

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕССИМПТОМНОЙ ФОРМОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Лесопарковая 4, Санкт-Петербург, Россия.

Телефон: +7(911)150-03-03, e-mail: shperling1@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Представить опыт применения крема вагинального с клиндамицином и бупроконазолом при лечении бактериального вагиноза, ассоциированного с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции. **Материал и методы.** В добровольном порядке обследованы 60 женщин в возрасте от 23 до 49 лет (средний возраст - 32 ± 5 лет) с диагнозом «Бактериальный вагиноз. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта, бессимптомная форма». Частота рецидивов бактериального вагиноза составляла 4-6 раз в год. Микроскопическая картина вагинального биотопа соответствовала дисбиозу влагалища. Критерии исключения из исследования: интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы (по итогам цитологического исследования мазка шейки матки на онкоцитологию); сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем (*Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*). Всем пациенткам было назначено лечение по оригинальной пролонгированной схеме: крем вагинальный с клиндамицином и бупроконазолом (Клиндацин Б пролонг) 1 раз в день, в разовой дозе 6 дней ежедневно, далее - 1 раз в неделю в разовой дозе в течение 6 недель. **Результаты.** Применение крема Клиндацин Б пролонг через 3 месяца купировало клинические проявления и дисбиоз влагалища. Через 6 месяцев после начала лечения у 44 пациенток (73,3%) констатирована элиминация вируса папилломы человека з уrogenитального тракта, в остальных случаях – уменьшение вирусной нагрузки. Это объясняется иммуно-опосредованной реакцией организма в условиях нормализации микробиома влагалища, обеспечивающего восстановление барьерной функции и местного иммунитета. **Заключение.** У женщин с бактериальным вагинозом, ассоциированным с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции, применение крема вагинального с клиндамицином и бупроконазолом по пролонгированной схеме без дополнительного использования иммуномодуляторов обеспечивает стойкую ремиссию бактериального вагиноза,

сопровождающейся снижением нагрузки вирусом папилломы человека в тканях уронеитального тракта, отсутствием клинической манифестации папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, папилломавирусная инфекция, Клиндацин Б пролонг, клиндамицин, бупроконазол.

TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS ASSOCIATED WITH AN ASYMPTOMATIC FORM OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Shperling N.V., Shperling I.A.

Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the military medicine of the Russian Federation Defense Ministry», 4, Lesoparkovaya Str., Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation

Телефон: +7(911)150-03-03, e-mail: shperling1@yandex.ru

Abstract

Purpose of research. To present the experience of using vaginal cream with clindamycin and butoconazole in the treatment of bacterial vaginosis associated with an asymptomatic form of papillomavirus infection. Material and methods. 60 women aged 23 to 49 years (average age - 32 ± 5 years) with a diagnosis of Bacterial vaginosis were examined on a voluntary basis. Papillomavirus infection of the urogenital tract, asymptomatic form". The recurrence rate of bacterial vaginosis was 4-6 times a year. The microscopic picture of the vaginal biotope corresponded to vaginal dysbiosis. Criteria for exclusion from the study: intraepithelial lesions and malignant processes (based on the results of cytological examination of a cervical smear for oncocytology); concomitant sexually transmitted infections (Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis). All patients were prescribed treatment according to the original prolonged scheme: vaginal cream with clindamycin and butoconazole (Clindacin B prolong) 1 time a day, in a single dose for 6 days daily, then-1 time a week in a single dose for 6 weeks. Results. The use of Clindacin B prolong cream after 3 months stopped the clinical manifestations and vaginal dysbiosis. 6 months after the start of treatment, 44 patients (73.3%) were found to have eliminated the human papillomavirus from the urogenital tract; in other cases, the viral load decreased. This is due to the immune-mediated reaction of the body in the conditions of normalization of the vaginal microbiome, which ensures the restoration of barrier function and local immunity. Conclusion. In women with bacterial vaginosis, associated with the asymptomatic form of human

papillomavirus infection, use of vaginal cream with clindamycin and prolonged butokonazola for the scheme without additional use of immunomodulators offers long-lasting remission of bacterial vaginosis by a decrease in load of human papillomavirus in tissues uropetala tract, absence of clinical manifestation of human papillomavirus infection.

