

Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе

И.Н. Кононова^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, Е.Н. Карева^{1,2}, О.Е. Семиошина^{1,3}, Н.А. Шмакова⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³«Мединцентр» – филиал ФГУП «Главное производственно-коммерческое управление по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации», Москва, Россия;

⁴Медицинский центр «Ангио Лайн», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Биологический патоморфоз лидирующих возбудителей вагинальной микробиотической системы с возникновением вульвовагинитов при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN) является фундаментальной предпосылкой для оптимизации комплексного лечения данного заболевания.

Цель. Оптимизация лечения вульвовагинитов на основе изучения патоморфоза их возбудителей у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I степени.

Материалы и методы. Проведено двухэтапное обследование 211 пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I с 2013 по 2020 г. Для изучения патоморфоза заболевания пациентки разделены на 2 группы: 1-я обследована в 2013–2016 гг., 2-я – в 2017–2020 гг. Изучение микробиоценоза проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием реагентов Фемофлор-16. На II этапе проведено исследование клинической эффективности лечения вульвовагинита комплексным препаратом нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в сравнении с комплексным препаратом, содержащим метронидазол 500 мг и миконазол.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I за 8 последних лет прослеживается патоморфоз лидирующих возбудителей. В частности, на смену доминирования еще недавно анаэробного дисбиоза с наибольшей бактериальной репликацией *Gardnerella vaginalis* в ассоциации с *Clostridium*, *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium* приходит смешанный характер микрофлоры, проявляющийся вульвагинитами с доминированием *Atopobium vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* и присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae* spp. и *Escherichia coli*. Применение комплексного препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) продемонстрировало более высокую (в 4 раза) клиническую эффективность, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз в сравнении с комплексным препаратом, содержащим метронидазол при лечении вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

Выводы. 1. Структура цервикагинальной микробиоты при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях I степени характеризуется дисбиотическими нарушениями в 68,3% случаев. В течение последних 8 лет наблюдался патоморфоз микробиотического статуса с доминирующего анаэробного (в 74,2% случаев, $\chi^2=9,39$ при $p=0,001$) на доминирующий смешанный (в 60,8% случаев, $\chi^2=8,54$ при $p=0,001$) с присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae* spp. и *E. coli* у 60,8% пациенток ($\chi^2=9,59$ при $p=0,001$), что свидетельствовало о смене доминирующих возбудителей вульвовагинитов при CIN I. 2. Сравнительный анализ клинической эффективности комплексных препаратов продемонстрировал повышение клинической эффективности при использовании препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в 4 раза, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз по сравнению со стандартной терапией с применением комплексного препарата с метронидазолом, что позволяет рекомендовать включение препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в терапию вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

Ключевые слова: вульвовагиниты, вирус папилломы человека, патоморфоз, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, нифурател, метронидазол

Для цитирования: Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Семиошина О.Е., Шмакова Н.А. Вульвовагиниты и их коррекция у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в свете учения о патоморфозе. Гинекология. 2021; 23 (2): 177–183. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200844

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кононова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц., каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elenakareva@mail.ru

Семиошина Ольга Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», «Мединцентр» – филиал ФГУП «ГлавУпДК при МИД России». E-mail: semiolya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2938-3212

Шмакова Надежда Александровна – врач акушер-гинеколог первой категории, МЦ «Ангио Лайн». E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

✉ Irina N. Kononova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Yuliya E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Elena N. Kareva – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elenakareva@mail.ru

Olga E. Semioshina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Medincentre branch of the GlavUpDK under the MFA of Russia. E-mail: semiolya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2938-3212

Nadezhda A. Shmakova – obstetrician-gynecologist, Medical Center “Angio Line”. E-mail: naschmakova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4797-3876

Vulvovaginitis and their correction in patients with cervical HPV-associated diseases in the light of the doctrine of pathomorphosis

Irina N. Kononova^{✉1}, Yuliya E. Dobrokhotova¹, Elena N. Kareva^{1,2}, Olga E. Semioshina^{1,3}, Nadezhda A. Shmakova⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Medicentre branch of the GlavUpDK under the MFA of Russia, Moscow, Russia;

⁴Medical Center "Angio Line", Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Biological pathomorphosis of the leading pathogens of the vaginal microecological system with the occurrence of vulvovaginitis in human papillomavirus (HPV)-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a fundamental prerequisite for optimizing the complex treatment of this disease.

Aim. Optimization of treatment of vulvovaginitis based on the study of the pathomorphosis of their pathogens in patients with HPV-associated CIN.

Materials and methods. A two-stage examination of 211 patients with HPV-associated CIN I was carried out from 2013 to 2020. To study the pathomorphosis of the disease, the patients were divided into 2 groups, the 1st group was examined in 2013–2016, the 2nd – in 2017–2020. The study of microbiocenosis was carried out by RT-PCR using Femoflor-16 reagents. At the second stage, a study of the clinical efficacy of treatment of vulvovaginitis with the complex drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU (Macmiror Complex) in comparison with metronidazole 500 mg.

Results and discussion. It was revealed that patients with HPV-associated CIN I over the last 8 years have a pathomorphosis of pathogens. In particular, the change in the dominance of anaerobic dysbiosis with the highest bacterial replication of *Gardnerella vaginalis* in association with *Clostridium*, *Megasphaera* spp. and *Fusobacterium* on the mixed nature of microflora, manifested in the form of vulvovaginitis with the dominance of *Atopobium vaginae* in association with *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* and the addition of the intestinal group *Enterobacteriaceae* spp. and *Escherichia coli*. The use of the complex drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU (Macmiror Complex) demonstrated a higher (4 times) clinical efficacy, a 12-fold decrease in the recurrence of the inflammatory process compared with metronidazole in the treatment of vulvovaginitis in patients with CIN I.

Conclusions. 1. The structure of the cervico-vaginal microbiota in HPV-associated CIN I degree is characterized by dysbiotic disorders in 68.3% of cases. During the last 8 years, there was a pathomorphosis of the microecological status from the dominant anaerobic (in 74.2% of cases, $\chi^2=9.39$ at $p=0.001$) to the dominant mixed (in 60.8% of cases, $\chi^2=8.54$ at $p=0.001$) with the addition of the intestinal group *Enterobacteriaceae* spp. and *E. coli* in 60.8% of patients ($\chi^2=9.59$ at $p=0.001$), which indicated a change in the dominant causative agents of vulvovaginitis in CIN I. 2. Comparative analysis of the clinical efficacy of complex drugs has demonstrated an increase in clinical efficacy when using the drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU by 4 times, a decrease in the recurrence of the inflammatory process by 12 times, compared with standard therapy with metronidazole, which allows us to recommend inclusion of the drug nifuratel 500 mg + nystatin 200 thousand IU in the therapy of vulvovaginitis in patients with CIN I.

Keywords: vulvovaginitis, human papillomavirus, pathomorphosis, cervical intraepithelial neoplasia, nifuratel, metronidazole

For citation: Kononova IN, Dobrokhotova YuE, Kareva EN, Semioshina OE, Shmakova NA. Vulvovaginitis and their correction in patients with cervical HPV-associated diseases in the light of the doctrine of pathomorphosis. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 177–183. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200844

Актуальность

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных в мире, составляя в среднем 55,2–70,3% среди пациенток репродуктивного возраста [1], способствуя в ряде случаев возникновению цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) [2]. В структуре гинекологических болезней цервикальные ВПЧ-ассоциированные заболевания составляют в среднем 18,2–25,3%, занимая 2-е место среди патологии шейки матки [3, 4]. Реальность возникновения на этом фоне рака шейки матки, рост заболеваемости которым за последние 15 лет возрос на 1/3, с поражением в основном женщин молодого репродуктивного возраста, на фоне демографических проблем актуализировали более глубокое изучение предикторов ВПЧ-ассоциированной неоплазии [5, 6].

В настоящее время считается общепризнанным, что микроокружение неопластического процесса, состояние микробиоты создает условия для активации ВПЧ с возникновением опухолевых и предопухолевых заболеваний цервикального эпителия [7, 8]. Многочисленными метаанализами как в России, так и за рубежом установлена корреляция анаэробных ассоциантов вагинального микроэкологического статуса с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [9, 10]. Наибольшая величина бактериальной репликации выявлялась у *Gardnerella vaginalis* [11, 12]. Именно данный представитель анаэробной флоры долгое время считался неординарным причинно-следственным феноменом патогенного потенциала бактериального вагиноза при ВПЧ-ассоциированных

CIN [11]. При этом смешанные вульвовагиниты возникали у пациенток с изучаемой патологией лишь в 25,6–32,7% с доминированием в большинстве случаев *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. [13]. Однако в последние годы условия для существования и размножения вагинальной микробиоты у пациенток с цервикальными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями претерпели существенные изменения [14]. В основном это связано с двумя причинами – биологической (эволюция резистентности) и социальной (злоупотребление антибиотиками и селекция резистентной флоры) [15].

Изменившиеся условия способствовали патоморфозу вульвовагинитов с изменением лидирующих возбудителей [16]. Учение о патоморфозе заболеваний впервые опубликовано Я.Л. Рапопортом в 1962 г., с дальнейшей модификацией данного научного труда рядом отечественных исследователей [17, 18]. Биологический патоморфоз лидирующих возбудителей вагинальной микроэкологической системы с возникновением вульвовагинитов при ВПЧ-ассоциированных CIN является фундаментальной предпосылкой для оптимизации комплексного лечения данного заболевания и последующей профилактики опухолевой трансформации цервикального эпителия [19, 20]. Проблема оптимизации лечебных технологий ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки путем терапии и последующей превенции микроокружения цервикальной неоплазии актуализировала необходимость поиска иного препарата в эпоху глобальной резистентности возбудителей к традиционной терапии комплексным препаратом с метронидазолом [21].

В настоящем исследовании предпочтением в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии при цервикальных ВПЧ-ассоциированных заболеваниях явился комплексный препарат, в состав которого входит нифурател (CAS 4936-47-4) 500 мг и нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс), с доказанной клинической эффективностью, широким спектром антимикробной активности, релевантными терапевтическими схемами, локальным воздействием при вагинальном инфекционном процессе, вызванном бактериями, грибами или простейшими [22].

Цель исследования – оптимизация лечения вульвовагинитов на основе изучения патоморфоза их возбудителей у пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN I.

Материалы и методы

Проведено двухэтапное проспективное аналитическое обсервационное обследование сплошным методом 211 пациенток с гистологически подтвержденными ВПЧ-ассоциированными CIN I в ООО «Ангио Лайн» (Екатеринбург) с 2013 по 2020 г. Всем пациенткам выполнен необходимый диагностический стандарт: осмотр в зеркалах и бимануально, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, полимеразная цепная реакция (ПЦР) 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 осуществляли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и использованием реагентов Фемолор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология») в детектирующем амплификаторе ДТ-96 согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология»). Оценку микробиоценоза влагалища выполняли согласно технологии по применению теста Фемофлор: нормоценоз – вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, а количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. менее 10^4 ГЭ/мл – абсолютный нормоценоз (АН), при содержании *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. более 10^4 ГЭ/мл – условный нормоценоз (УН). Вариант микробиоценоза, при котором доля нормофлоры составляла 20–80% всей микрофлоры, расценивали как умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз, а при снижении ее содержания ниже 20% в – как выраженный дисбиоз. При этих состояниях доля условно-патогенной микрофлоры (факультативных или облигатных анаэробов) составляла 20% и более [23]. Выявление ВПЧ проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов и оборудования ООО «НПО ДНК-Технология». Исследование цервикаговагинальной микробиоты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам и бактериофагам проводилось бактериологическим методом в лаборатории ООО «Ангио Лайн».

Критерии включения в основные группы: гистологически подтвержденный диагноз ВПЧ-ассоциированной CIN I, возраст от 18 до 45 лет, информированное согласие.

Критерии исключения из основных групп: возраст женщин менее 18 и более 45 лет, беременность, лактация, наличие тяжелой экстрагенитальной и гинекологической патологии, отказ от информированного согласия.

Ретроспективно для проведения сравнительной характеристики и патоморфоза состава вагинальной микробиоты при CIN I в различные временные промежутки все пациентки разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 105 пациенток, обследование и лечение которых проводилось в 2013–2016 гг., 2-ю составили 106 пациенток с CIN I, выявленной, обследованной и пролеченной в 2017–2020 гг. Группу контроля (3-ю) составили 30 пациенток с визуально неизменной шейкой матки, обследованной в 2020 г.

После обследования пациентки 2-й группы с наличием вульвовагинита (n=60) разделены на 2 подгруппы. В 2А подгруппе (n=30) назначена коррекция микробиоценоза влагалища комплексным препаратом нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки 8 дней. Во 2Б подгруппе (n=30) для коррекции вульвовагинита назначалась терапия комплексным препаратом с метронидазолом 500 мг + миконазол 100 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 7 дней согласно стандартам терапии [24, 25]. Критериями эффективности были показатели микробиоценоза влагалища по данным ПЦР-РВ, бактериологического исследования, сопоставимые с данными группы контроля.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков 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 двустороннего критерия Фишера (при сравнении данных по частоте выявления) и критерия Манна–Уитни (для сравнения средних значений) при уровне значимости (α) 0,05, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Учитывали корреляционные отношения признаков, соответствующие только средней ($0,7 \geq r \geq 0,5$) и высокой ($r \geq 0,7$) степеням связи при уровне достоверности $p \leq 0,05$ –0,00.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациентки основных групп были сопоставимы по возрасту, паритету. Средний возраст всех обследованных женщин составил $27 \pm 3,2$ года.

При молекулярно-биологическом анализе в группе контроля в абсолютном большинстве состояния вагинальной микробиоты, по данным ПЦР-РВ, соответствовало критериям нормоценоза. УН, выявленный у 10 женщин, обусловлен присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. в количестве более 10^4 ГЭ/мл. Дисбиоз (умеренный) по данным ПЦР-РВ определен у 2 женщин, представлен *Mycoplasma hominis* в количестве более 10^4 ГЭ/мл.

При анализе структуры микробиоценоза влагалища у пациенток основных групп нормоценоз выявили лишь у каждой 4-й женщины, что может свидетельствовать о значимости нарушений микробиоценоза влагалища в возникновении диспластических поражений шейки матки на начальном этапе и совпадает с результатами ряда исследователей [26]. Структура цервикаговагинальной микробиоты характеризовалась дисбиотическими нарушениями у значительного большинства пациенток, 144 (68,3%), показатели значимо отличались от аналогичных данных группы контроля ($\chi^2 = 5,47$ при $p = 0,003$), но с незначительными различиями между 1 и 2-й группами ($\chi^2 = 1,35$ при $p = 0,822$), что свидетельствовало

Таблица 1. Количественный состав (lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища у женщин с ВПЧ-ассоциированными CIN I
Table 1. Quantitative composition (lg GE/ml) of vaginal microbiocenosis in women with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I

Показатель	Количество микроорганизмов		Достоверность различий <i>p</i>
	медиана (25–75-й процентиль), ГЭ		
	1-я группа	2-я группа	
	n=70	n=74	
Общая бактериальная масса	8,0 (7,2–8,4)	8,1 (7,4–8,2)	0,969
<i>Нормофлора</i>			
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,4 (4,8–6,8)	5,8 (5,1–6,1)	0,756
<i>Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы</i>			
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	3,1 (2,6–3,4)	6,1 (2,6–3,3)	0,001
<i>Streptococcus</i> spp.	2,9 (1,6–3,6)	2,6 (1,9–3,7)	0,894
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,2 (1,9–3,5)	3,0 (2,3–3,6)	0,867
<i>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</i>			
<i>G. vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas</i> spp.	7,1 (3,5–6,1)	7,8 (3,2–6,0)	0,002
<i>Eubacterium</i> spp.	4,7 (3,6–5,7)	4,0 (3,2–5,7)	0,08
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i>	5,1 (3,1–5,3)	2,0 (1,4–2,9)	0,007
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	5,2 (2,6–5,7)	3,1 (2,3–4,8)	0,004
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	6,3 (2,2–6,4)	5,7 (4,2–6,2)	0,086
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	3,8 (2,8–4,1)	3,1 (2,5–3,9)	0,074
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,5 (2,3–4,4)	3,7 (2,3–4,0)	0,059
<i>A. vaginae</i>	6,1 (2,6–6,1)	7,5 (5,0–7,8)	0,004
<i>Микоплазмы</i>			
<i>M. hominis</i>	2,2 (1,8–2,8)	2,1 (1,9–2,6)	0,999
<i>M. genitalium</i>	0 (0–0)	0 (0–0)	0,999
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	3,9 (0,0–4,2)	7,4 (5,2–7,5)	0,001
<i>Дрожжеподобные грибы</i>			
<i>Candida</i> spp.	2,6 (2,4–3,3)	2,6 (2,3–5,4)	0,794

Примечание: *p* – достоверность различий между 1 и 2-й группами.
 Note: *p* – significance of differences between groups 1 and 2.

о сохранении доминирования дисбиоза в микроокружении ВПЧ-ассоциированных CIN I независимо от течения времени. Объяснялось это тем, что микроорганизмы вызывали секрецию цитокинов и других медиаторов, используя адгезивные контакты, инвазируя эпителиальные клетки или атакуя их субъединичными продуктами [27, 28], и инициировали воспалительную реакцию с возможным развитием в последующем дисплазии цервикального эпителия.

При анализе жалоб пациенток основных групп выявлены межгрупповые различия. В частности, пациентки 2-й группы значительно более часто жаловались на зуд, жжение, дискомфорт во влагалище, дизурические расстройства ($\chi^2=6,54$ при $p=0,002$), что, вероятнее всего, обусловлено изменением состава доминирующих возбудителей.

В структуре умеренных и выраженных дисбиозов у пациенток 1-й группы ($n=70$) преобладал достоверно чаще анаэробный дисбиоз – в 52 (74,2%) случаях, аэробный дисбиоз выявляли значительно реже – у 10 (14,2%), ($\chi^2=8,72$ при $p=0,001$) женщин, и лишь в 8 (11,4%), [$\chi^2=9,39$ при $p=0,001$] случаях демонстрирован смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз. При этом имела сильная положительная корреляционная связь между анаэробным дисбиозом и CIN I ($r=+0,84$), что согласуется с результатами ряда исследователей [29]. У пациенток 2-й группы с дисбиотическими нарушениями ($n=74$) значительно чаще выявлялся смешанный аэробно-анаэробный дисбиоз – в 45 (60,8%) случаях, что значительно отличалось

от аналогичного показателя 1-й группы ($\chi^2=8,54$ при $p=0,001$), коррелирующего с проявлениями вульвовагинита ($r=+0,983$). Анаэробный дисбиоз встречался значительно реже, у 20 (27,0%), ($\chi^2=7,39$ при $p=0,001$) пациенток, аэробный – в 9 (12,2%) [$\chi^2=1,24$ при $p=0,894$] случаях, с незначительными различиями от аналогичного показателя 1-й группы.

Наибольшая величина бактериальной репликации у пациенток 1-й группы выявлялась у *G. vaginalis* в ассоциации с *Clostridium*, *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium*. Анализ структурных компонентов микробиоты 2-й группы выявил доминирование *Atopobium vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Enterobacteriaceae* spp. со значительным уменьшением количества *Megasphaera* spp. и *Fusobacterium* (табл. 1).

Анализ бактериологического исследования продемонстрировал значительные межгрупповые различия по росту *Escherichia coli*. У пациенток 1-й группы данный возбудитель выявлен в 23 (32,86%) случаях, тогда как во 2-й группе – у 45 (60,81%) пациенток, ($\chi^2=9,59$ при $p=0,001$), что свидетельствовало о смене парадигмы микробиологического статуса при CIN и патоморфозе инфекционного заболевания влагалища за последние 8 лет на фоне, возможно, биологических (эволюция резистентности) и социальных (злоупотребление антибиотиками и селекция резистентной флоры) факторов.

Выявленные существенные межгрупповые различия по количественному составу вагинальной микробиоты дик-

Таблица 2. Структура микробиоценоза влагалища у пациенток с CIN I до и после лечения

Table 2. Structure of vaginal microbiocenosis in patients with CIN I before and after treatment

Виды биоценоза	Группа 2 до лечения (n=60) абс./%	Группа 2 после лечения		Группа 3 контроля (n=30) абс./%	Достоверность различий p
		2А (n=30)	2Б (n=30)		
		абс./%	абс./%		
АН	–	22/73,3	13/43,3	28/70,0	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,025$ $p_{2A-2B}=0,002$ $p_{2A-3}=0,893$ $p_{2B-3}=0,082$
УН	–	8/26,6	12/40,0	10/25,0	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,017$ $p_{2A-2B}=0,001$ $p_{2A-3}=0,992$ $p_{2B-3}=0,683$
Умеренный дисбиоз	16/26,7	–	4/13,3	1/2,5	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,001$ $p_{2A-2B}=0,045$ $p_{2A-3}=0,003$ $p_{2B-3}=0,007$
Выраженный дисбиоз	44/73,3	–	1/3,3	1/2,5	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,001$ $p_{2A-2B}=0,085$ $p_{2A-3}=0,003$ $p_{2B-3}=0,005$

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: p_{2-2A} – достоверность различий между группами 2 и 2А; p_{2-2B} – достоверность различий между группами 2 и 2Б; p_{2A-2B} – достоверность различий между группами 2А и 2Б; p_{2A-3} – достоверность различий между группами 2А и 3 (контроля); p_{2B-3} – достоверность различий между группами 2Б и 3 (контроля).
Note. Here and below in table. 3: p_{2-2A} – significance of differences between groups 2 and 2A; p_{2-2B} – significance of differences between groups 2 and 2B; p_{2A-2B} – significance of differences between groups 2A and 2B; p_{2A-3} – significance of differences between groups 2A and 3 (control); p_{2B-3} – significance of differences between groups 2B and 3 (control).

товали необходимость изменения стратегии менеджмента при назначении лечения. Учитывая измененный спектр возбудителей в сторону смешанного с доминированием анаэробной флоры, в частности *A. vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, представителями кишечной флоры *Enterobacteriaceae* spp., *E. coli* наиболее эффективным по характеристикам оказался комплексный препарат с нифурателом. В рамках данного исследования проведен сравнительный анализ клинической эффективности комплексного препарата с нифурателом и комплексного препарата с метронидазолом для лечения вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

Динамика жалоб после проведения лечения продемонстрировала снижение частоты предъявляемых жалоб в обеих группах. У пациенток 2А группы наблюдалось снижение условно-патогенной микрофлоры до клинически незначимых значений. В отличие от них каждая 4-я пациентка 2Б группы после стандартной терапии продемонстрировала неэффективность терапии, проявляющуюся прежним характером патологических выделений из половых путей, неприятным запахом и по-прежнему измененным характером цервикального жидкости. Сравнительная характеристика структуры вагинального микробиоценоза у пациенток с CIN I до и после лечения, а также в сравнении с группой контроля представлена в табл. 2.

Выявлено, что структура микробиоценоза значительно изменилась в обеих группах после лечения, что подтверждалось значительными отличиями при сравнении групп 2А и 2Б со 2-й группой (до лечения). Однако при сравнении групп 2А и 2Б между собой выявлены значительные отличия, сви-

Таблица 3. Динамика количественного состава микробиоценоза влагалища у женщин с CIN I до и после терапии

Table 3. Dynamics of the quantitative composition of vaginal microbiocenosis in women with CIN I before and after treatment

Показатели, lg ГЭ/мл	Группа 2 до лечения (n=60) М (25÷75)	После лечения		Достоверность различий p
		группа 2А (n=30)	группа 2Б (n=30)	
		М (25÷75)	М (25÷75)	
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,8 (5,1÷6,1)	6,8 (5,4÷7,5)	5,2 (5,5÷7,1)	$p_{2-2A}=0,003$ $p_{2-2B}=0,053$ $p_{2A-2B}=0,002$
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	6,1 (2,6÷3,3)	2,9 (2,4÷3,4)	4,0 (2,5÷3,5)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,004$ $p_{2A-2B}=0,005$
<i>Streptococcus</i> spp.	2,6 (1,9÷3,7)	2,1 (1,5÷2,7)	2,3 (1,7÷2,9)	$p_{2-2A}=0,633$ $p_{2-2B}=0,954$ $p_{2A-2B}=0,853$
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,0 (2,3÷3,6)	2,9 (2,5÷3,3)	3,2 (2,5÷3,7)	$p_{2-2A}=0,807$ $p_{2-2B}=0,822$ $p_{2A-2B}=0,774$
<i>G. vaginalis</i>	7,8 (3,2÷6,0)	3,6 (2,8÷4,2)	3,6 (2,8÷4,2)	$p_{2-2A}=0,002$ $p_{2-2B}=0,002$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Eubacterium</i> spp.	4,0 (3,2÷5,7)	3,7 (2,9÷4,5)	3,8 (4,5÷5,9)	$p_{2-2A}=0,883$ $p_{2-2B}=0,884$ $p_{2A-2B}=0,885$
<i>Fusobacterium</i>	2,0 (1,4÷2,9)	2,0 (1,5÷2,5)	2,0 (1,8÷3,4)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Megasphaera</i> spp.	3,1 (2,3÷4,8)	3,1 (2,5÷3,7)	3,1 (2,8÷4,2)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Clostridium</i> spp.	5,7 (2,2÷6,2)	2,7 (1,9÷3,5)	3,9 (2,5÷3,3)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,003$ $p_{2A-2B}=0,007$
<i>Mobiluncus</i> spp.	3,1 (2,5÷3,9)	3,0 (2,5÷3,7)	3,1 (2,7÷3,9)	$p_{2-2A}=0,882$ $p_{2-2B}=0,886$ $p_{2A-2B}=0,883$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3,7 (2,3÷4,0)	2,7 (1,9÷3,5)	3,1 (2,5÷3,7)	$p_{2-2A}=0,008$ $p_{2-2B}=0,074$ $p_{2A-2B}=0,098$
<i>A. vaginae</i>	7,5 (5,0÷7,8)	2,5 (1,9÷3,1)	6,2 (5,6÷6,9)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,354$ $p_{2A-2B}=0,005$
<i>M. hominis</i>	2,1 (1,9÷2,6)	2,0 (1,8÷2,5)	2,0 (1,8÷2,5)	$p_{2-2A}=0,999$ $p_{2-2B}=0,999$ $p_{2A-2B}=0,999$
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	7,4 (5,2÷7,5)	1,3 (0,7÷1,9)	6,2 (1,7÷6,7)	$p_{2-2A}=0,002$ $p_{2-2B}=0,964$ $p_{2A-2B}=0,002$
<i>Candida</i> spp.	4,6 (2,3÷5,4)	2,5 (1,9÷3,1)	3,5 (1,8÷3,4)	$p_{2-2A}=0,001$ $p_{2-2B}=0,081$ $p_{2A-2B}=0,004$

детельствующие о более значимых изменениях в группе 2А в сторону более частого выявления АН и «относительного нормоценоза», сопоставимые с группой контроля.

Молекулярно-биологическое исследование подтвердило у 1/2 пациенток 2Б группы наличие *A. vaginae* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* в клинически значимом количестве (табл. 3).

