

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-\*-1-6

## Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста

О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из актуальных проблем гинекологии — воспалительным заболеваниям урогенитального тракта, ассоциированным с условно-патогенными микроорганизмами. Проблема терапии и возможность длительного контроля над такими состояниями определяются их частотой и высоким риском формирования осложнений. Одним из факторов риска формирования хронического воспалительного процесса является нарушение локальной противомикробной защиты. Учитывая, что даже после успешно проведенного лечения может возникнуть рецидив, отечественные и зарубежные исследователи все чаще уделяют внимание иммунотерапии как в составе комплексной терапии, так и самостоятельно используемой. Локальная иммунотропная терапия может выступать как способ профилактики рецидивов и активации собственных защитных сил организма. В статье представлены два клинических описания тактики ведения пациенток с микст-инфекциями. В первом наблюдении иммунотерапия у пациентки с цервицитом, вызванным *U. urealyticum*, кандидозным вульвовагинитом, аэробным вагинитом и хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса при неэффективности ранее проведенной этиотропной терапии сопровождалась стойкой ремиссией заболевания. Во втором случае у пациентки с сочетанием папилломавирусной инфекции (генитальные кондиломы) и бактериального вагиноза применение иммунотерапии и локального этиотропного препарата позволило уменьшить выраженность клинических симптомов, размер и количество кондилом, что значительно облегчило выполнение их химической деструкции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** генитальный тракт, урогенитальные инфекции, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, локальный иммунитет, биопленки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(\*)-1–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-\*-1-6.

## Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age

O.I. Letyaeva, O.R. Ziganshin

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper discusses one of the important gynecological issues, inflammatory diseases of the urogenital tract caused by opportunistic microbes. The treatment and long-term control over these conditions are challenging and depend on their occurrence and high risk of complications. Impaired local anti-infectious protection is one of the risk factors of chronic inflammation. Since the disease may recur even after successful treatment, domestic and foreign authors increasingly focus on immunotherapy as a part of complex strategy and isolated entity. Local immunotherapy may prevent recurrences and activate host defense. This paper describes the management of two women with mixed infections. The first woman with chronic recurrent inflammation (cervicitis caused by *U. urealyticum*, vulvovaginal candidiasis, and aerobic vaginitis) in whom prior etiological therapy was ineffective received immunotherapy which resulted in long-term remission. The second woman with coexistent papillomavirus infection (genital warts) and bacterial vaginosis received immunotherapy and topical etiological treatment. As a result, clinical symptoms, the size and number of genital warts reduced which greatly facilitated their chemical destruction.

**KEYWORDS:** genital tract, urogenital infections, papillomavirus infection, bacterial vaginosis, local immunity, biofilms.

**FOR CITATION:** Letyaeva O.I., Ziganshin O.R. Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(\*)-1–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-\*-1-6.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является стабильно высокий показатель числа инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, что приводит не только к огромным материальным затратам, но и является угрозой демографической ситуации [1, 2].

Последние 10–15 лет специалисты отмечают четкую тенденцию к изменению этиологической структуры

инфекционных заболеваний, а именно снижение удельного веса инфекций, вызываемых облигатными патогенами, и возрастающую роль условно-патогенных микроорганизмов. Следует отметить, что течение инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с патобионтами, характеризуется стертой клинической картиной, но при этом способствует формированию комплекса патологических симптомов и/или

синдромов, таких как синдром патологических вагинальных выделений, спаечный процесс, осложнения течения беременности и родов, дисфункция локальной противоинфекционной защиты [3–5]. В случае микст-инфекции этиологическую роль каждого из участников воспаления выделить практически невозможно, но каждый из них привносит свою лепту в развитие патологического процесса, а значительная антигенная нагрузка способствует усилению вирулентности микроорганизмов, формированию антибактериальной резистентности, приводя к неэффективности терапии и развитию осложнений [6].

В основе патологического процесса, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, лежит формирование биопленки, в составе которой микроорганизмы защищены от разных стрессовых воздействий, включая лекарственные препараты и иммунную систему хозяина, и благодаря которой повышается устойчивость к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и защитным механизмам организма. На сегодня доказано, что 99% микроорганизмов находятся в составе биопленок. При хроническом процессе очаг воспаления содержит биопленку в 60% случаев, в то время как при остром процессе этот показатель составляет лишь 6% [7, 8]. Биопленки стимулируют воспаление, увеличивая проницаемость сосудов, образование экссудата и формирование фибринового струпа. В клетках биопленки образуются ферменты, вызывающие деградацию или модификацию лекарственных препаратов, обуславливая неэффективный воспалительный ответ [7–9].

Основными компонентами биопленок урогенитального тракта являются комменсалы, такие как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, дифтероиды, аэробные бактерии. Они активизируются лишь при определенных условиях, стимулируя образование медиаторов воспаления, повреждение тканей, гипоксию, нарушение микроциркуляции и сенсибилизируя макроорганизм. Работы разных авторов [4, 9–11] свидетельствуют о том, что патогенность *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и анаэробных бактерий связана с массивностью размножения микробного агента в очаге инфекции. Именно изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление бактерий в несвойственном для них месте обитания служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагалища [6, 12–15].

При обследовании 1817 пациенток с воспалительными процессами различной этиологии было установлено, что в 432 случаях хронический воспалительный процесс явился результатом воздействия различных условно-патогенных микроорганизмов. То есть речь идет о микст-инфекциях, вызванных одновременно несколькими микроорганизмами, совместно участвующими в патогенезе заболевания [12]. Наиболее часто встречались различные сочетания *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, грибов рода *Candida*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*. В состав микробной ассоциации входили такие микроорганизмы, как *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium xerosis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Достоверно чаще выявлялся *S. aureus*, и его присутствие в диагностически значимом титре во многом определяло характер течения воспалительного процесса. Эти пациентки чаще жаловались на тянущие боли внизу живота, болезненные менструации, клинически отмечались слизисто-гнойные желтоватые выделения [12].

В этом же исследовании было показано, что в этиологическом аспекте хронический воспалительный процесс, вызванный *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *C. albicans*, сопровождается увеличением среднего титра грибов рода *Candida* свыше  $10^4$  КОЕ/мл, увеличением среднего титра стафилококков и стрептококков, снижением среднего титра лактобактерий; в случае ассоциации *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* хронический воспалительный процесс сопровождается резким угнетением лактобифидофлоры, увеличением частоты выявления и среднего титра таких микроорганизмов, как *Mobiluncus spp.*, *Proteus spp.*, дифтероиды. Хронический воспалительный процесс, ассоциированный с *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, сопровождается значительной частотой выявления *E. coli* при увеличении среднего титра до  $6,8 \pm 2,1$  lg КОЕ/мл, а также других микроорганизмов кишечной группы [12].

Изучение взаимодействия грибов рода *Candida* и макроорганизма показало, что поражения носят исключительно инвазивный характер, сопровождаются присутствием гарднерелл, лактобактерий, повреждением ультраструктуры эпителиоцитов влагалища и нарушением местного иммунного ответа [15].

Особое значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта принадлежит анаэробной микрофлоре. Чаще всего первичным колонизатором влагалища выступают именно гарднереллы, создавая условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов. *G. vaginalis* обладает уникальной способностью не только адгезироваться на эпителиоцитах влагалища, но и заселять верхние отделы генитального тракта [4, 10, 11]. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, продуцируют различные протеазы, муциназы, гемолизин, янтарную кислоту, что приводит к структурным и функциональным повреждениям лейкоцитов, нарушает их мигрирующую и фагоцитарную способность. Кроме того, такие микроорганизмы, снижая каталазную и пероксидазную активность вагинального отделяемого, а тем самым и противоинфекционную защиту репродуктивного тракта, повышают риск инфицирования ИППП, активации скрыто протекающей вирусной инфекции вследствие низкого редокс-потенциала и гипоксии тканей влагалища при высоком значении pH [4, 10, 12]. Сохранение возбудителя в глубоких слоях слизистой влагалища становится причиной упорных рецидивов тех или иных заболеваний, в частности инфекций мочевыводящих путей и бактериального вагиноза. Именно такое сочетание наблюдают у 83% больных с часто рецидивирующей формой бактериального вагиноза [10]. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными изменениями определяются пролиферативные изменения: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое, цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и, нередко, в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани [4].

На сегодняшний день существует несколько основополагающих документов, регламентирующих тактику ведения пациентки с урогенитальными инфекциями: приказы Минздрава России от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 21 февраля 2020 г.), от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология». Кроме того, разработа-

ны и внедрены в практику Клинические рекомендации по ведению пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями (2017). В этих документах отражена тактика действия врача в случае стандартных ситуаций — в основе лечения инфекций, вызванных облигатными или условно-патогенными микроорганизмами, лежит этиологическая терапия. Именно наличие воспалительного процесса является основанием для назначения антибактериальной терапии при выявлении условно-патогенных микроорганизмов [2, 16, 17].

Однако большинство лекарственных препаратов, применяемых в лечении урогенитальных инфекций, эффективны при неосложненных или острых процессах. В случае же хронического рецидивирующего процесса необходимы иные подходы, в частности, применение локальной иммунокоррекции является весьма обнадеживающим методом преодоления терапевтических неудач [18–20]. Использование локального иммуностропного препарата является оптимальным, так как основные события развиваются на слизистой оболочке влагалища [12, 18, 19]. Препарат Полиоксидоний® (азоксимера бромид) (ООО НПО «Петровас Фарм») является иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным средством. Препарат выпускается в форме таблеток (12 мг азоксимера бромид), лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (1 ампула или флакон содержит 3 мг азоксимера бромид), суппозиторийев (по 6 и 12 мг азоксимера бромид). Показаниями к назначению препарата являются хронические рецидивирующие воспалительные заболевания любой этиологии, не поддающиеся стандартной терапии, острые и хронические бактериальные инфекции (в т. ч. уретрит, цистит, хронический сальпингоофорит, эндометрит, вагинит, заболевания, вызванные вирусом папилломы человека). Полиоксидоний® имеет высокую (70%) биодоступность, увеличивает резистентность организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций; восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями, при этом механизм иммуномодулирующего действия препарата заключается в прямом влиянии на фагоцитирующие клетки и NK-клетки, а также стимуляции антителообразования. Препарат обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Применение Полиоксидония® в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибактериальных препаратов и удлинить срок ремиссии [21].

## Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А., 25 лет, предъявляет жалобы на постоянные выделения из влагалища, дискомфорт при половых контактах, ощущение сухости во влагалище. Болея более 2 лет. За последний год описанные симптомы резко возникли не менее 4 раз, и практически постоянно отмечается дискомфорт во влагалище, что существенно влияет на качество жизни. При первичном обращении к врачу был выставлен диагноз: цервицит, ассоциированный с уреоплазменной инфекцией, вульвовагинальный кандидоз. Был назначен джозамицин по 500 мг трижды в день № 10, флуконазол 150 мг однократно. После лечения отметила незначительное улучшение. Через месяц симптомы возобновились. Далее

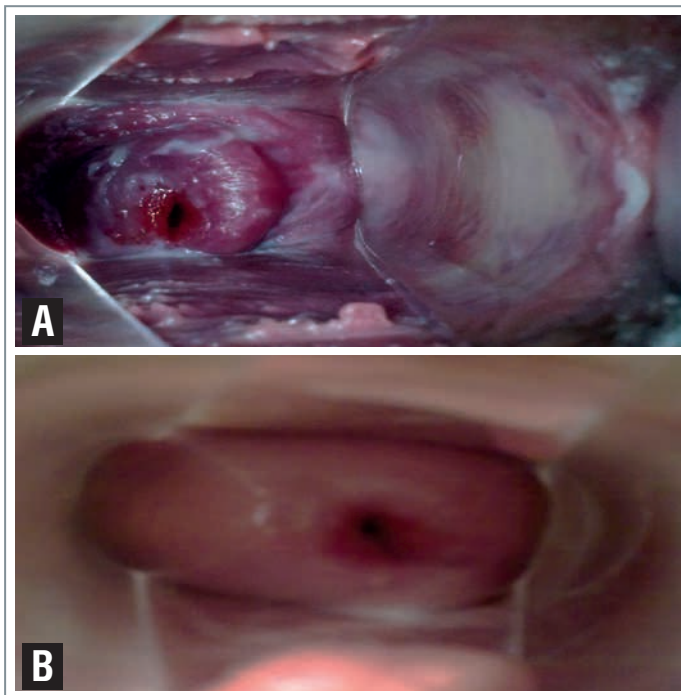


Рис. 1. Кольпоскопическая картина до (А) и через 6 мес. (В) после лечения

Fig. 1. Colposcopy before (A) and 6 months after treatment (B)

пациентка самостоятельно принимала антибактериальные препараты, эубиотики, вагинальные свечи с антимикотиком. За последний год назначались три курса антибактериальной терапии, локально антисептики, эубиотики перорально. Эффект от терапии сохранялся не более месяца. Пациентка очень эмоционально воспринимает свое состояние и считает, что стрессовые ситуации провоцируют обострение.

**Из анамнеза:** детские инфекции, рецидивирующий цистит, хронический тонзиллит. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные, менструальный цикл 26 дней. Половая жизнь с 18 лет, в браке.

**Результаты обследования.** По данным осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, рост волос по женскому типу. Отмечается умеренная гиперемия вульвы. Губки уретры несколько отечны, стенка мочеиспускательного канала пастозна, при пальпации выделения слизистые в незначительном количестве. Слизистая оболочка влагалища застойно-красного цвета, выражена складчатость, на поверхности крошковидный белесоватый налет в умеренном количестве. Шейка матки конической формы, с эктопией цилиндрического эпителия, выделения из цервикального канала слизистые, слегка желтоватые (рис. 1А). Тело матки — в *anteflexio*, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненны.

При исследовании с использованием тест-системы «Фемофлор 16» выявлены: *U. urealyticum*, *C. albicans*, *E. coli*, *E. faecalis* в диагностически значимом титре  $10^4$  КОЕ/мл. Лактобактерии в титре  $10^3$  КОЕ/мл. Микроскопия мазка из урогенитального тракта выявила 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения, пласты эпителиальных клеток. При цитологическом исследовании патологии не выявлено. Проведенный в рамках клинического исследования анализ факторов локального иммунитета показал снижение активности нейтрофильных гранулоцитов, снижение уровня дифенсинов, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А, интерферона  $\gamma$ , что свидетельствует



**Рис. 2.** Вид наружных половых органов до (А), через 1 мес. (В) лечения и после химической деструкции генитальных кондилом (С)

**Fig. 2.** External genitalia before (A), 1 month after treatment (B), and after the chemical destruction of genital warts (C)

о выраженной дисфункции в системе локальной противoinфекционной защиты.

**Диагноз:** N72.0 + A.63.8 Цервицит, вызванный *U. urealyticum*. В37.3 Кандидозный вульвовагинит. Аэробный вагинит.

Аэробный вагинит — состояние, обусловленное снижением пула лактобацилл и развитием воспаления при участии аэробных условно-патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *E. faecalis*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, его симптомы зависят от тяжести воспалительного процесса.

**Лечение.** Принимая во внимание хроническое рецидивирующее течение воспалительного процесса, наличие микст-инфекции, неэффективность ранее проведенной этиотропной терапии, пациентке назначили терапию препаратом Полиоксидоний® в свечах в дозировке 12 мг по схеме: 1 суппозиторий ежедневно интравагинально в течение 3 дней, затем 1 суппозиторий через день общим курсом 10 введений, флуконазол 150 мг в 1, 4, 7, 14-й дни терапии, наружно эпиген-гель для интимной гигиены.

На контрольном визите через месяц при объективном осмотре: наружные половые органы обычной окраски. Губки уретры бледно-розового цвета, выделения отсутствуют. Слизистая оболочка влагалища розового цвета, выделения в заднем своде белесоватые, в незначительном количестве, без запаха. Шейка матки с эктопией цилиндрического эпителия, выделения из цервикального канала слизистые, скудные (рис. 1В). При микроскопии: полиморфноядерные лейкоциты 12 в поле зрения, эпителиальные клетки 3–5 в поле зрения. При ПЦР-диагностике: *Candida*, *E. coli*, *E. faecalis* не выявлены, *U. urealyticum* — в количестве  $10^2$  ГЭЕ. Учитывая отсутствие жалоб, разрешение клинической картины, нормализацию клинико-лабораторных показателей, пациентке рекомендовали динамическое наблюдение. На контрольном визите через 6 мес. пациентка жалоб не предъявляла, клинико-лабораторные признаки воспаления отсутствовали, что было показателем достижения ремиссии.

В представленном клиническом наблюдении пациентка категорически отказалась принимать антибактериальный препарат, настаивать на его использовании было нецелесообразно. Учитывая, что *U. urealyticum* является условно-патогенным микроорганизмом, а активность воспалительного процесса определяется выраженностью дисфункции в систе-

ме противoinфекционной защиты генитального тракта и глубиной дисбиотических нарушений, предположили, что активация локального иммунного ответа может устранить эти нарушения и способствовать стабилизации микробиоценоза.

С нашей точки зрения, использование препарата Полиоксидоний® привело к активации синтеза антимикробных пептидов нейтрофильными гранулоцитами, что в свою очередь способствовало усилению фагоцитарной активности и эффективной воспалительной реакции [12].

## Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Е., 32 года, предъявляет жалобы на значительное количество бородавок в области половых органов, постоянные выделения из влагалища, дискомфорт при половых контактах. Больна более полутора лет, с тех пор как начали появляться высыпания, за последние 3 мес. их количество увеличилось в 2 раза. При попытке удаления методом электрокоагуляции около 6 мес. назад упала в обморок и с тех пор к врачу не обращалась.

**Из анамнеза:** детские инфекции, эпилепсия? (со слов пациентки, лекарств не принимает по этому поводу), НСВ (в анамнезе). Менструации с 13 лет, регулярные, безболезненные, менструальный цикл 30 дней. Половая жизнь с 16 лет, в браке.

**Результаты обследования.** По данным осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, рост волос по женскому типу. В аногенитальной области большое количество бородавчатых образований размером до 0,3–0,4 см, коричневого цвета, с дольчатой структурой, безболезненных при пальпации (рис. 2А). Отмечается умеренная гиперемия вульвы. Губки уретры без особенностей. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована, выделения в заднем своде белесоватые, со слизью, без запаха. Слизистая оболочка шейки матки гиперемирована, выделения из цервикального канала слизистые, умеренные.

Тело матки — в *anteflexio*, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненны.

При обследовании методом ПЦР выявлены: *G. vaginalis*, *M. hominis*, ВПЧ 6-го и 11-го типа. Лактобактерии в титре  $10^2$  КОЕ/мл. Микроскопия мазка из урогенитального тракта выявила 12 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения, «ключевые клетки». При цитологическом исследова-

нии патологии не выявлено. Тест на HCV, HBV, ИФА ВИЧ, сифилис отрицательный.

**Диагноз:** А.63.0 Аногенитальные бородавки, N89.0 Бактериальный вагиноз.

Учитывая длительность заболевания, обширность поражения, психоэмоциональный настрой пациентки, было принято решение провести предварительно терапию бактериального вагиноза и скорректировать имеющиеся иммунологические нарушения. С этой целью был назначен клиндамицин 2% крем дважды в день № 5, с 6-го дня лечения — Полиоксидоний® в свечах 12 мг по схеме: 1 суппозиторий ежедневно интравагинально в течение 3 дней, затем по 1 суппозиторию через день общим курсом 10 введений.

При осмотре через месяц было отмечено уменьшение размеров и количества аногенитальных бородавок (рис. 2В).

Локальная иммунокорректирующая терапия позволила уменьшить выраженность клинических симптомов, что значительно облегчило выполнение химической деструкции аногенитальных бородавок (рис. 2С).

Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6-го и 11-го типа. Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифический и низкий. Клеточный иммунитет блокирует персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу поражений. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, цитокинов, а также дефицит  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона, что неоднократно подтверждено многими исследованиями [19, 22].

С учетом того, что ВПЧ-инфекция персистирует в организме у лиц с иммунодефицитным состоянием, а также имеется высокий риск рецидива кондилом после хирургического удаления, данному контингенту пациенток рекомендована иммунотерапия. Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих в первую очередь на клеточный иммунитет, а также стимулирующих гуморальное звено иммунитета [19]. В связи с этим Полиоксидоний® можно рекомендовать как препарат выбора на первом этапе терапии при лечении инфекций [12, 19]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и НК-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [12, 18, 19]. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, следствием чего является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний нижних отделов половых путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [12, 18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микст-инфекции, ассоциированные с условно-патогенными микроорганизмами, свидетельствуют о дисбалансе в локальной противоинфекционной защите репродуктивного тракта. Терапия таких состояний будет оптимальна при использовании иммуноотропного воздействия, и это является основанием для назначения иммуноотропного препарата в составе комплексной терапии хронических, рецидивирующих воспалительных заболеваний.

Иммуномодулятор (Полиоксидоний®) может использоваться как в составе комплексной терапии, так и в виде мо-

нотерапии, что позволяет обеспечить персонализированный подход к лечению и существенно повысить качество оказываемой медицинской помощи.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО НПО «Петровакс Фарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC "Petrovax Pharm" for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2017. (Электронный ресурс.) URL: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/) (дата обращения: 22.11.2020).
3. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
4. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология.* 2018;4:150–156. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156.
5. Fortner R.T., Terry K.L. Bender N. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Br J Cancer.* 2019;120(8):855–860. DOI: 10.1038/s41416-019-0422-9.
6. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
8. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. и др. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; XVIII (4):21–24.
9. Katzianer D.S., Wang H., Carey R.M., Zhu J. "Quorum Non-Sensing": Social Cheating and Deception in *Vibrio cholera*. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81(11):3856–3862. DOI: 10.1128/AEM.00586-15.
10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(1):38–42. DOI:10.1097/QCO.0000000000000516.
11. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
12. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2014.
13. Chen X., Li T., Wang F.J. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2019;54(5):330–337.
14. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта. *Врач.* 2014;1:83–88.
15. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
16. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 21 февраля 2020 г.) (Электронный ресурс.) URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368474> (дата обращения: 20.11.2020).

17. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». (Электронный ресурс.) URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-924n/> (дата обращения: 20.11.2020).
18. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции мочеполового тракта у женщин: стратегия коррекции иммунитета слизистой оболочки. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.6.87-93.
19. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). *PMЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):1–5. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-1-5.
20. Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Актуальные тенденции терапии урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(3):26–31. DOI: 10.17116/klinderma201615326-31.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата Полиоксидоний®. (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74caffe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caffe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=) (дата обращения: 20.11.2020).
22. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human *Papillomavirus* Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.

## References

1. Gynecology: national guidelines. Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoi, I.B. Manukhin, M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
2. Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed. M.: Business Express; 2017 (in Russ.). (Electronic resource.) URL: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskije-rekomendatsii-2017/](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskije-rekomendatsii-2017/) (access date: 22.11.2020).
3. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
4. Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention *Obstetrics and gynecology*. 2018;4:150–156 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156.
5. Fortner R.T., Terry K.L., Bender N. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Br J Cancer*. 2019;120(8):855–860. DOI: 10.1038/s41416-019-0422-9.
6. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
8. Myasnikova A.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S. et al. Morphological composition of the biofilm of the vaginal biotope in inflammatory diseases of the reproductive tract. *Journal of New Medical Technologies*. 2011;XVIII(4):21–24 (in Russ.).
9. Katzianer D.S., Wang H., Carey R.M., Zhu J. "Quorum Non-Sensing": Social Cheating and Deception in *Vibrio cholera*. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(11):3856–3862. DOI: 10.1128/AEM.00586-15.
10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):38–42. DOI:10.1097/QCO.0000000000000516.
11. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
12. Letiaeva O.I. Clinical and immunological, microbiological features of the course and therapy of urogenital mixed infections in women of reproductive age: Thesis. M.; 2014 (in Russ.).
13. Chen X., Li T., Wang F.J. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019;54(5):330–337.
14. Giesinger O.A., Letyaeva O.I. Ultrasound cavitation in the treatment of women with candida-mycoplasma infection of the genital tract. *Vrach*. 2014;1:83–88 (in Russ.).

15. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
16. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572n. On approval of the Procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (as amended on February 21, 2020) (in Russ.). (Electronic resource.) URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368474> (access date: 20.11.2020).
17. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 15, 2012 No. 924n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "dermatovenerology" (in Russ.). (Electronic resource.) URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-924n/> (access date: 20.11.2020).
18. Shulzhenko A.E., Schubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for the correction of mucosal immunity. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.6.87-93.
19. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital warts and mild cervical intraepithelial neoplasia on the background of immunotherapy (clinical observation). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):1–5 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-1-5.
20. Letyaeva O.I., Ziganchin O.R. Current trends in the therapy of urogenital infections in women of reproductive age. *Clinical dermatology and venereology*. 2016;15(3):26–31 (in Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201615326-31.
21. Instructions for medical use of the drug Polyoxidonium® (in Russ.). (Electronic resource.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=74caffe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caffe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=) (access date: 20.11.2020).
22. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human *Papillomavirus* Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Летяева Ольга Ивановна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Зиганшин Олег Раисович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-5857-0319.

**Контактная информация:** Летяева Ольга Ивановна, e-mail: [olga-letyaeva@yandex.ru](mailto:olga-letyaeva@yandex.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.11.2020, поступила после рецензирования 17.12.2020, принята в печать 19.01.2021.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Olga I. Letyaeva** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, professor of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Oleg R. Ziganchin** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5857-0319.

**Contact information:** Olga I. Letyaeva, e-mail: [olga-letyaeva@yandex.ru](mailto:olga-letyaeva@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 24.11.2020, revised 17.12.2020, accepted 19.01.2021.