Key words: bacterial vaginosis, papillomavirus infection, Clindacin B prolong, clindamycin, butoconazole.

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) — клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. Celiobiosus*) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65% [1].

Установлена положительная связь между бактериальным вагинозом (БВ) и папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [2, 3].

Этиологический фактор ПВИ – вирус папилломы человека (ВПЧ) – ДНК-содержащий вирус. Особенностью ПВИ является длительная персистенция ВПЧ в эпителиальных тканях, являющаяся причиной рецидивов заболевания. В большинстве случаев иммунная система человека и специфический иммунитет кожи и слизистых справляются с распознаванием и элиминацией вирусов [4]. Клиническая манифестация и рецидивирование ВПЧ обусловлены иммунозависимостью папилломавирусной инфекции, в том числе нарушением Т-клеточного противовирусного ответа, в том числе в результате дисцитокиногенеза [5, 6, 7].

Высокую частоту сочетания БВ и ПВИ обуславливают общие факторы: местные и системные дисгормональные состояния; нарушение микробиоценоза кишечника и иммунного статуса; авитаминозы; предшествующая терапия антибиотиками; перенесенные в прошлом инфекции мочеполового тракта; прием иммунодепрессантов или гормональных средств; частая смена половых партнеров [8, 9, 10].

Терапия БВ - нелегкая задача ввиду частого рецидивирования или низкой эффективности препаратов. В случае частых рецидивов БВ в настоящее время нет оптимального режима терапии. Целью лечения БВ является устранение симптомов

заболевания и проявлений инфекции. Для этого применяются различные схемы с метронидазолом, клиндамицином, орнидазолом [1, 11].

Лечение БВ в сочетании с ПВИ, так же, как и любой микст-инфекции урогенитального тракта, представляет определенные сложности ввиду формирования сложного каскада иммунопатологических состояний местного и системного уровня. Очевидно, что в связи с этим отсутствуют клинические рекомендации по лечению таких состояний, что требует систематизации результатов клинических наблюдений и обуславливает целесообразность накопления данных об эффективных схемах лечения БВ в сочетании с ПВИ.

Для лечения клинических форм ПВИ (остроконечные и плоские кондиломы влагалищной стенки и шейки матки), вызванных ВПЧ низкоонкогенных (6, 11) и высокоонкогенных (16, 18) типов ВПЧ, на фоне БВ эффективным лечением оказалось применение интравагинальных интерферон-содержащих суппозиторий и метронидазола [12, 13]. В представленных исследованиях акцентировано внимание на первичности ПВИ, что обусловлено клинически выраженными проявлениями инфекции и необходимостью проведения иммунотропной терапии.

Таким образом, купирование дисбиотических проявлений БВ может служить основой профилактики персистенции ВПЧ. При этом особую значимость представляют случаи с субклинической или латентной формой ПВИ (без экзофитного роста в виде плоских, инвертирующих кондилом, цервикальных интраэпителиальных неоплазий), когда на фоне ее бессимптомного течения на первый план выступают клинические проявления (обильные выделения с запахом несвежей рыбы, дискомфорт в области интроитуса), связанные с развитием дисбиоза влагалища. Поэтому в процессе диагностического поиска при выраженных аргументах в пользу БВ, очевидна необходимость настороженности врача на присутствие ВПЧ как первичного или вторичного этиологического / патогенетического фактора. Актуальность целенаправленного выявления ВПЧ обусловлена его высоким онкогенным потенциалом.

В свою очередь, учитывая, что ПВИ может регрессировать без направленного лечения в 60-70% случаев, можно предположить, что своевременная коррекция микробиоценоза влагалища на фоне бессимптомного течения ПВИ положительно повлияет на элиминацию ВПЧ без дополнительного применения препаратов иммуномодулирующего действия. Целесообразность монотерапии данной микст-инфекции обусловлена уменьшением фармакологической нагрузки на организм, согласуется с тактикой неприменения иммунотропных препаратов. При этом обеспечение

противорецидивного эффекта терапии должно быть достигнуто за счет использования комбинированных препаратов для лечения дисбиоза влагалища, не вызывающих побочных эффектов или нежелательных клинических явлений.

