧ-ассоциированные цервикальные неоплазии сопровождаются развитием выраженных дисбиотических процессов во влагалище с преимущественным участием облигатных анаэробов, среди которых наибольшее значение имеют *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Megasphaera* spp. и *Eubacterium* spp.

Применяемый авторами персонализированный подход к коррекции дисбиотических нарушений способствовал снижению частоты рецидивирования дисбиотических нарушений влагалища в 9 раз, а осложнений воспалительного характера после деструкции – в 4 раза, позволяет рекомендовать данный алгоритм для коррекции микробиоценоза влагалища при подготовке к деструкции у пациенток с HSIL.

Появившийся в арсенале практикующих врачей новый комбинированный препарат Гайномакс, состав которого представлен комбинацией тинидазола (антибактериальный компонент, активный в отношении анаэробов и простейших) и тиоконазола (антигрибковый компонент), позволяющий благодаря своим уникальным свойствам достигать клинического и микробиологического эффекта как через неделю (при интравагинальном применении 1 раз в день), так и через 3 дня (при интравагинальном применении 2 раза в день) и способствующий снижению рецидивирования процесса (по данным зарубежных авторов, в несколько раз [23]), найдет свое достойное применение в акушерско-гинекологической практике для коррекции смешанных дисбиотических процессов во влагалище, а также при необходимости ускорения терапии до 3 дней.

Литература/References

1. Бакшеев С.Н. и др. Распространенность ВПЧ в мире и в России. *Status Praesens*. 2012; 5 (11): 74. / Baksheev S.N. i dr. Rasprostranennost' VPCh v mire i v Rossii. *Status Praesens*. 2012; 5 (11): 74. [in Russian]
2. Каткбанова О.В. Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики. *Врач*. 2009; 3: 23–6. / Katkbanova O.V. Rol' VPCh v geneze neoplasticheskikh protsessov sheiki matki. *Optimizatsiia lechebnoi taktiki. Vrach*. 2009; 3: 23–6. [in Russian]
3. Atasbili J, Poole C, Ndumbe PM et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Rogovskaia S.I. *Papillomavirusnaia infektsiia u zhenshchin i patologii sheiki matki*. 2-е изд. М.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
5. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18–23. / Akseľ E.M. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniĭ zhenskoi polovoi sfery. Onkoginekologĭia*. 2012; 1: 18–23. [in Russian]
6. Ery Gillet et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 12:87–95.
7. Peters N, van Leeuwen AM, Pieters WJ et al. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskaryotic smears. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 296–302.
8. Clarke MA. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis* 2012; p. 1286–92.
9. Nam KH, Kim YT, Kim SR et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 39–43.
10. Boyle DC, Barton SE, Utbayakumar S et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 159–63.
11. Klomp JM, Boon ME, van Haafden M et al. Cytologically diagnosed *Gardnerella vaginalis* infection and cervical (pre)neoplasia as esta-

- blished in population-based cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 480–5.
12. Nam KH, Kim SR et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 39–43.
 13. Приленская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Prilepskaia V.N. Patologiya sbeiki matki i genital'nye infektsii. M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
 14. European (IUSTI/WHO) Guidelin on the Management of Vaginal Discharge, 2011. <http://www.iusti.org/>
 15. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 3: 88–92. / Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I. Bakterial'nyi vaginoz, assotsirovannyi s *Atopobium vaginae*: sovremennye printsipy diagnostiki i terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 3: 88–92. [in Russian]
 16. Camargo MJ. Post-treatment disease after electrosurgery in the cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy*. 2014; p. 46–7.
 17. Минкина Г.Н. Диагностика остаточных/рецидивных предраковых заболеваний шейки матки после электроэксцизии. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8 (5): 23–7. / Minkina G.N. Diagnostika ostatocnykh/retsidiivnykh predrakovykh zabolevanii sbeiki matki posle elektroeksizii. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009; 8 (5): 23–7. [in Russian]
 18. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. Коррекция неспецифических вульвовагинитов у пациенток с хроническими цервицитами. *Гинекология*. 2011; 13 (5). / Kononova I.N., Oboskalova T.A. Korrektsiia nespetsificheskikh vul'vovaginitov u patsientok s kbronicheskimi tservitsitami. *Ginekologiya*. 2011; 13 (5). [in Russian]
 19. Ворошилина Е.С. Совершенствование методических подходов к оценке микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. Уральская государственная медицинская академия. Челябинск, 2012. / Vorosbilina E.S. Sovershenstvovanie metodicheskikh podkhodov k otsenke mikrobiotsenoza vlagalishcha u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Dis. ... d-ra med. nauk. Ural'skaia gosudarstvennaia meditsinskaia akademiia. Cheliabinsk, 2012. [in Russian]
 20. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013; 3: 102–6. / Kira E.F., Dushkina E.A., Badikova N.S. Biologicheskaya rol' kislotnosti vlagalishcha. Mekhanizmy stabil'nosti i metody korrektsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3: 102–6. [in Russian]
 21. Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12: 12–8. / Budanov P.V. Effektivnoe vosstanovlenie kolonizatsionnoi rezistentnosti vlagalishcha: preimushchestva i ogranicheniya vaginal'nykh lekarstvennykh form. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12: 12–8. [in Russian]
 22. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. Коррекция анаэробных дисбиозов влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 91–4. / Kononova I.N., Oboskalova T.A. Korrektsiia anaerobnykh disbiozov vlagalishcha u patsientok s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 91–4. [in Russian]
 23. Cagayan S, Bravo SL, Fallarme A. Randomized, single-blind, one centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3 day versus 7 day treatment of Gynomax in vaginitis treatment. *Controversies in obstetrics, gynecology and infertility*, 2009. China, Nov 12–15.
 24. Mitra A et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy*. 2014; 123–4.

Сведения об авторах

Кононова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ. E-mail: irkon@e1.ru

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru