

УРУЙМАГОВА

Ада Тимуровна

**ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ВАГИНАЛЬНЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Межевитинова Елена Анатольевна

Официальные оппоненты:

Зароченцева Нина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «21» октября 2025 г. в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Urumagova%20AT-disser.pdf?1747973912>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Патологические вагинальные выделения остаются одной из наиболее распространенных проблем гинекологии, встречаясь у 75 % женщин репродуктивного возраста, причём у 30–40 % процесс приобретает рецидивирующее течение [Donders G. и др., 2017; Coudray M. и др., 2020]. Рецидивы ухудшают качество жизни, нарушают репродуктивные планы и повышают затраты здравоохранения. Заболевания, сопровождающиеся выделениями, могут приводить к воспалительным заболеваниям органов малого таза, бесплодию и неблагоприятным перинатальным исходам [Прилепская В.Н. и др., 2019; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2022].

После исключения ИППП ведущую роль в развитии патологических выделений занимают дисбиотические изменения микробиоты влагалища: снижение *Lactobacillus spp.* и рост условно-патогенных анаэробных или аэробных микроорганизмов [Nguyen A. и др., 2022]. С клинической точки зрения выделяют невоспалительные (бактериальный вагиноз- БВ) и воспалительные формы (аэробный/неспецифический вагинит -АВ, кандидозный вульвовагинит -КВВ) [Зароченцева Н.В. и др., 2016]. Традиционно БВ принято считать невоспалительным состоянием с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов, в то же время АВ характеризуется доминированием факультативно-анаэробных микроорганизмов и выраженным воспалением слизистой [ACOG 2020].

Рецидивирование патологических вагинальных выделений имеет мультифакторную природу, к основным триггерам относятся персистенция микроорганизмов, особенности поведенческих привычек, а также состояние иммунной системы [Мингалева Н.В. и др. 2020; Zeng X. et al. 2023]. Даже при схожем микробном составе реакция иммунной системы организма может существенно различаться: у одних пациенток БВ сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, у других воспалительный ответ минимален [Young M et al., 2025]. Такие различия связывают с индивидуальными

полиморфизмами генов, участвующих в иммунном ответе, что повышает риск устойчивых и рецидивирующих форм заболеваний [Kalia N. et al, 2019].

В последние годы активно изучается роль кишечного микробиома в поддержании здоровья репродуктивной системы женщины. Установлены связи кишечного дисбиоза с развитием эндометриоза и других патологий [Wang M. et al, 2025], однако вклад нарушений кишечной микробиоты в рецидивирование патологических вагинальных выделений недостаточно изучен.

Таким образом, современные исследования признают важность комплексного интегрированного подхода, учитывающего состояние микробиоты влагалища и кишечника, иммунной системы и генетической предрасположенности к воспалительным и невоспалительным процессам нижних половых путей у женщин. Однако разобщённое освещение перечисленных аспектов не позволяет выработать эффективные стратегии ведения пациенток. Интеграция клинико-анамнестических данных с современными лабораторными и молекулярно-генетическими методами исследования открывает возможности для создания персонализированных алгоритмов ведения таких пациенток, что должно повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов патологических вагинальных выделений.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день большинство работ, связанных с изучением проблемы патологических вагинальных выделений и их рецидивирования освещает лишь отдельные аспекты: дисбиотические изменения микробиоты влагалища, локальный цитокиновый ответ, полиморфизмы генов иммунного ответа, а также поведенческие факторы.

В последние годы также рассматривается роль кишечной микробиоты и оси «кишечник-влагалище» в дисбиотических состояниях влагалища. Однако комплексные исследования, одновременно оценивающие клинико-анамнестические данные, микробиоту влагалища и кишечника, иммунный профиль и генетические полиморфизмы практически отсутствуют. Таким образом, степень разработанности темы ограничена, что определяет необходимость

интегрированного подхода к изучению и ведению пациенток с рецидивирующими патологическими выделениями.

Цель исследования

Разработать комплексный алгоритм тактики ведения пациенток с рецидивирующими патологическими выделениями воспалительного и невоспалительного генеза на основании изучения клинических, молекулярно-биологических и генетических методов исследования.

Задачи исследования

1. Проанализировать клиничко-anamнестические и поведенческие особенности пациенток с эпизодическим и рецидивирующим течением процессов, сопровождающихся патологическими вагинальными выделениями.
2. Изучить состав микробиоты влагалища и кишечника методом количественной ПЦР у пациенток с различными вариантами патологических вагинальных выделений.
3. Оценить уровень экспрессии генов врождённого иммунного ответа (IL10, IL1b, IL18, TLR4, TNF, GATA3, CD68) в образцах вагинальных соскобов и сопоставить показатели с различными клиническими формами заболевания.
4. Исследовать частоту встречаемости аллельных вариантов генетических полиморфизмов генов CD-14, CTLA4, IFN- γ , IGF-2, IL-10, IL12 β , IL-18, TNF, MBL2, CRHR1, CRHR2 у пациенток с патологическими выделениями и оценить связь этих полиморфизмов с риском рецидивирования (для воспалительного и невоспалительного типов).
5. Провести многофакторный анализ и разработать математические модели (бинарная логистическая регрессия с ROC-анализом) для оценки риска рецидива патологических выделений при воспалительном и невоспалительном генезе.
6. На основе комплексного анализа полученных данных разработать адаптированный алгоритм ведения пациенток с патологическими вагинальными выделениями, направленный на снижение риска рецидивов.

Научная новизна

Проведённое исследование позволило нам получить следующие оригинальные научные результаты:

Впервые в отечественной клинической практике проведено комплексное исследование, включающее количественный и качественный анализ вагинальной и кишечной микробиоты, экспрессию мРНК ключевых иммунных генов и SNP-полиморфизмы у женщин с эпизодическими и рецидивирующими патологическими вагинальными выделениями. Выявлены значимые различия: при рецидивах независимо от наличия воспаления доминируют анаэробы; в кишечнике наблюдается снижение *Bacteroidetes* и повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, особенно при воспалительном характере выделений. Локальный иммунный ответ при воспалительном генезе характеризуется повышенной экспрессией IL-10 и снижением IL-18, а при невоспалительном — одновременным ростом мРНК IL-10 и TNF- α , что указывает на различные иммунорегуляторные механизмы рецидивов воспалительного и невоспалительного характера. Статистически значимо ассоциированы с риском рецидивов SNP IL 10 (-1082G> A, генотип GG), а при невоспалительных рецидивах также TNF- α (-238G> A, GG) и CRHR1 (rs17689966, GG). Разработаны и верифицированы две прогностические модели с AUC> 0,92, обеспечивающие высокую точность стратификации риска рецидива.

Теоретическая и практическая значимость

Получены стратификационные критерии и прогностические модели, позволяющие на этапе первичной консультации объективно выявлять пациенток с высоким риском рецидива и подбирать индивидуальную тактику лечения и профилактики. Внедрение в клиническую практику генотипирования локусов IL10-1082, TNF-238 и CRHR1 (rs17689966) обосновывает иммуномодулирующие вмешательства, что повышает эффективность терапии и снижает экономические затраты на лечение рецидивирующих форм. Выявлены значимые анамнестические и поведенческие факторы (многопартнерность, аллергопатология, неправильная интимная гигиена, питание с высоким гликемическим индексом и т.п.),

позволяющие разработать практические рекомендации по их коррекции. Консультирование пациенток по вопросам интимной гигиены (избегание частых спринцеваний и использование ежедневных прокладок) и рациона питания (снижение доли продуктов с высоким гликемическим индексом), а также выявление и своевременное лечение аллергических заболеваний способствуют снижению вероятности рецидивов и улучшению качества жизни пациенток.

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития рецидивирующего течения патологических вагинальных выделений ассоциирован со множественным количеством половых партнёров, наличием аллергических и аутоиммунных заболеваний, нарушениями гигиенических практик, а также особенностями питания с преобладанием переработанных продуктов, насыщенных жиров, простых углеводов. При этом у пациенток с выделениями воспалительного генеза ведущими являются иммунные и аллергические механизмы, а при невоспалительном генезе основную роль играют гигиенические факторы.
2. У пациенток с рецидивирующими патологическими вагинальными выделениями, независимо от наличия воспалительного ответа, происходит замещение нормальной вагинальной микробиоты облигатными анаэробными микроорганизмами с формированием более выраженного дисбиотического состояния. В структуре кишечной микробиоты пациенток с рецидивами патологических выделений из половых путей воспалительного генеза выявлено значимое повышение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes-показателя, что может рассматриваться как объективный маркёр дисбаланса кишечного микробиома.
3. При рецидивирующих формах патологических вагинальных выделений установлены иммунологические и генетические предикторы, включающие изменения экспрессии цитокинов IL10, IL18, TNF- α , а также ассоциацию с полиморфизмами генов IL10 (-1082G> A), TNF- α (-238G> A) и CRHR1 (rs17689966), которые определяют генетическую предрасположенность к рецидивированию данной патологии.

4. Разработанные бинарные логистические модели прогнозирования рецидива патологических вагинальных выделений воспалительного и невоспалительного генеза характеризуются высокой прогностической значимостью ($AUC > 0,90$). В модели для выделений воспалительного характера ключевыми факторами риска являются сопутствующие аллергические заболевания, количество половых партнёров и генотип GG IL10 (-1082G > A); тогда как для невоспалительных форм основными факторами риска выступают неправильные гигиенические привычки, количество половых партнеров и генотип GG TNF (-238 G > A). Предложенные модели позволяют выделять пациенток с высоким риском рецидива и служат основанием для проведения персонализированных профилактических мероприятия.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в выборе темы диссертационной работы, формулировал ее цели и задачи, выполнял и анализировал клинико-лабораторные и молекулярно-генетические методы исследования, систематизировал и осуществлял статистическую обработку полученных данных. Автор проводил обследование и курировал пациенток на всех этапах исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационной работы доложены на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 12 августа 2024 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные данные интегрированы в клиническую практику научно-поликлинического отделения и лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликованы 4 печатные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Материалы и результаты исследования включены в учебные курсы и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов, а также представлены в рамках XXVII и XXVIII Всероссийских Конгрессов с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2021г., Москва, 2022 г.)

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 рисунками и 42 таблицами. Библиографический указатель включает 197 литературных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

В период с октября 2019 г. по сентябрь 2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено кросс-секционное наблюдательное исследование, включившее 173 женщины репродуктивного возраста: пациентки с жалобами на патологические вагинальные выделения (основная группа) и женщины без данных жалоб (контрольная группа). Распределение по группам осуществлялось на основе клинических критериев и микроскопических данных мазков.

В гинекологической практике нередко встречаются смешанные инфекции с одновременным преобладанием аэробов, анаэробов, грибов рода *Candida* в микробиоте влагалища. Кроме того, при диагностике БВ по критериям Амсея,

нередко отмечается воспалительная реакция со стороны слизистой влагалища, что противоречит определению БВ как невоспалительного состояния. В связи с этим при распределении пациенток по группам было принято решение отказаться от строгого деления по нозологическим формам и использовать наиболее распространённый симптом — патологические вагинальные выделения. Учитывая различия в патогенезе и тактике ведения пациенток с воспалительными и невоспалительными состояниями влагалища, наличие воспаления легло в основу стратификации пациенток на подгруппы. Такой подход позволил сфокусироваться на оценке частоты рецидивов как маркере персистенции процесса, одновременно учитывая текущее состояние – воспалительное или невоспалительное.

I группу составили женщины с эпизодическими патологическими выделениями ($n = 59$), II группу – пациентки с рецидивирующим течением заболевания ($n = 74$), III группу – женщины, не предъявляющие жалобы на патологические выделения (группа контроля, $n = 40$). Ключевым критерием отнесения случаев к «рецидивирующему» варианту служила частота обострений (≥ 3 эпизода в год), к «эпизодическому» – ≤ 2 эпизодов в год.

Для более детального анализа I и II группы были дополнительно стратифицированы по характеру текущего состояния: подгруппы «а» – воспалительного генеза (при наличии лейкоцитоза по результатам микроскопии, а также признаков гиперемии), и подгруппы «б» – невоспалительного генеза (жалобы на выделения при отсутствии признаков воспаления).

Таким образом, были сформированы группы: Ia – эпизодические патологические выделения воспалительного генеза (27 пациенток); Ib – эпизодические патологические выделения невоспалительного генеза (32 пациентки), IIa – рецидивирующие патологические выделения воспалительного генеза (38 пациенток) и IIб – рецидивирующие патологические выделения невоспалительного генеза (36 пациенток).

Критерии включения в исследование: возраст 18–49 лет; для групп I и II – наличие клинических признаков патологических выделений; для группы II – рецидивирующее течение заболевания, определяемое как минимум 3 эпизода

обострения в течение 12 месяцев (ISSVD, 2023). Критерии исключения: беременность; наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* и др.); содержание *Candida spp* $>10^4$ КОЭ/мл в вагинальной микробиоте; тяжёлые сопутствующие соматические, эндокринные и онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния; приём системных антибиотиков или иммуномодуляторов за 4 недели до включения в исследование.

Обследование пациенток включало сбор анамнеза, проведение рН-метрии отделяемого влагалища, микроскопическое исследование мазка на флору, цитологическое исследование соскоба шейки матки, а также кольпоскопию. Для оценки особенностей интимной гигиены применялся валидированный опросник оценки интимной гигиены, разработанный Karahan и соавт. (Приложение 1). Для анализа связи пищевого поведения с вариантами течения патологических вагинальных выделений использовался валидированный опросник MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) (Приложение 2). В рамках специального обследования выполнялись ПЦР-исследования в режиме реального времени («Фемофлор 16», «Энтерофлор»), оценка уровней экспрессии цитокинов, а также определение полиморфизмов генов, участвующих в иммуногенетическом ответе.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26 (США), а также электронных таблиц "Microsoft Excel".

Проверка распределения выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В условиях нормального распределения количественные переменные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартного отклонения (SD). При отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и интерквартильный интервал (Q1-Q3). Категориальные показатели представлялись в виде абсолютных значений с указанием процентных долей. Для сравнения групп использовались непараметрические методы: критерий Манна–Уитни (2 группы) или Крускала–Уоллиса (≥ 3 групп) – для количественных показателей, χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера – для категориальных

данных. Рассчитывалось отношение рисков (ОР), порог отсечки, AUC, чувствительность и специфичность (ROC-анализ). Связь переменных оценивалась регрессионным анализом (логистическая регрессия). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ медицинской документации пациенток, включенных в исследование, позволил выявить ведущие факторы риска, клинико-anamнестические и поведенческие характеристики, связанные с рецидивирующими патологическими вагинальными выделениями.

Медиана числа половых партнёров в анамнезе у пациенток с рецидивами (IIa, IIб) составила 4,5 (2,0–8,0; 3,0–8,0), что статистически значимо превышало аналогичные показатели при эпизодическом течении (Ia, Iб) и в контрольной группе (2,0 (1,0–7,0; 1,0–5,0; 1,0–4,0); $p < 0,001$). Данный фактор был ассоциирован как с воспалительными, так и с невоспалительными рецидивами, что подтверждает его универсальную роль в нарушении стабильности вагинального микробиоценоза [Geng N. et al., 2016].

Сопутствующая аллергическая патология значимо чаще встречалась у пациенток с рецидивирующими воспалительными вагинальными выделениями (IIa): 30/38, 78,9% против 8/27, 29,6% у пациенток с эпизодическими воспалительными выделениями (Ia) ($p < 0,001$). Кроме того, каждая четвёртая пациентка с рецидивирующими воспалительными выделениями имела в анамнезе аутоиммунные процессы (10/38, 26,3%), в то время как в группе эпизодических воспалительных выделений подобные состояния были отмечены лишь у 1/27, 3,7% (Рисунок 1). В группе женщин с рецидивирующими невоспалительными выделениями таких ассоциаций не было выявлено. Известно, что для аллергических и аутоиммунных заболеваний характерен преобладающий Th1/Th17-ответ, что может способствовать поддержанию хронического воспалительного фона во влагалище [Waite J.C. et al. 2012, Bagri P. et al. 2022]. Полученные нами данные свидетельствуют о возможной роли иммунологических факторов - склонности к аллергическим и аутоиммунным реакциям и общей

иммунологической гиперреактивности в формировании рецидивирующего течения воспалительных патологических выделений.

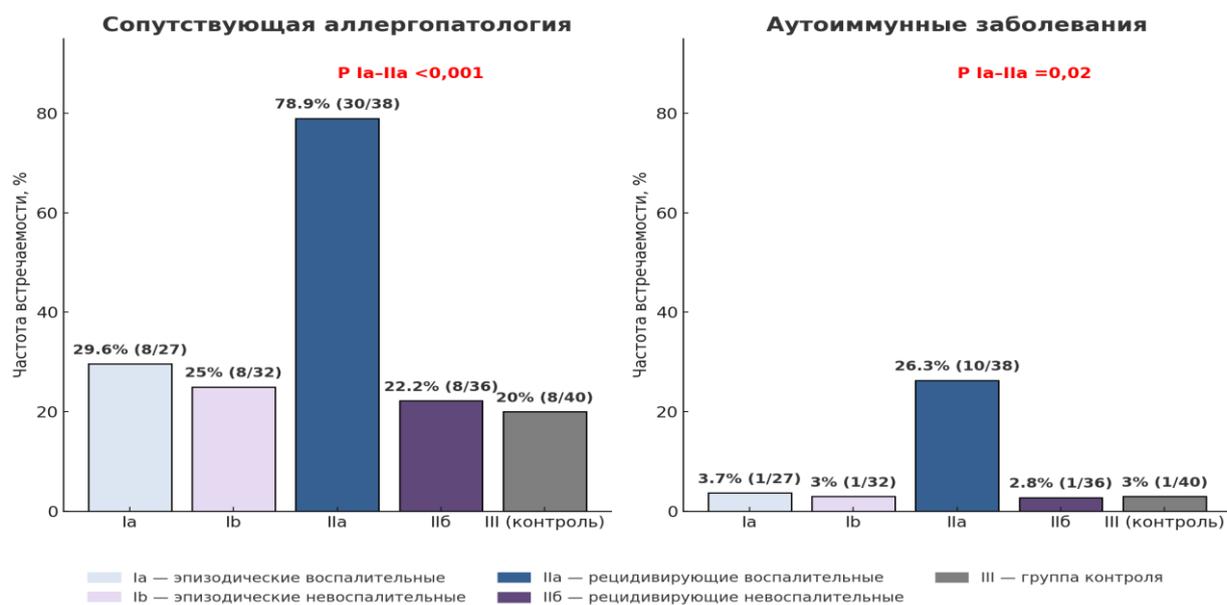


Рисунок 1 - Частота встречаемости сопутствующей аллергопатологии и аутоиммунных заболеваний

Несбалансированная диета I типа (с преобладанием переработанных продуктов, насыщенных жиров и простых углеводов и низким содержанием клетчатки и ω -3 ПНЖК) оказалась значимым модифицируемым фактором риска рецидивов воспалительных выделений. Такая диета статистически значимо чаще встречалась у пациенток с рецидивами как воспалительного, так и невоспалительного генеза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При сравнении рецидивов с эпизодическими случаями различия были статистически значимы лишь для воспалительного варианта (52,6 %, 20/38 против 25,9%, 7/27; $p = 0,042$).

Несбалансированный рацион питания, влияя на гомеостаз кишечной микробиоты, способствует снижению доли защитных *Lactobacillus spp.* и росту УПМ во влагалище [Emmanuel A. et al., 2020]. Потенциально кишечник может выступать «резервуаром» бактерий (*E. coli*, *Enterococcus* и др.), транслокация которых провоцирует вагиниты [El Aila N.A. et al., 2009]. Влияние реализуется как через прямую колонизацию, так и посредством метаболитов и иммуномодуляции. Так, повышенное соотношение филумов *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечнике можно считать маркером дисбиоза, ассоциированного с метаболическими

нарушениями (ожирение, сахарный диабет) и хроническим воспалением [Wang M. et al., 2025].

По результатам проведённого исследования установлено, что у женщин с патологическими вагинальными выделениями происходят специфические изменения состава кишечной микробиоты по сравнению со здоровой популяцией. При эпизодических (Ia) и особенно рецидивирующих (IIa) воспалительных выделениях отмечалось статистически значимое снижение доли *Bacteroidetes* и рост соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* — маркера кишечного дисбиоза (медиана 11,5 (6,9-16,9) против 19,7 (8,0-35,7); $p < 0,05$) (Рисунок 2а). При невоспалительном характере выделений (Iб, IIб) наблюдалась аналогичная, но менее выраженная, статистически незначимая тенденция (Рисунок 2б).

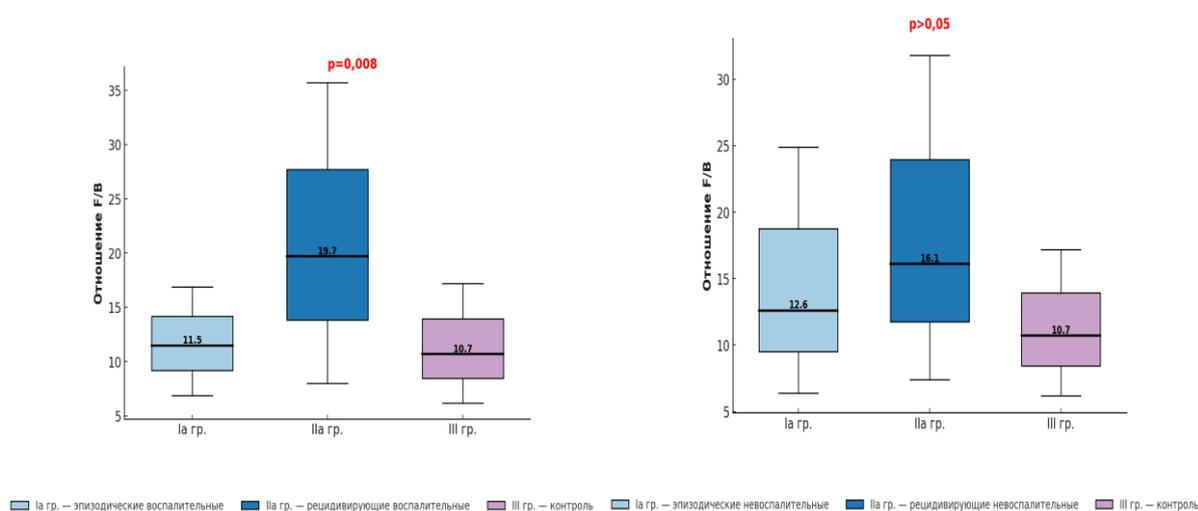


Рисунок 2а - Структура микробиоты кишечника у женщин с патологическими воспалительными выделениями

Рисунок 2б - Структура микробиоты кишечника у женщин с патологическими невоспалительными выделениями

Поведенческие факторы оказались особенно значимыми при рецидивирующих невоспалительных выделениях. Пациентки IIб группы статистически значимо чаще отмечали неправильную интимную гигиену (17/36, 47,2 % против 3/27, 11,1%– 10/40, 25 % в остальных группах; $p < 0,05$), ежедневное использование гигиенических прокладок (27/36, 75 % против 7/45, 17%–13/38, 34 %; $p < 0,05$) и спринцеваний (24/36, 66,7 % против 5/27, 18,5%–17/38, 44,7 %; $p < 0,05$) (Рисунок 3).

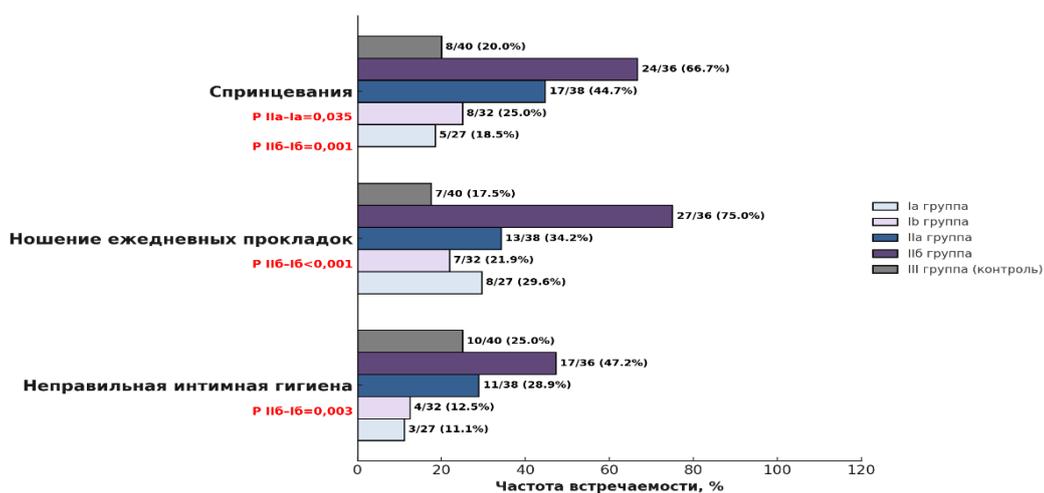


Рисунок 3- Особенности гигиенических привычек у исследуемых пациенток

Эти привычки способствуют снижению лактобацилл, росту условно-патогенных анаэробов и формированию устойчивого дисбиоза без выраженной активации иммунного ответа [Karahan et al.,2017].

Таким образом, число половых партнёров является общим предиктором рецидивирующих патологических выделений, как воспалительного, так и невоспалительного генеза. При воспалительном характере существенное значение имеют иммунологические факторы (аллергические и аутоиммунные заболевания) и несбалансированное питание, тогда как при невоспалительном — модифицируемые поведенческие факторы, связанные с интимной гигиеной. Выявленные характеристики целесообразно учитывать при прогнозировании риска рецидивов и разработке персонализированных профилактических программ.

Анализ микробиоты влагалища продемонстрировал, что рецидивирующие выделения независимо от клинического фенотипа (воспалительный или невоспалительный) сопровождаются более выраженным дисбиозом по сравнению с эпизодическими формами. Наибольший дефицит *Lactobacillus spp.* был выявлен при рецидивирующих воспалительных выделениях (IIa) — медиана 0,8 % (0,0%-3,8%) против 36,4 % (19,9%-55,7%) при эпизодических (Ia) и 98,7 % (98,2%-99,8%) в контроле ($p < 0,05$) (Рисунок 4а). Аналогичная картина была отмечена при невоспалительных формах (IIб: 0,2 % (0,1%-2,3%) против 34,6 % (0,9-48,7%) в Ib; $p < 0,05$) (Рисунок 4б). Полученные данные согласуются с результатами

исследований, подтверждающих связь рецидивов с глубоким дефицитом лактобацилл вне зависимости от первоначального триггера [Gustin A.T. et al., 2022].

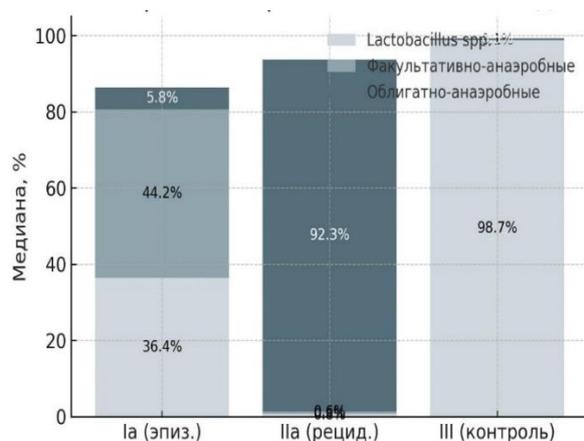


Рисунок 4а - Структура микробиоты влагалища у женщин с патологическими воспалительными выделениями

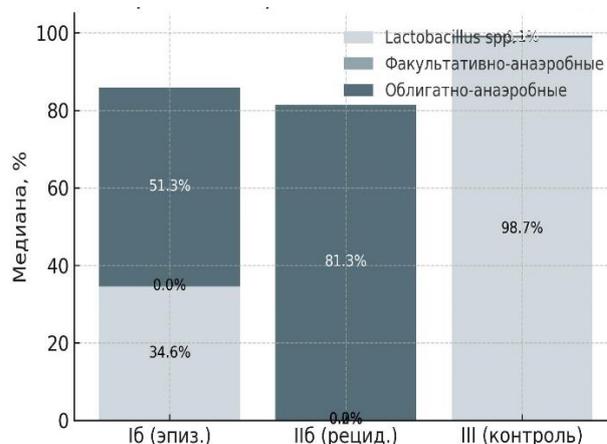


Рисунок 4б - Структура микробиоты влагалища у женщин с патологическими невоспалительными выделениями

Детальный анализ микробиоты влагалища показал, что при эпизодических воспалительных выделениях (Ia) преобладали факультативные анаэробы (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*) — 44,2 % против 0,6 % при рецидивах (IIa) и 0,1 % в контроле ($p < 0,05$). Это согласуется с концепцией аэробного вагинита, характеризующегося выраженной воспалительной симптоматикой и собственным провоспалительным потенциалом аэробных микроорганизмов [Donders G.G. et al., 2015]. Напротив, при рецидивах воспалительного генеза (IIa) доминировали облигатные анаэробы (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и др.), совокупная относительная представленность которых превысила как контрольную группу, так и группу с эпизодическим течением (Ia) ($p < 0,001$). Количественное определение уровня экспрессии мРНК генов, отвечающих за местный иммунный ответ, продемонстрировало, что каждому конкретному варианту течения воспалительных вагинальных выделений соответствует свой характерный цитокиновый профиль.

Известно, что инициация воспалительного процесса во многом определяется взаимодействием между эффекторными и регуляторными субпопуляциями Т-клеток [Ronit A. et al., 2017]. Эффекторные Т-клетки выполняют

провоспалительную функцию, классифицируются в соответствии с характерными цитокинами и играют ключевую роль в защите от патогенов: клетки Th1 вырабатывают интерферон гамма (IFN γ) и IL 2, обеспечивая клеточный иммунитет; клетки Th17 вырабатывают IL 17 и участвуют в защите от внеклеточных бактерий и грибковых патогенов [Miossec P. et al., 2009]. Напротив, регуляторные T-клетки обладают противовоспалительными свойствами, ограничивают активность эффекторных клеток и поддерживают иммунный гомеостаз, в том числе за счёт секреции IL-10 [Corthay A. et al., 2009]. Кроме того, IL-18 играет важную роль в формировании Th1-ответа, стимулируя продукцию IFN- γ T- и NK-клетками [Dinarello C.A. et al., 1999].

Согласно полученным результатам, при эпизодических воспалительных выделениях отмечалось статистически значимое повышение экспрессии мРНК TLR4 и IL10 при отсутствии различий по уровню IL18 по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что отражает активацию врождённого иммунитета [Nasu K. et al., 2010]. Для пациенток с рецидивирующим течением воспалительных выделений был характерен иной профиль, соответствующий хронической стимуляции врожденного иммунитета с его последующим истощением: статистически значимое повышение IL10 на фоне сниженного IL18 по сравнению с эпизодическим течением ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об истощении Th1-ответа и компенсаторной гиперактивации противовоспалительных механизмов. Индекс воспаления (ИВ) при рецидивирующем течении также был значимо выше, чем при эпизодическом (83,9 против 68,5; $p < 0,001$) (Рисунок 5а).

Известно, что некоторые микроорганизмы способны индуцировать продукцию IL-10 для подавления активности врождённого иммунитета [Kalia Нью et al., 2019]. Подобные механизмы описаны при рецидивирующем КВВ, где гиперпродукция противовоспалительных цитокинов в сочетании с недостаточной активностью Th1-ответа способствует персистенции инфекции [GeG. et al., 2022]. Таким образом, чрезмерная секреция IL-10 является универсальным механизмом, способствующим формированию локального иммунодефицита с повышенной склонностью к хроническим инфекциям.

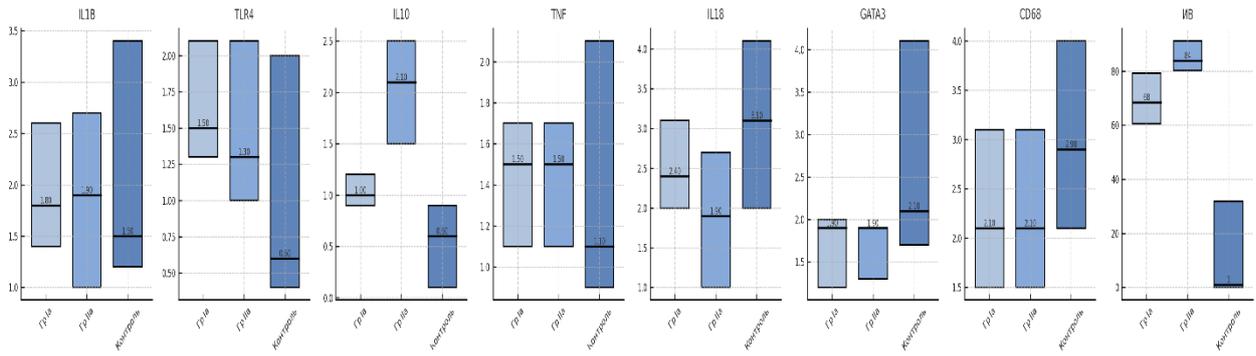


Рисунок 5а - Профиль мРНК генов иммунного ответа в вагинальных соскобах пациенток с воспалительными патологическими выделениями

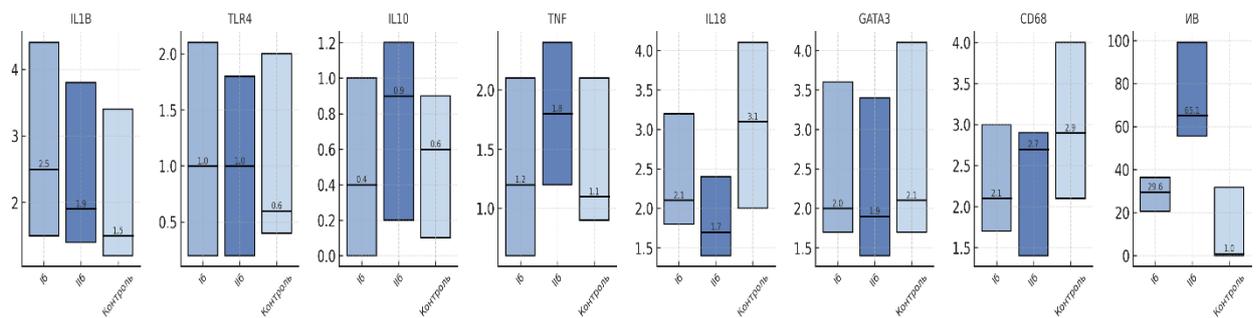


Рисунок 5б - Профиль мРНК генов иммунного ответа в вагинальных соскобах пациенток с невоспалительными патологическими выделениями

Иммунологическая уязвимость пациенток с рецидивирующими выделениями воспалительного генеза подтверждается более частой встречаемостью аллергической и аутоиммунной патологии в этой группе, а также значимой распространенностью «рискового» гаплотипа GG IL10 (-1082 G> A). Он был выявлен у 50% (19/38) пациенток с воспалительными рецидивами против 11% (3/27) при эпизодическом течении (OR=2,0; 95% ДИ 1,3–2,8; p=0,001), (Таблица 1), что указывает на роль врожденной иммунной гиперреактивности в их патогенезе [Larsson L. et al., 2010].

Современные публикации указывают, что Th1/Th17-смещенный ответ характерен для аутоиммунных и атопических заболеваний и сопровождается гиперпродукцией IFN- γ и IL-17 [Belpraire A. et al., 2022]. Повторная антигенная стимуляция ведёт к росту IL-10, снижению IL-18 и истощению эффекторных Т-клеток. Это подтверждает, что хроническое воспаление при рецидивирующих

выделениях связано не только с действием микроорганизмов, но и с сенсбилизацией иммунной системы.

Таблица 1 - Распределение генотипов IL10 1082 G> A у пациенток с рецидивированием патологических выделений воспалительного генеза

Ген	Позиция в гене	rs-номер	Аллель		Частота генотипа				
			A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	χ^2 - тест, р-уровень	V Крамера
IL10	-1082 G>A	rs1800896	A	G					
Группа Ia n= 27					6 (22,2%)	18 (66,7%)	3 (11,1%)	0,02	0,405
Группа IIa n= 38					7 (18,4%)	12 (31,6%)	19 (50%)		

Данные представлены в виде абсолютных частот и процентов от общего числа наблюдений; р-уровень - χ^2 -критерий Пирсона

Анализ микробиоты влагалища при невоспалительных выделениях показал различия между эпизодическим и рецидивирующим течением. При эпизодическом течении дисбиоз формировался главным образом за счет *Gardnerella vaginalis* ($p > 0,05$), тогда как при рецидивах отмечалось повышение представленности других облигатно-анаэробных микроорганизмов, при этом статистическая значимость различий была достигнута только для *Sneathia spp.* и *Atopobium vaginae* ($p < 0,05$). Полученные данные отражают формирование более устойчивого дисбиотического состояния при хронизации процесса. Согласно литературе, БВ развивается последовательно: сначала *G. vaginalis* вытесняет *Lactobacillus* и формирует биоплёнку, к которой присоединяется *Prevotella bivia*, а на более поздних стадиях — *Atopobium vaginae* и *Sneathia spp.*, вызывающими десквамацию эпителиальных клеток, покрытых биоплёночным комплексом.

Это, в свою очередь, вызывает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов эпителиальными и иммунокомпетентными клетками [Muzny С.А. et al., 2020], что подтверждается значительным увеличением индекса воспаления (ИВ) при рецидивирующих невоспалительных выделениях по сравнению с эпизодическими формами: 65,1 (55,6-99,0) против 29,6 (20,6-36,4), ($p < 0,01$) (рис. 5б).

Цитокиновый профиль также подтвердил скрытую иммунную активацию (Рисунок 5б). У пациенток с рецидивирующими невоспалительными выделениями выявлено повышение IL 10 и TNF α ($p < 0,05$) при одновременном снижении IL 18 по сравнению с эпизодическим течением и контролем ($p > 0,05$). При этом уровни IL1 β и TLR4 существенно не изменялись ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии хронического субклинического воспаления, что может увеличить риск последующих инфекционных осложнений.

Изучение генетической архитектуры выявило ассоциации, объясняющие межиндивидуальные различия восприимчивости к заболеванию.

Таблица 2 - Распределение генотипов IL10 1082 G> A, TNF- α -238 G> A, CRHR1 (rs17689966) у пациенток с рецидивированием патологических выделений невоспалительного генеза

Ген	Позиция в гене	rs-номер	Аллель		Частота генотипа				
			A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	χ^2 -тест, p-уровень	V Крамера
IL10	-1082	rs1800896	A	G					
Группа Iб n= 32					15 (46,9%)	13 (40,6%)	4 (12,5%)	0,05	0,299
Группа IIб n= 36					11 (30,6%)	11 (30,6%)	14 (38,9%)		
TNF-α	-238	rs 361525	A	G					
Группа Iб n= 32					6 (18,8%)	14 (43,8%)	12 (37,5%)	0,03	0,320
Группа IIб n= 36					6 (16,7%)	5 (13,9%)	25 (69,4%)		
CRHR1		rs17689966	A	G					
Группа Iб n= 32					5 (15,6%)	15 (46,9%)	12 (37,5%)	0,02	0,320
Группа IIб n= 36					5 (13,9%)	6 (16,7%)	25 (69,4%)		

Данные представлены в виде абсолютных частот и процентов от общего числа наблюдений; p-уровень - χ^2 -критерий Пирсона

Гомозиготный вариант GG полиморфизма IL10 -1082 G> A, связанный с гиперпродукцией IL-10, встречался в 3 раза чаще при рецидивах и сопровождался IL-10-доминирующим цитокиновым профилем (39% (14/36) во II б группе против

12,5% (4/32) в Ib группе, OR=1,8 (95% ДИ 1,2;2,6), p=0,03). Генотип GG TNF α –238 G> A, усиливающий NF- κ B активацию, выявлен у 69,4% (25/36) пациенток с рецидивами против 37,5% (12/32) при эпизодах (OR=1,9 95% ДИ 1,1;3,2, p=0,01) и ассоциировался с повышением TNF- α . Полиморфизм CRHR1 (rs17689966), связанный с усиленным стресс-ответом, удваивал риск рецидивов (69,4% (25/36) против 37,5 % (12/32), OR=1,9 (95% ДИ 1,1;3,2), p=0,01) (Таблица 2), что подчёркивает роль нейроиммунного взаимодействия. Полученные данные согласуются с результатами, демонстрирующими влияние полиморфизмов CRHR1 на риск развития БВ в условиях стресса и курения [Ruckman K.K. et al., 2009; Galea S. et al., 2013].

Таким образом, рецидивирующие невоспалительные вагинальные выделения отличаются наличием зрелой анаэробной биоплёнки, выраженным дефицитом *Lactobacillus*, характерным смещением цитокинового профиля в сторону IL-10 при сниженных концентрациях IL-18, а также специфической иммуногенетической предрасположенностью. Такое сочетание на фоне субклинического воспаления приводит к формированию устойчивого дисбиоза, малочувствительного к стандартным схемам терапии, что подчёркивает необходимость внедрения персонализированных, иммуногенетически ориентированных подходов к коррекции данной патологии.

Многофакторный бинарный логистический анализ позволил разработать две прогностические модели рецидивов патологических выделений. Для воспалительного варианта достоверное прогностическое значение имели такие факторы, как наличие сопутствующей аллергопатологии, число половых партнёров и генотип GG гена IL10-1082 G> A. Классифицирующая дискриминантная функция имела вид:

$$Z = -6,5 + 1,365 * П + 2,668 * А + 2,104 * IL10, \text{ где}$$

-6,5- константа

П- количество половых партнёров

А- сопутствующая аллергопатология

IL10 – генотип GG в локусе -1082 G> A гена IL10

Функция характеризует прямую зависимость риска от каждой из них: аллергия повышает вероятность рецидива приблизительно в 14 раз, каждый новый половой партнёр — в четыре раза, а носительство GG-генотипа — в восемь раз. Модель статистически значима ($p < 0,001$), объясняет 66,7 % вариабельности (Nagelkerke R^2) и демонстрирует высокую диагностическую ценность ($AUC = 0,924$; 92 % чувствительность, 77 % специфичность) (Рисунок 6а).

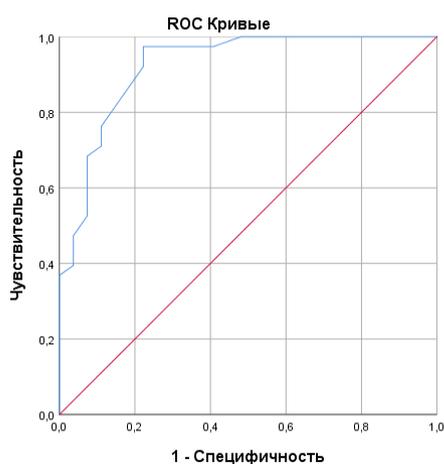


Рисунок 6а - Прогностическая значимость модели (ROC-анализ) для воспалительных рецидивов

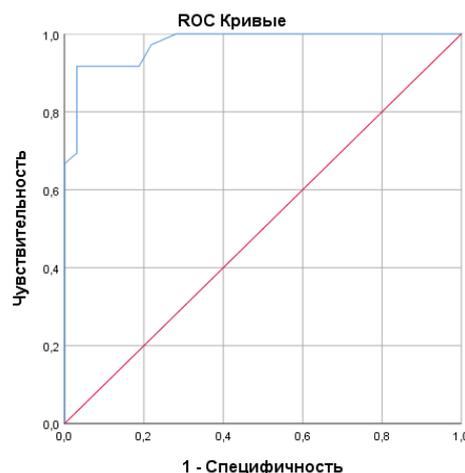


Рисунок 6б - Прогностическая значимость модели (ROC-анализ) для невоспалительных рецидивов

При невоспалительном течении решающими предикторами стали ношение ежедневных прокладок, спринцевания, количество половых партнёров и генотип GG полиморфизма $TNF-\alpha-238 G > A$.