Одним из средств, обладающих сбалансированным влиянием на микробиоту влагалища, является комбинированный препарат крем вагинальный с клиндамицином и бутаконазолом («Клиндацин Б пролонг»).

Клиндамицин имеет более широкий по сравнению с метронидазолом спектр антибактериальной активности, активен в отношении *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, стрептококков и *Neisseria Gonorrhoeae*, микоплазмы (за исключением некоторых штаммов уреаплазмы). Бутаконазол - производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermaphyton* и некоторых грамположительных бактерий. Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба. Гидрофильная кремовая основа обеспечивает препарату гелеобразную консистенцию при температуре 35-40°C. При интравагинальном применении крем не плавится, благодаря чему активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища в течение 1-3 дней. Крем с клиндамицином и бутаконазолом показал высокую эффективность в комплексной терапии атрофического вульвовагинита у женщин в постменопаузе [14].

Цель исследования: Представить опыт применения крема вагинального с клиндамицином и бутаконазолом при лечении бактериального вагиноза, ассоциированного с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции.

Материал и методы

Материалом исследования служили результаты обследования и лечения 60 женщин в возрасте от 23 до 49 лет (средний возраст - 32 ± 5 лет) с диагнозом «Бактериальный вагиноз. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта, бессимптомная форма», проходивших амбулаторное лечение в ООО «Медицинский центр Врач+» г. Санкт-Петербурга и давшие добровольное согласие на участие в исследовании. Частота рецидивов БВ составляла 4-6 раз в год. Диагноз был поставлен на основании: жалоб, микроскопического исследования мазков отделяемого из цервикального канала и влагалища (у всех пациенток отсутствовала лейкоцитарная реакция при наличии «ключевых клеток»), исследования отделяемого влагалища на аэробную и факультативно-анаэробную флору микробиологическим методом, исследования урогенитального соскоба методом полимеразной цепной реакции (Фемофлор) на предмет выявления ДНК бактерий

и ВПЧ. Критерии исключения из исследования: интраэпителиальные поражения и злокачественные процессы (по итогам цитологического исследования мазка шейки матки на онкоцитологию); сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем (*Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*). Всем пациенткам было назначено лечение: крем вагинальный с клиндамицином и бутаконазолом («Клиндацин Б пролонг») 1 раз день в разовой дозе 6 дней ежедневно, далее - 1 раз в неделю в разовой дозе в течение 6 недель. Данная схема применения является оригинальной, пролонгированной и отличается от рекомендованной инструкции по применению. Обоснованием возможности ее разработки явилось то, что клинические рекомендации [1] констатируют отсутствие оптимального режима терапии рецидивирующего БВ и предписывают назначение схем терапии, отличающихся от ранее проведенных.

Нами в ходе продолжительного пострегистрационного применения препаратов для лечения бактериального вагиноза в рекомендованных дозах, более чем в 50% случаев не удавалось достичь стойкого клинического эффекта у пациенток с рецидивирующим БВ при хорошей эффективности лечения нерецидивирующей формы заболевания. В связи с этим при разработке альтернативной (пролонгированной) схемы назначения «Клиндацин Б пролонга» нами принималось назначение прототипа - клиндамицин-содержащего препарата (клиндамицин 2% вагинальный крем однократно на ночь в течение 7 дней) [1], а также стандартных доз препарата в 1 упаковке (3 аппликатора), что определило назначение Клиндацин Б пролонга в течение первых 6 суток. Последующее применение препарата (1 раз в неделю в течение 6 недель) назначалось с целью закрепления фармакологического эффекта ранней терапии, с учетом продолжительности минимального межрецидивного периода у пациенток в исследуемой группе (2 мес) а также доказанной эффективностью пролонгированных схем терапии рецидивирующего БВ [1], в том числе ассоциированного с другими вагинальными инфекциями [15].

Оценку эффективности лечения проводили через 3 и 6 мес после начала лечения по следующим критериям: отсутствие субъективной симптоматики; уменьшение в урогенитальном соскобе качественного и количественного представительства микрофлоры по результатам теста Фемофлор и ВПЧ (реал-тайм ПЦР).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 12 и Past 3. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка. Все данные имели распределение, отличное от нормального, в описании результатов исследования представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в

формате Me (Q1;Q3). Сравнение качественных зависимых переменных проводили с помощью χ^2 -критерия Мак Нема. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественной оценки величины терапевтического эффекта рассчитывали относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ) и разность рисков (РР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для бинарных исходов; взвешенную разность средних значений (РСЗ) с 95% ДИ – для количественных факторов. Достоверность различий между количественными зависимыми переменными проводили с помощью непараметрического W-критерия Уилкоксона.

Результаты

В результате исследования установлено, что на момент обращения 100% случаев пациентки предъявляли жалобы на выделения с запахом, из них 41 пациентка – в том числе, на контактные посткоитальные кровотечения (68,3%). Через 3 мес после начала лечения у большей части пациенток жалобы, предъявляемые на момент первичного обращения, отсутствовали. В ряде случаев сохранялись жалобы на посткоитальные кровотечения (11,7%) ($p=0,03$, χ^2 -критерий Мак Нема; ОШ = 3,24 (2,16; 4,84), ОР = 16,34 (6,27; 42,57), РР = 0,59 (0,45; 0,73), которые не беспокоили пациенток на момент контрольного осмотра через 6 мес после начала терапии.

У всех пациенток до лечения микроскопическая картина вагинального биотопа соответствовала дисбиозу влагалища [1]. Через 3 мес после начала лечения качественно-количественная оценка биоценоза у пациенток по среднестатистическим показателям в группе демонстрировала восстановление до уровня нормы (в рамках исследуемого перечня представителей бактериальной микрофлоры) (таблица).

Таблица 1

Изменения биоценоза урогенитального тракта у женщин с бактериальным вагинозом, ассоциированным с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции, в динамике применения местной терапии кремом вагинальным «Клиндацин Б пролонг»

Представители	Метод выделения	Значения		
		Значения нормы	До лечения	3 мес после начала лечения
Lactobacillus spp., кл/гх 10^5	масс-спектрометрия	$>10^4$	не выявлено	$>10^4$
Streptococcus agalactiae,		не выявлено	$>10^5$	не выявлено

кл/гх 10^5				
<i>Candida albicans</i> , кл/гх 10^5		$<10^4$	$>10^5$	не выявлено
Облигатно-анаэробные микроорганизмы (<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Prevotella bivia</i> , <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i>), КОЕ/мл	Фемофлор	$>10^2$ $<10^4$	10^7 ($10^{6.7}; 10^{7.2}$)	не выявлено
<i>Lactobacillus</i> spp., КОЕ/мл		$>10^5$	$10^{1.7}$ ($10^{1.5}; 10^2$)	$10^{5.7}$ ($10^{5.3}; 10^{6.1}$)*
<i>Candida</i> spp., КОЕ/мл		$<10^3$	$10^{3.9}$ ($10^{3.8}; 10^4$)	не выявлено
<i>Ureaplasma</i> spp., КОЕ/мл		не выявлено	$10^{3.4}$ ($10^{3.1}; 10^{3.8}$)	не выявлено
<i>Mycoplasma hominis</i> , КОЕ/мл		не выявлено	10^3 ($10^3; 10^{3.1}$)	не выявлено

Примечание: количественные значения представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). * - статистически значимое различие ($p < 0,001$) относительно значений до лечения (χ^2 -критерий Мак Немара).

По данным теста реал-тайм ПЦР через 6 мес после начала лечения у пациенток на фоне сохраняющегося нормоценоза зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$, W-критерия Уилкоксона) среднестатистическое снижение содержания ДНК ВПЧ в соскобах со слизистых урогенитального тракта как отражение уменьшения вирусной нагрузки: 5,7 (3,7;7,5) lg / 10^5 клеток - до лечения; 0,6 (0,3;0,9) lg / 10^5 клеток - после лечения ($p < 0,001$, РСЗ = 5,06 (4,25; 5,60). При этом у 44 пациенток (73,3%) ДНК ВПЧ не выявлено.

За весь период наблюдения рецидивов БВ или проявления клинической симптоматики ПВИ не зарегистрировано.

Обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что использование крема вагинального Клиндацин Б пролонг оказало положительное влияние на проявления рецидивирующего БВ, способствовало длительному сохранению нормоценоза, сопровождающегося снижением вирусной нагрузки ВПЧ в тканях урогенитального тракта. Это объясняется в рамках закономерностей патогенеза сочетанной патологии (БВ и ПВИ), в которой важное значение имеют механизмы, обеспечивающие благоприятные условия для формирования «патологических порочных кругов» по пути: нарушение микробиома – снижение местного иммунитета – персистенция ВПЧ – вирус-опосредованная иммуносупрессия.

В настоящее время установлено, что метаболически активный вагинальный микробиом может препятствовать заражению вирусной инфекцией. Иммуностимулирующая активность вагинального микробиома в значительной степени реализуется посредством мурамилдипептида клеточной стенки грамположительных бактерий, прежде всего лактобацилл. Этот микробный компонент активизирует макрофаги, повышает уровень секреторных иммуноглобулинов, стимулирует противоопухолевый иммунитет, индуцирует синтез ряда цитокинов [16]. БВ, протекающий с меньшим содержанием молочной кислоты, гликогена и более высоким рН, обуславливает повышенную восприимчивость к ВИЧ-инфекции [17]. По данным настоящего исследования возможно выдвинуть предположение, что при бессимптомной форме ПВИ, которая обусловлена, в некотором роде, пограничным состоянием иммунитета, обеспечивающего «сдерживание» манифестации за счет иммунологического контроля, но не обеспечивающего элиминацию вируса, купирование дисбиоза, поддерживающего иммунологические нарушения, способствует восстановлению местной противовирусной защиты.

Учитывая присутствие в урогенитальном тракте пациенток полиморфной бактериальной картины с присутствием грибов рода *Candida*, очевидна целесообразность применения терапии кремом вагинальным с клиндамицином и бутаконазолом (антибиотик + фунгицидный компонент). Наличие в составе препарата фунгицидного компонента обосновано с одной стороны – этиотропной направленностью терапии, с другой – профилактикой ятрогенного кандидоза в случае чрезмерной антибактериальной эффективности антибиотика. Таким образом, обеспечение сбалансированной местной этиотропной терапии способствовало прерыванию этиопатогенетических связей и закономерностей при дисбиозе, что обуславливало восстановление микрофлоры, иммунной реактивности тканей и снижение вирусной нагрузки ВПЧ в тканях.

Нормализация показателей микробиома влагалища и снижение вирусной нагрузки у пациенток с рецидивирующим БВ, ассоциированным с бессимптомной формой ПВИ, обосновывают этиопатогенетически оправданную терапию с применением крема вагинального «Клиндацин Б пролонг» по оригинальной пролонгированной схеме.

Заключение

Таким образом, своевременная коррекция микробиоценоза влагалища современными комплексными препаратами положительно влияет на течение БВ, ассоциированного с бессимптомной формой ПВИ. Применение крема вагинального «Клиндацин Б пролонг» без дополнительного использования иммуномодуляторов позволяет обеспечить стойкую ремиссию БВ. Нормализация вагинального микробиоценоза сопровождалась снижением вирусной нагрузки ВПЧ в тканях урогенитального тракта, отсутствием клинической манифестации ПВИ.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. (Издание 2-е, исправленное и дополненное). Российское общество акушеров-гинекологов. М.; 2019. 56 с. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by abnormal discharge from the genital tract of women. (2nd edition, revised and expanded). Russian society of obstetricians and gynecologists. Moscow; 2019. 56 p. (in Russian)].
2. Rodriguez-Cerdeira C., Sanchez-Blanco E., Alba A. Evaluation of association between vaginal infections and high-risk human papillomavirus types in female sex workers in Spain. ISRN Obstet. Gynecol. 2012. <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/240190/>
3. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Издание 2. Status Praesens; 2016. 130 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix, vagina, vulva. A guide for medical practitioners. Edition 2. Status Praesens; 2016. 130 p. (in Russian)].
4. Кажина М.В., Яговдик И.Н., Гутикова Л.В., Макаров С.Н., Рапецкая В.И., Свистунович Л.М. Папилломавирусная инфекция: известное о неизвестном. Medicus. 2017; 14 (2): 8-14. [Kozhina M.V., Yagovdik I.N., Gutikova L.V., Makarov S.N., Rapetskaya V.I., Svistunovich L.M. Papillomavirus infection: known about unknown. Medicus. 2017; 14 (2): 8-14. (in Russian)].

5. Frazer I.H. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Australas J. Dermatol.* 1998; 39(1): 5–7.
6. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Зуев А.В., Чукаева Л.М., Шперлинг И.А. Особенности применения индукторов интерферона у больных остроконечным кондиломатозом аногенитальной области. *Казанский медицинский журнал.* 2008; 89(6): 811-814. [Shperling N.V., Vengerovsky A.I., Zuev A.V., Chukaeva L.M., Shperling I.A. Features of the use of interferon inducers in patients with acute condylomatosis of the anogenital region. *Kazan medical journal.* 2008; 89(6): 811-814. (in Russian)].
7. Шперлинг Н.В. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го или 11-го типов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009; 8(1): 56-60. [Sperling N.V. Influence of interferon inducers on the cytokine status of patients with papillomavirus infection of the genitals caused by human papillomavirus types 6 or 11. *Bulletin of Siberian medicine.* 2009; 8(1): 56-60. (in Russian)].
8. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? *Гинекология.* 2014;16(4) : 4-6. [Prilepskaya V. N., Nazarova N.M. Papillomavirus infection and bacterial vaginosis: is there a relationship? *Gynecology.* 2014; 16(4): 4-6. (in Russian)].
9. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., Smith A., Marchesi J.R., Lehne B., Bhatia R., Lyons D., Paraskevaidis E., Li J.V., Holmes E., Nicholson J. K., Bennett P.R., Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci. Rep.* 2015; 5: 1-11.
10. Ozgu E., Yilmaz N., Baser E., Gungor T., Erkaya S., Yakut H.I. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016; 11(3): 177–180.
11. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Оптимизация системной терапии больных с бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 14(6): 103-107. [Shperling N.V., Vengerovsky A.I., Shperling I.A. Optimization of systemic therapy of patients with bacterial vaginosis. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2014; 14(6): 103-107. (in Russian)].
12. Шперлинг Н.В. Этиопатогенетическая терапия папилломавирусной инфекции, ассоциированной с бактериальным вагинозом. *Лечащий врач.* 2017; (4): 6-8. [Shperling

- N.V. Etiopathogenetic therapy of papillomavirus infection associated with bacterial vaginosis. Attending physician. 2017; (4): 6-8. (in Russian)].
13. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Цыганкова О.Ю. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных. Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 72(2): 14-18. [Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Tsygankova O.Yu. Papillomavirus infection and bacterial vaginosis: immunomodulatory therapy in pregnant women. Mother and child in Kuzbass. 2018; 72(2): 14-18. (in Russian)].
 14. Шперлинг Н.В., Романова Е.В., Шперлинг И.А. Местная терапия вагинитов в постменопаузе. Фарматека. 2018; 359(6): 48-54. [Shperling N.V., Romanova E.V., Shperling I.A. Local therapy of vaginitis in postmenopause. Farmateka. 2018; 359(6): 48-54. (in Russian)].
 15. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., Anzala O., Kimani J., Schwebke J., Bragg V., Lensing S., Kavak L. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. J Infect Dis. 2015; 211(12): 1875-1882.
 16. Янковский Д.С., Широбоков В.П., Антипкин Ю.Г., Т.Ф. Татарчук, Г.С. Дымент. Микробиом и здоровье женщины. Репродуктивная эндокринология. 2015; 24(4): 13-28. [Yankovsky D.S., Shirobokov V.P., Antipkin Yu.G., T.F. Tatarchuk, H.S. Dymen. Microbiome and women's health. Reproductive endocrinology. 2015; 24(4): 13-28. (in Russian)].
 17. Mirmonsef P., Gilbert D., Veazey R.S., Wang J., Kendrick S.R., Spear G.T. A comparison of lower genital tract glycogen and lactic acid levels in women and macaques: Implications for HIV and SIV susceptibility. AIDS Res Hum Retroviruses, 28(2012): 76–81.