Необходимо отметить снижение показателя *Candida spp.* до клинически незначимых цифр у пациенток обеих групп. При этом в 2Б группе значения *Candida spp.* изменились незначительно.

Изучение клинической эффективности продемонстрировало восстановление лактобациллярной микрофлоры у пациенток 2А группы в 90,0% случаев, в то время как в 2Б группе – в 52,5% случаев, что свидетельствовало о неблагоприятном эффекте резистентных к терапии возбудителей на восстановление физиологической среды в репродуктивном тракте женщин. Рецидивирование дисбиотических нарушений во влагалище возникло у 9 (12,1%) пациенток 2Б группы в течение 2 мес. У пациенток 2А группы (с применением нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ) рецидивирования вульвовагинита не зарегистрировано в течение 6 мес. После нормализации микробиологического статуса у 16 (53,3%) пациенток, по данным цитологического и кольпоскопического исследования, наблюдался оригинальный сквамозный эпителий, не потребовавший дальнейшего лечения. В группе 2Б оригинальный сквамозный эпителий выявлен у 8 (26,6%) пациенток ($p=0,002$).

Таким образом, применение комплексного препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки 8 дней продемонстрировало более высокую клиническую эффективность в сравнении с препаратом метронидазол при лечении вульвовагинитов у пациенток с CIN I, при этом полное купирование таких симптомов, как зуд и жжение, наступало на 2-й день терапии, но значительное улучшение отмечалось уже в первые часы после вагинального введения.

Выводы

1. Структура цервикагинальной микробиоты при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях I степени характеризуется дисбиотическими нарушениями в 68,3% случаев. В течение последних 8 лет наблюдался патоморфоз микробиологического статуса с доминирующего анаэробного (в 74,2% случаев, $\chi^2=9,39$ при $p=0,001$) на доминирующий смешанный (в 60,8% случаев, $\chi^2=8,54$ при $p=0,001$) с присоединением кишечной группы *Enterobacteriaceae spp.* и *E. coli* у 60,8% пациенток ($\chi^2=9,59$ при $p=0,001$), что свидетельствовало о смене доминирующих возбудителей вульвовагинитов при CIN I.
2. Сравнительный анализ клинической эффективности комплексных препаратов продемонстрировал повышение клинической эффективности при использовании препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в 4 раза, снижение рецидивирования воспалительного процесса в 12 раз по сравнению со стандартной терапией комплексного препарата с метронидазолом, что позволяет рекомендовать включение препарата нифурател 500 мг + нистатин 200 тыс. МЕ (Макмирор Комплекс) в терапию вульвовагинитов у пациенток с CIN I.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Ссылка активна на 06.05.2021 [Vsemirnaia organizatsiia zdравookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Accessed: 06.05.2021 (in Russian)].
2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Gearhart Human Papillomavirus. Lancet Glob Health.* 2016; 4 (9): e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
3. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016.
4. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология.* 2018; 3: 64–9 [Aksel' EM, Vinogradova NN. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov. *Onkoginekologiya.* 2018; 3: 64–9 (in Russian)].
5. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Севостьянова О.Ю., Берзин С.А. Эпидемиологические особенности рака шейки матки у жительниц крупного промышленного города. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 4 (118): 69–72 [Oboskalova TA, Kononova IN, Sevost'yanova OYu, Berzin SA. Epidemiologicheskie osobennosti raka sheiki matki u zhitel'nits krupnogo promyshlennogo goroda. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2014; 4 (118): 69–72 (in Russian)].
6. Кононова И.Н., Башмакова Н.В., Берзин С.А., и др. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и сопряженных с ней онкозаболеваний репродуктивных органов в Свердловской области. *Акушерство и гинекология.* 2020; 51: 74–80 [Kononova IN, Bashmakova NV, Berzin SA, et al. Epidemiologiya papillomavirusoynoi infektsii i sopriazhennykh s nei onkozabolevaniy reproduktivnykh organov v Sverdlovskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 51: 74–80 (in Russian)].
7. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки. *РМЖ.* 2018; 26 (2–1): 19–22 [Dobrokhotova YuE. Imeiut li znachenie bakterial'nye infektsii, peredaiushchiesia polovym putem, v geneze neoplasticheskogo protsesssa sheiki matki. *RMZh.* 2018; 26 (2–1): 19–22 (in Russian)].
8. Cocchio S, Bertoncetto C, Baldovin T, et al. Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 41.
9. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
10. Megan A Clarke. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2012: 1286–92.
11. Mitra A, Yun L, Macintyre D, et al. Assessment of the vaginal microbiome with bacterial DNA pyrosequencing according to CIN grade and severity. Abstracts 15 Wold Congress for Cervical Pathology and Colposcopy 2014; p. 123–4.
12. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Ворошилина Е.С., и др. Коррекция анаэробных дисбиозов влагалища у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Акушерство и гинекология.* 2014; 3: 91–4 [Kononova IN, Oboskalova TA, Voroshilina ES, et al. Korrektsiia anaerobnykh disbiozov vlagalishcha u patsientok s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; 3: 91–4 (in Russian)].
13. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Бебнева Т.Н. Борьба с ВПЧ: многие границы единой задачи. *StatusPraesens.* 2018; с. 12 [Radzinskii VE, Ordiiants IM, Bebneva TN. Bor'ba s VPCh: mnogie granitsy edinoi zadachi. *StatusPraesens.* 2018; p. 12 (in Russian)].
14. 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 MR, Plakhova KI. Bakterial'nyi vaginost, assotsiirovannyi s *Atopobium vaginae*: sovremennye printsipy diagnostiki i terapii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 3: 88–92 (in Russian)].
15. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., и др. Новые антибактериальные средства в эпоху глобальной резистентности. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81 (9): 26–32 [Kareva EN, Serebrova SJu, Lazareva NB, et al. Noveye antibakterial'nye sredstva v epokhu global'noi rezistentnosti. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologiya.* 2018; 81 (9): 26–32 (in Russian)].
16. Гизингер О.А., Кононова И.Н., Летяева О.В. Цервикальные интра-