Уравнение имело вид:

$$Z = -6,5 + 1,365 * \Pi + 2,668 * A + 2,104 * IL10, \text{ где}$$

-6,5- константа

Π - количество половых партнеров

A- сопутствующая аллергия

IL10 – генотип GG в локусе -1082 $G > A$ гена IL10

Установлено, что появление новых половых партнёров увеличивает риск рецидива в 8,4 раза, использование прокладок — в 31,7 раза, спринцеваний — в 13,5 раза, а наличие GG-вариант гена $TNF-\alpha$ — в 69 раз. Построенная модель является статистически значимой ($p < 0,001$), объясняет 85,2 % вариабельности и

демонстрирует высокую диагностическую точность (AUC = 0,974 чувствительность – 91 %, специфичность – 93 %) (Рисунок 6б).

Таким образом, рецидивы патологических вагинальных выделений формируются под совместным влиянием поведенческих и генетических факторов: при воспалительном варианте ключевую роль играет иммунорегуляторный полиморфизм IL10, тогда как для невоспалительных выделений наиболее значимы провоспалительный полиморфизм TNF- α и поведенческие факторы, нарушающие экосистему влагалища. Высокие значения AUC обеих моделей ($> 0,9$) позволяют рекомендовать их для использования в персонализированном прогнозировании риска рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Поведенческие факторы, включая множественное количество половых партнёров, нерациональные гигиенические привычки и несбалансированное питание, значимо ассоциированы с риском рецидивирующих патологических влагалищных выделений и могут рассматриваться как модифицируемые предикторы, подлежащие коррекции в рамках профилактических и терапевтических стратегий.
2. Рецидивирующие патологические выделения сопровождаются вагинальным дисбиозом с существенным снижением доли *Lactobacillus spp.* и преобладанием анаэробных микроорганизмов, а также характерными изменениями кишечного микробиома с увеличением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Данные изменения подтверждают системный характер процесса и обосновывают необходимость комплексной оценки состояния кишечной микробиоты при обследовании и лечении таких пациенток.
3. При рецидивирующих патологических вагинальных выделениях наблюдаются характерные изменения экспрессии генов иммунного ответа (в частности, IL10, IL18, TNF- α) в зависимости от генеза патологических выделений. Выявленные изменения свидетельствуют о роли иммунных регуляторных

механизмов в патогенезе рецидивов и обосновывают целесообразность проведения иммунологического мониторинга у пациенток с частыми эпизодами выделений.

4. Выявление ассоциаций полиморфизмов IL10, TNF- α и CRHR1 с рецидивами патологических выделений является новым фактором риска, что позволяет рекомендовать генотипирование у пациенток с частыми рецидивами. Идентификация генетически обусловленной группы «высокого риска» создаёт условия для персонализированного подхода в терапии.

5. Разработанный тактический алгоритм, объединяющий клинико-лабораторные, молекулярно-биологические и генетические методы исследования, показал высокую прогностическую точность и способность выявлять пациенток группы высокого риска. Его внедрение в клиническую практику может обеспечить более обоснованную дифференциацию терапии и профилактики, что в конечном итоге направлено на снижение частоты рецидивов патологических выделений и улучшение клинического прогноза.

Практические рекомендации

1. При первичном обращении пациенток с патологическими вагинальными выделениями необходимо уточнять наличие аллергических и аутоиммунных заболеваний, особенности интимной гигиены и питания. Всем пациенткам показано базовое обследование (микроскопия мазка, гинекологический осмотр) для определения воспалительного или невоспалительного характера выделений.
2. При рецидивирующем течении целесообразно проведение углубленного обследования, включающего микробиологическое и молекулярно-генетическое тестирование.
3. У пациенток с рецидивирующими воспалительными выделениями рекомендуется оценка характера питания, микробиоты кишечника. При выявлении несбалансированного рациона показана консультация диетолога. При наличии признаков нарушений кишечной микробиоты рекомендуется дополнительное обследование и консультация гастроэнтеролога. В случаях выявления аллергических или аутоиммунных заболеваний в анамнезе пациенткам показано

консультирование аллерголога для уточнения факторов риска и индивидуализации тактики ведения.

4. У пациенток с рецидивирующими невоспалительными выделениями следует проводить анкетирование по вопросам интимной гигиены; выявленные неблагоприятные привычки подлежат коррекции для восстановления микробиоты и снижения риска рецидивов.

5. Пациенткам с рецидивирующими вагинальными выделениями рекомендуется генотипирование полиморфизмов IL10-1082G> А, TNF-238G> А и CRHR1 (rs17689966). Выявление генотипов риска (GG) требует консультации иммунолога и включения пациенток в программу динамического наблюдения с регулярным контролем микробиоты.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Валидация прогностической модели на более крупных выборках пациенток, в том числе в условиях мультицентровых исследований, для повышения точности оценки риска и адаптации алгоритма к разным клиническим ситуациям.

Создание автоматизированных аналитических инструментов с использованием технологий искусственного интеллекта; это позволит унифицировать диагностический процесс и минимизировать влияние субъективного фактора при интерпретации данных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вагинальный и кишечный микробиом у пациенток с рецидивирующими воспалительными и невоспалительными патологическими вагинальными выделениями / **А. Т. Уруймагова**, Е. А. Межевитинова // **Медицинский оппонент**. - 2025. - Т.. 30, № 2. - С. 57–63.
2. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении / **А. Т. Уруймагова**, В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, А. Е. Донников // **Гинекология**. - 2021. - Т.. 23, № 4. - С. 286–293.
3. Дисбиотические нарушения и показатели врожденного иммунитета

при бактериальном вагинозе / **А. Т. Уруймагова**, В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, А. Е. Донников // **Акушерство и гинекология**. - 2021. - N 9. - С. 28–35.

4. Иммуногенетические механизмы рецидивирования патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста / **А. Т. Уруймагова**, Е. А. Межевитинова, А. Е. Донников // **Акушерство и гинекология**. - 2025. - N 7. - С. 103–111.

Приложение 1

Шкала оценки интимной гигиены

Общие гигиенические привычки

1. Я принимаю ванну как минимум раз в неделю.
2. Я ежедневно меняю нижнее бельё.
3. Моё нижнее бельё обычно белое.
4. Моё нижнее бельё обычно из хлопка.
5. Нижнее бельё используется исключительно мною.
6. Я глажу своё нижнее бельё.
7. Я меняю нижнее бельё каждые 3–4 дня.
8. Я регулярно удаляю лобковые волосы, чтобы не допустить их отрастания.
9. Я мою руки перед посещением туалета
10. После посещения туалета всегда подмываюсь спереди назад.
11. После каждого посещения туалета, чтобы не оставаться влажной, вытираюсь туалетной бумагой
12. Я мою руки после посещения туалета.

Менструальная гигиена

13. Во время менструации я использую только коммерческие прокладки
14. Во время менструации я использую самодельные (тканевые) прокладки.
15. Перед сменой прокладки во время менструации я мою руки.
16. После смены прокладки во время менструации я мою руки.
17. Даже если прокладка ещё не загрязнена, я меняю её каждые 3–4 часа.
18. Во время менструации я иногда принимаю тёплый душ.
19. Если моё нижнее бельё не загрязнено во время менструации, я его не меняю.
20. Я меняю прокладку только тогда, когда она полностью пропитана.

Осведомленность о патологических изменениях

21. При ощущении зуда или жжения в области гениталий я обращаюсь к врачу
22. При неприятном запахе или изменении цвета влагалищных выделений я обращаюсь к врачу.
23. Я обращаю внимание на любые признаки заболеваний в области гениталий.

*Все пункты оценивались по 5-балльной шкале Лайкерта:

- 1 - полностью не согласен
- 2- не согласен
- 3 - нейтрально
- 4 - согласен
- 5 -полностью согласен

**Пункты 7, 14, 19, 20 и 23 оценивались в обратном порядке.

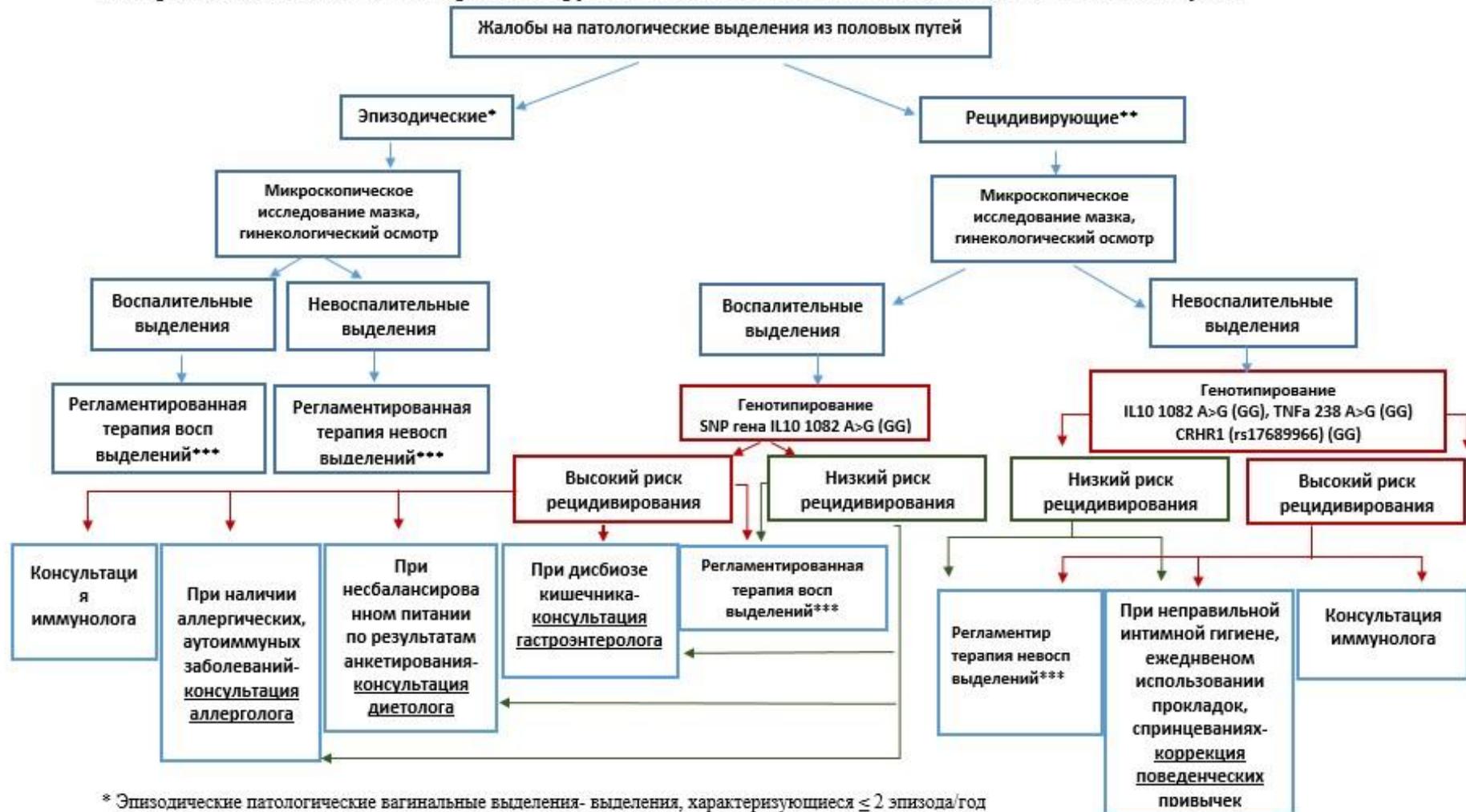
Приложение 2

Опросник по питанию

<i>Вопросы</i>	<i>Критерии для 1 балла</i>
1. Используете ли вы оливковое масло в качестве основного кулинарного жира?	Да
2. Сколько оливкового масла вы потребляете в день (включая масло, используемое для жарки, салатов, приготовления блюд вне дома и т. д.)?	≥ 4 ст. л.
3. Сколько порций овощей вы потребляете в день? (1 порция: 200 г [гарниры считаются половиной порции])	≥ 2 (≥ 1 порция в сыром виде или в виде салата)
4. Сколько фруктовых единиц (включая натуральные фруктовые соки) вы употребляете в день?	≥ 3
5. Сколько порций красного мяса, гамбургеров или мясных продуктов (ветчины, колбасы и т. д.) вы потребляете в день? (1 порция: 100–150 г)	< 1
6. Сколько порций масла, маргарина или сливок вы потребляете в день? (1 порция: 12 г)	< 1
7. Сколько сладких или газированных напитков вы выпиваете в день?	< 1
8. Сколько вина вы выпиваете в неделю?	≥ 7 стаканов
9. Сколько порций бобовых вы потребляете в неделю? (1 порция: 150 г)	≥ 3
10. Сколько порций рыбы или моллюсков вы потребляете в неделю? (1 порция — 100–150 г рыбы или 4–5 порций или 200 г моллюсков)	≥ 3
11. Сколько раз в неделю вы употребляете готовые сладости или выпечку (не домашнего приготовления), например, торты, печенье, бисквиты, заварной крем?	< 3
12. Сколько порций орехов (включая арахис) вы потребляете в неделю? (1 порция 30 г)	≥ 3
13. Вы предпочитаете употреблять в пищу мясо курицы, индейки или кролика вместо телятины, свинины, говядины или сосисок?	Да
14. Сколько раз в неделю вы едите овощи, макароны, рис или другие блюда, приправленные софрито (соусом из томатов и лука, лука-порея или чеснока, тушенным на оливковом масле)?	≥ 2

Приложение 3

Алгоритм ведения пациенток с рецидивирующими патологическими выделениями из половых путей



* Эпизодические патологические вагинальные выделения- выделения, характеризующиеся ≤ 2 эпизода/год

** Рецидивирующие патологические вагинальные выделения- выделения, характеризующиеся ≥ 3 эпизода/год

***Регламентированная терапия патологических выделений- терапия согласно Клиническим Рекомендациям РФ, 2019; ISSVD, 2023