- эпителиальные неоплазии: комплексная терапия. *Врач*. 2014; 12: 70–3 [Gizinger OA, Kononova IN, Letiaeva OV. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: kompleksnaia terapiia. *Vrach*. 2014; 12: 70–3 (in Russian)].
17. Рапопорт Я.Л. Проблема патоморфоза. *Архив патологии*. 1962; 24 (2): 3–11 [Rapoport IaL. Problema patomorfoza. *Arkhiv patologii*. 1962; 24 (2): 3–11 (in Russian)].
 18. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Учение Я.Л. Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее. *Архив патологии*. 2013; 4: 62–6 [Lushnikov EF, Abrosimov AYu. Uchenie Ia.L. Rapoporta o patomorfoze: proshloe i nastoiashchee. *Arkhiv patologii*. 2013; 4: 62–6 (in Russian)].
 19. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumor Biology*. 2014; 35 (6): 5083–93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z
 20. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 103–97 [Kononova IN, Kareva EN. Lokal'naiia antibakterial'naiia terapiia pri kompleksnom lechenii patsientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsiirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 7: 103–97 (in Russian)].
 21. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., и др. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки. *Лечебное дело*. 2016; 4: 52–6 [Dobrokhotova YuE, Venediktova MG, Sarantsev AN, et al. Kompleksnyi podkhod k lecheniiu virusindutsirovanogo istinnogo predraka sheiki matki. *Lechebnoe delo*. 2016; 4: 52–6 (in Russian)].
 22. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. 2017 [Kononova IN. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii: prognozirovanie, lechenie, reabilitatsiia. Avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. 2017 (in Russian)].
 23. Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С., и др. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем. М., 2013. Режим доступа: <https://www.dna-technology.ru/content/pcr-v-realnom-vremeni-novye-vozmozhnosti-tehnologii-v-reshenii-reproduktivnyh-problem>. Ссылка активна на 06.05.2021 [Baranova EE, Bateneva EI, Galkina IS, et al. PCR in real time: new possibilities of technologies in solving reproductive problems. Moscow, 2013. Available at: <https://www.dna-technology.ru/content/pcr-v-realnom-vremeni-novye-vozmozhnosti-tehnologii-v-reshenii-reproduktivnyh-problem>. Accessed: 06.05.2021 (in Russian)].
 24. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 27–32 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. *Gynecology*. 2018; 20 (5): 27–32 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.27-32
 25. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017 [Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical guidelines (protocols for diagnosis and management of patients). Moscow, 2017 (in Russian)].
 26. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища. *Гинекология*. 2015; 17 (2): 17–20 [Kononova IN, Oboskalova TA. Personalized approach to the correction of vaginal biocenosis. *Gynecology*. 2015; 17 (2): 17–20 (in Russian)].
 27. Handisurya A, Lázár S, Papay P, et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Dermato-Venerologica*. 2016; 96 (4): 494–8. DOI: 10.2340/00015555-2298
 28. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8 (17) 3: 809–11 [Kononova IN, Voroshilina ES. Osobennosti mestnogo immuniteta pri tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziiakh, assotsiirovannykh s papillomavirusnoi infektsiei. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2014; 8 (17) 3: 809–11 (in Russian)].
 29. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018; 20 (3): 5–11 [Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Gynecology*. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU