

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Осипова Людмила Кирилловна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Колесникова Екатерина Викторовна

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
 ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Этиология вульвовагинальных инфекций	15
1.2 Эпидемиологические аспекты вульвовагинальных инфекций	16
1.3 Факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций	17
1.3.1 Инфекционные факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	18
1.3.2 Генетические и этнические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	19
1.3.3 Гормональные факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	20
1.3.4 Гигиенические, сексуальные и поведенческие факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	23
1.3.5 Иммунологические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	26
1.3.6 Дефицит микронутриентов, как фактор риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	29
 ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Контингент обследованных лиц	34
2.2 Программа и дизайн исследования	37
2.3 Методы исследования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	41

2.3.1 Клинические методы исследования	41
2.3.2 Инструментальные методы исследования	41
2.3.3 Лабораторные методы исследования	42
2.3.4 Статистические методы исследования	44
 ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ	 45
3.1 Характеристика исследуемой выборки по возрастным, клинико- анамнестическим и лабораторным показателям	45
3.2 Роль гигиенических и интимно-бытовых факторов в развитии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	50
3.3 Вклад акушерско-гинекологических и соматических факторов в развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций	63
 ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МИКРОНУТРИТИВНОГО СТАТУСА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК	 73
4.1 Особенности содержания сывороточного железа у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями	74
4.2 Уровень ферритина в венозной крови у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями	76
4.3 Особенности содержания витамина B12 в венозной крови у больных с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями	78
4.4 Сравнительный анализ содержания в венозной крови витамина B9 у больных с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями	79
4.5 Содержание витамина D в крови пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями	81
 ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬОВОАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	 83

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	89
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
7.1 Клинико-anamnestические и гигиенические факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций	98
7.2 Дефицит микронутриентов, как фактор риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций	108
7.3 Иммунологические факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
Выводы	119
Практические рекомендации	122
Перспективы дальнейшей разработки темы	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	150
ПРИЛОЖЕНИЯ	154
Приложение А. Акты внедрения	154
Приложение Б. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день воспалительные и невоспалительные заболевания нижних отделов урогенитального тракта наиболее часто обусловлены размножением условно-патогенной микрофлоры на фоне снижения количества лактобацилл, т.е. являются проявлением дисбиоза влагалища [140]. При этом к настоящему времени остается дискуссионным сам термин «вагинальный дисбиоз», что связано с многообразием этиологии, вариантов патогенеза и клинических проявлений дисбиоза влагалища [7, 25]. Так, на данный момент дисбиоз влагалища рассматривается в качестве собирательного термина, включающего в себя бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и неспецифический вагинит (в последнее время используется термин «аэробный вагинит») [5, 189]. При этом, несмотря на наличие в гинекологической практике большого количества разнообразных по действию лекарственных средств для лечения дисбиоза влагалища, остается нерешенной проблема рецидивирования данного заболевания. К установленным факторами риска развития рецидивов дисбиоза влагалища относят высокую частоту вагинальных половых актов, курение, оральный и анальный секс, эндокринную дисфункцию (атрофические нарушения урогенитального тракта в пери- и постменопаузе, патология щитовидной железы), необоснованную и нерациональную антибиотикотерапию и другое [104, 172, 186, 198]. Имеет значение также нарушение гигиены, применение гигиенических прокладок, использование внутриматочных средств, спермицидов, влагалищных диафрагм, спринцеваний с антисептиками и т.п. [39, 99, 204]. Однако, даже при исключении распространенных факторов риска не всегда удается предотвратить рецидивирование дисбиоза влагалища у пациенток.

Большое внимание в последние годы уделяется влиянию локального и системного иммунитета на состояние микробиоценоза влагалища. В первую очередь, это касается системы врожденного иммунитета на местном уровне, а

именно его цитокинового, антимикробного (антимикробные пептиды) и бактериального (лактобациллы) звеньев [108, 165, 200]. Так, у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом даже в период ремиссии отмечено снижение содержания ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ , что может приводить к изменению в составе бактериальной флоры влагалища [7, 22].

Следует отметить, что наряду с многочисленными исследованиями, посвященными влиянию количества и вида лактобацилл, а также цитокинового статуса на риски рецидивирования дисбиоза влагалища, антимикробному звену врожденного иммунитета при данной патологии в современной научной литературе уделяется недостаточное внимание. При этом именно антимикробные пептиды являются одной из первых линий защиты от бактерий, грибов и вирусов [48, 65]. Тем не менее, большинство исследований о роли антимикробных пептидов в хронизации патологических воспалительных процессов посвящено их изучению в желудочно-кишечном тракте, легочной системе, при заболеваниях кожи и глаз [23, 118, 187], в то время как данных о влиянии антимикробных пептидов на развитие дисбиотических процессов влагалища в современной научной литературе достаточно мало, и зачастую эти данные носят противоречивый характер. Кроме того, возрастающий в последние годы интерес к изучению влияния микронутриентного дефицита на развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций также требует проведения дальнейших исследований, которые могут сыграть положительную роль в лечении, профилактике и снижении частоты рецидивирования заболевания [65, 77]. Изложенное определяет актуальность выявления значимых факторов риска рецидивирования дисбиоза у женщин, в том числе изучение роли антимикробных пептидов и микронутриентного статуса в развитии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленные исследования микробиоты и цитокинового профиля при вагинальном дисбиозе, врождённые механизмы защиты слизистых, в частности активность антимикробных пептидов, изучены недостаточно. Между тем антимикробные пептиды – ключевой компонент врождённого иммунитета и первый

барьер против патогенных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы [48]. В современной литературе имеется большое количество работ, посвящённых изучению роли антимикробных пептидов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний различных органов и систем, таких как кишечник, дыхательные пути, кожа и органы зрения [119, 143, 187]. Однако данные о роли антимикробных пептидов в поддержании гомеостаза вагинальной среды и их влиянии на развитие и рецидивирование инфекций, ограничены и противоречивы. Механизмы взаимодействия антимикробных пептидов с микробиотой и местным иммунитетом недостаточно изучены. В литературе практически отсутствуют комплексные исследования их связи с микронутриентами и риском рецидивирующих вагинальных инфекций. Интегративный подход, учитывающий врождённый иммунитет и метаболические факторы, необходим для понимания патогенеза.

Несмотря на многочисленные исследования вагинального дисбиоза, роль антимикробных пептидов и нутриционного статуса в развитии рецидивирующих инфекций женских половых путей недостаточно изучена. Это определяет научную и практическую значимость дальнейших исследований данной проблемы.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста путем идентификации факторов риска и прогнозирования развития заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-anamnestические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.
2. Оценить и сопоставить уровни витаминов B9, B12 и витамина D в венозной крови пациенток с различными формами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и в контрольной группе, а также установить особенности витаминного статуса в зависимости от варианта заболевания.
3. Определить содержание сывороточного железа и ферритина в венозной крови у пациенток с различными формами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и в контрольной группе, а также выявить статистически значимые

различия показателей обмена железа в зависимости от клинической формы заболевания.

4. Выделить нейросетевые предикторы и разработать модель прогнозирования риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста на основе интегрального анализа клинико-анамнестических и лабораторных данных с помощью обучения нейросетей.

5. Определить содержание антимикробных пептидов (трансферрина, дефензина и кателицидина) в вагинальном секрете пациенток с различными формами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и в контрольной группе, выявить статистически значимые различия в зависимости от клинической формы заболевания.

6. Разработать, научно обосновать и внедрить в практику алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, основанный на комплексной оценке клинико-анамнестических, иммунологических, микробиологических и нутритивных факторов риска.

Научная новизна исследования:

1. Углублены и дополнены сведения о клинико-анамнестических факторах риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, включающие ряд гинекологических и соматических заболеваний в анамнезе, особенности интимной гигиены, вида нижнего белья и контрацептивного поведения с указанием коэффициентов связи (φ^* , $p < 0,05$).

2. Установлены статистически значимые различия уровней витаминов B9, B12, D, сывороточного железа и ферритина у пациенток с различными формами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, количественно показана степень их уменьшения для отдельных форм заболевания.

3. Разработаны нейросетевая модель и компьютерная программа для прогнозирования риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, позволяющие идентифицировать группы высокого риска развития заболевания среди женщин репродуктивного возраста (свидетельство о государственной регистрации № 2025616738 от 19.03.2025 года).

4. Впервые выполнен комплексный сравнительный анализ уровней ключевых антимикробных пептидов (дефензины, LL-37, трансферрин) в вагинальном секрете у небеременных женщин репродуктивного возраста с различными вариантами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и у клинически здоровой контрольной группы, показаны статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$). Установлены характерные профили паттернов антимикробных пептидов для разных клинических форм рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: выраженное снижение дефензинов и трансферрина при всех вариантах заболевания и специфическая разнонаправленная динамика LL-37 (повышение при рецидивирующем аэробном вагините и выраженное снижение при рецидивирующем кандидозном вульвовагините).

Теоретическая и практическая значимость работы

Углублены представления о локальном врождённом иммунитете влагалища с демонстрацией дифференцированной роли антимикробных пептидов в различных нозологических вариантах рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, что обосновывает концепцию дисфункции антимикробного барьера как одного из ключевых патогенетических механизмов рецидивирования.

Предложенное включение оценки нутритивного статуса (ферритин, сывороточное железо, витамины D, B9, B12) и определение уровней антимикробных пептидов в алгоритм диагностики пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями может повысить информативность диагностики и обосновать таргетную коррекцию выявленных дефицитов.

Разработанная на основе нейросетевой модели компьютерная программа позволяет выделить группы пациенток с повышенным риском развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, у которых можно целенаправленно внедрять простые профилактические мероприятия – QR-код со ссылкой на «Памятку для пациенток» (коррекция дефицита микронутриентов, гигиенические и интимно-бытовые рекомендации), направленные на снижение вероятности заболевания. Ожидается, что адресное информирование и внедрение этих мер у пациенток из выделенных моделью групп повысит эффективность

профилактики и снизит риск развития заболевания при их интеграции в клиническую практику.

Разработанный алгоритм диагностики рецидивирующих вульвовагинальных инфекций служит основанием для разработки протоколов вторичной профилактики их рецидивирования, включающих коррекцию нутритивных дефицитов, локальную иммунотерапию с применением антимикробных пептидов и целевые образовательные меры по гигиене.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено одноцентровое аналитическое исследование типа „случай–контроль“ с проспективным сбором клинико-anamnestических и лабораторных данных. Исследование включало статистический анализ клинико-anamnestических данных исследуемых, клинические (осмотр, рН-метрия влагалища), инструментальные (ультразвуковое исследование органов малого таза, расширенная кольпоскопия), лабораторные (цитологические методы и молекулярные исследования урогенитальных мазков, ПЦР в режиме реального времени для оценки вагинального микробиоценоза, биохимический анализ крови с определением уровня витаминов D, B9, B12 и показателей обмена железа, определение содержания антимикробных пептидов трансферрина, дефензина и кателицидина в вагинальном содержимом) методы исследования, а также математико-статистические методы (дисперсионный, кластерный и корреляционный анализ, обучение нейронных сетей и др.), применяемые в медицинских исследованиях.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (протокол № 158 от 22.05.2026 г.), приняты к сведению изменение названия темы диссертационного исследования без изменения дизайна, выполнено с учетом положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплекс соматических (железодефицитная анемия, инфекции мочевыводящих путей в анамнезе), акушерско-гинекологических (эктопия

цилиндрического эпителия/эктропион цилиндрического эпителия шейки матки на момент исследования, эндометриоз, дисплазия шейки матки II–III ст. и нарушения менструального цикла в анамнезе) и гигиенических факторов (интимная гигиена мылом, парфюмерными средствами, водой без моющих средств, регулярное бритье и восковая депиляция волос в области вульвы, использование неэргономичного нижнего белья, из синтетической ткани, нерациональное использование тампонов и ежедневных прокладок, безбарьерная контрацепция методом прерванного полового акта) статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциирован с развитием рецидивирующих вульвовагинальных инфекций (ϕ^2 от 0,282 до 0,645), что позволяет использовать их для формирования групп риска и персонализированной профилактики рецидивов заболевания.

2. Выявленное снижение относительно контроля содержания в венозной крови уровней ферритина (до 14,3–18,05 нг/мл, в зависимости от варианта заболевания), сывороточного железа (до 9,65–10,8 мкмоль/л), витаминов D (до 18,6 нг/мл – 23,5 нг/мл), B9 (до 3,1–3,4 нг/мл) и B12 (до 341,5–409,0 пг/мл) у больных с различными вариантами вульвовагинальных инфекций позволяет рассматривать дефицит данных микронутриентов в качестве статистически значимых факторов развития заболевания ($p < 0,05$).

3. Выявленные концентрации антимикробных пептидов в вагинальном секрете больных с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями указывают на различия в их иммунопатогенезе ($p < 0,05$): во всех вариантах снижен уровень дефензина (в 2,7–3 раза от контроля) и трансферрина (в 2,4–4,8 раза), а кателицидин резко уменьшен при рецидивирующем кандидозном вульвовагините (в 11 раз) и существенно – при бактериальном вагинозе (в 5 раз), тогда как при аэробном вагините он повышен в 1,6 раза. Выявленные отклонения в уровне антимикробных пептидов подтверждают дисфункцию врождённого иммунитета при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях и перспективу дифференцированной локальной иммунотерапии препаратами, содержащими антимикробные пептиды.

4. Разработанный алгоритм диагностики рецидивирующих вульвовагинальных инфекций наряду с выделением контингента группы риска по их

развитию с использованием предложенной нейросетевой модели прогнозирования, предполагает модифицировать профилактические и гигиенические мероприятия, направленные на снижение риска развития рецидивов заболевания, а также обосновывает проведение локальной иммунотерапии антимикробными пептидами и коррекции выявленных микронутриентных дефицитов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечены достаточным объемом клинического материала ($n = 190$), наличием групп сравнения, применением современных клинических, лабораторных и иммунологических методов исследования, а также использованием адекватных методов статистической обработки данных. Это позволило провести объективную оценку полученных результатов, сформулировать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации.

Основные результаты проведенной работы были представлены на: II конгрессе акушеров-гинекологов ЮФО «Современные инновации в акушерстве и гинекологии» (Геленджик, 2021 г.); III конгрессе акушеров-гинекологов ЮФО «Современные инновации в акушерстве и гинекологии» (Геленджик, 2022 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2023 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Акушерство и гинекология – междисциплинарное взаимодействие» (Федеральная территория «Сириус», 2025 г.).

В завершенном виде диссертация представлена и обсуждена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 22 от 29.06.2026 г.).

Диссертационное исследование соответствует п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»;

п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» и п. 6. «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования апробированы и внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» министерства здравоохранения Краснодарского края, отделения гинекологии ООО «Клиника Преображенская», отделения гинекологии ООО «Кубань Диагностика», женской консультации № 3 обособленного подразделения Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК (г. Краснодар).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно установлены цели и задачи диссертационной работы, а также разработана ее структура. В ходе исследования проведены всесторонний обзор и систематизация данных мировой научной литературы, собраны и проанализированы эпидемиологические и анамнестические данные, выполнены клинические исследования, а затем обработаны результаты с использованием статистических методов. При этом автором детально проанализированы полученные данные и завершено написание и оформление диссертации. Автор активно участвовал в сборе и обработке первичных материалов на уровне 96 %, а также в обобщении, анализе и внедрении результатов исследования в практику на уровне 98 %. Все выводы и практические рекомендации были сформулированы им самостоятельно.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, все они в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы электронных вычислительных машин.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, шесть глав собственных исследований, заключение, выводы, и список литературы, включающий 205 источников (38 – отечественных и 167 – зарубежных). В диссертационной работе представлено 21 таблица и 35 рисунков.

ГЛАВА 1.**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****1.1 Этиология вульвовагинальных инфекций**

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) – это инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов генитального тракта, вызываемые как условно патогенными, так и патогенными микроорганизмами. 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 [140]. Так, в настоящее время наиболее распространены ВВИ, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами и характеризующиеся склонностью к рецидивированию, ростом заболеваемости и устойчивости к стандартным методам лечения [29].

Часто встречающимся признаком ВВИ является дискомфорт в области половых органов, выделения, зуд, поверхностная диспареуния и неприятный запах. При этом ВВИ не всегда представлены классическим воспалением, а могут носить характер дисбиоза, характеризующегося изменением микрофлоры без воспаления слизистой оболочки вульвы и влагалища (бактериальный вагиноз). По сути, дисбиоз влагалища является собирательным термином, включающим в себя как бактериальный вагиноз (БВ), так и кандидозный вульвовагинит (КВВ), неспецифический (аэробный) вагинит (АВ), а также смешанный вагинит и различные варианты их комбинаций [5, 31].

Крайне значимой медико-социальной проблемой являются рецидивирующие вульвовагинальные инфекции (РВВИ), которые могут

приводить к выраженным психосоматическим расстройствам и сексуальной дисфункции, снижать трудоспособность женщин и качество их жизни в целом [140, 154]. Кроме того, РВВИ способствуют развитию инфекций мочевыводящих путей, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), повышают риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус простого герпеса (ВПГ), вирус папилломы человека (ВПЧ), и, как следствие, повышают риск развития неопластических процессов шейки матки, влагалища и вульвы [99, 153, 192]. В результате многочисленных исследований установлена тесная связь РВВИ с бесплодием, угрозой выкидыша и преждевременных родов, несвоевременным излитием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом и послеабортном периоде [16, 20, 103, 139, 158]. Таким образом, РВВИ оказывают крайне негативное влияние как на физическое, так и на психологическое здоровье женщины, требуют своевременного выявления и эффективного лечения, а также мер, направленных на снижение риска развития рецидива заболевания.

1.2 Эпидемиологические аспекты вульвовагинальных инфекций

ВВИ крайне распространены среди женщин во всех странах мира, независимо от их социально-экономического положения. Эти инфекции составляют значительную долю (от 55 до 80 %) среди заболеваний репродуктивной системы, поражают миллионы женщин во всем мире во всех слоях общества и являются основной причиной обращения за медицинской помощью [32].

Частота распространенности вагинальных дисбиозов в целом колеблется от 60 % до 90 % [6]. При этом распространенность БВ зависит от возраста женщин и варьирует от 15 до 80 %, АВ – от 7,9 до 23,7 %, а с КВВ хотя бы раз в жизни

сталкивалось 70–75 % женщин [4, 94, 178]. Хотя прямая зависимость между возрастом и наличием БВ не установлена, у женщин и девушек младше 25 лет заболевание встречается реже. Кроме возраста, имеет значение также расовая принадлежность женщин. Так, у афроамериканок и латиноамериканок БВ встречается гораздо чаще, чем у женщин народов Севера [13, 146]. Частота же рецидивирования БВ в среднем составляет от 50 до 67 % [4, 113]. При этом рецидивирующим считается БВ, повторный эпизод которого (после лечения) возникает через 3 месяца и раньше, а рецидивирующим КВВ – в случае более 4 повторяющихся эпизодов в течение года (встречается у 40–50 % женщин) [114,186].

В России от рецидивирующих ВВИ страдают 30–40 % женщин репродуктивного возраста, при этом лидирует рецидивирующий БВ (50–70 %), а второе место по распространенности занимает рецидивирующий КВВ (в среднем 30 %) [34]. По данным НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта 40–50 % женщин с РВВИ имеют три и более эпизодов обострений вагинальных инфекций в течение года, и 20–30 % женщин с РВВИ имеют пять и более эпизодов в течение года [9].

1.3 Факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций

Особую актуальность на сегодняшний день приобретает научный поиск, направленный на выявление причин (факторов риска) рецидивирования вульвовагинальных инфекций [63, 104, 172, 198]. Известно, что РВВИ являются полиэтиологичным заболеванием. При этом ключевую роль в развитии РВВИ играет дисбаланс микрофлоры влагалища, вызванный эндогенными и экзогенными факторами, поиск которых продолжается и в настоящее время.

1.3.1 Инфекционные факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

ИППП нередко сочетаются с нарушением биоценоза влагалища. Так, женщины с БВ имеют в 3,5 раза выше риск инфицирования *Mycoplasma genitalium*, в отличие от женщин с нормоценозом [56]. Также часто обнаруживается сочетание БВ с инфекциями, вызванными *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ВПЧ и ВИЧ, причем БВ и ИППП имеют антагонистические отношения. С одной стороны, низкая численностью *Lactobacillus* spp. и более высокий pH влагалища при БВ способствуют росту микроорганизмов, вызывающих ИППП, с другой – наличие ИППП повышает риск развития вагинального дисбиоза, например, КВВ – на 34,74 % [82, 99, 169, 181, 182]. Повышенный риск инфицирования и персистенции ВПЧ у женщин с дисбиозом влагалища связывают со снижением таких защитных факторов, как молочная кислота, перекись водорода и антимикробных пептидов [10, 79]. Кроме того, *Lactobacillus* spp. могут модулировать иммунные реакции хозяина, включая противовирусные и противоопухолевые компоненты локального иммунитета [163]. Нарушение нормального состава вагинальной микробиоты, характеризующееся снижением содержания *Lactobacillus* spp. и L-молочной кислоты, может сопровождаться ослаблением локальных защитных механизмов слизистой оболочки, включая снижение ее антимикробных и противовирусных свойств в условиях физиологического кислого pH. В ряде исследований показана ассоциация дисбиотических состояний влагалища с реактивацией вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2). В то же время эпизоды генитального герпеса, включая первичную инфекцию и рецидивы ВПГ-2, рассматриваются как фактор, ассоциированный с повышением риска развития бактериального вагиноза примерно на 30 %. [169]. Таким образом, наличие вагинального дисбиоза требует обязательной диагностики всех ИППП и своевременного их лечения. Говоря об инфекционных факторах риска, нельзя не упомянуть, что часто бактерии существуют в сложных полимикробных сообществах (био пленках), окруженных внеклеточным матриксом [44]. Так, у пациенток с БВ в

70 % случаев встречаются ассоциации различных грамотрицательных микроорганизмов (доминируют чаще *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*) и в 30 % случаев – грамположительных, с преобладанием *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* [4]. Бактерии редко существуют в виде планктонных форм одного вида, чаще – процветают в сложных полимикробных сообществах, окруженных внеклеточным матриксом, так называемых биопленках. При этом бактерии составляют менее 10 % массы биопленки, тогда как внеклеточный матрикс обычно более 90 % и обеспечивает наилучшие условия для жизни бактерий [44]. Способность к формированию биопленок может являться одной из причин устойчивости дисбиозов к стандартной терапии, а также возможной причиной рецидивирования заболевания [63, 163].

Многочисленные исследования показали, что микробиота кишечника также играет важную регулирующую роль в поддержании здорового состояния репродуктивного тракта. Установлено, что *Lactobacillus*, колонизирующие ректальную область, являются резервуаром вагинальных *Lactobacillus*, а нарушение видового состава микробиома кишечника со снижением количества лактобацилл (дисбактериоз) часто приводит к снижению их численности в вагинальном микробиоме и развитию дисбиоза [16, 26, 30, 95, 146, 177, 189]. Таким образом, микрофлора кишечника играет ключевую роль в поддержании нормального биотопа урогенитального тракта, а хронический дисбактериоз кишечника может быть причиной возникновения РВВИ.

1.3.2 Генетические и этнические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

Влагалищный микробиом может зависеть от генетических факторов и этнической принадлежности. Чаще БВ встречается у афроамериканок (51 %), реже (32 %) – у латиноамериканок и европеоидов (23 %), а у коренных народов Севера ханты и манси – лишь у 7 % женщин [62, 131]. С одной стороны, данные различия

могут быть обусловлены особенностями питания, уровнем стресса и сексуального поведения женщин разной этнической принадлежности [131, 162]. Однако, ряд авторов считает, что более значимую роль, чем культурные различия, в формировании вагинального микробиома играют генетические факторы (особенности иммунной системы, особенно врожденного иммунитета, лиганды на поверхности эпителиоцитов, количество и состав вагинального секрета и др.) [179]. Например, у европейских, кавказских и азиатских женщин отмечается наибольшее видовое разнообразие лактобацилл в вагинальном микробиоме, чем у афроамериканок и латиноамериканок [170], а недавнее исследование Колде и соавторов в рамках проекта «Микробиом человека» выявило большое сходство в составе микробиома между родственниками первой степени родства [101]. С другой стороны, недавние исследования, при проведении которых применялись культурно-зависимые и независимые подходы, вовсе не выявили этнических различий в распространенности бессимптомного БВ у женщин негроидной и европеоидной рас [60]. В то же время, результаты масштабного исследования GWAS (Genome-wide association study), представленные в 2024 году, указывают на наличие у женщин с рецидивирующим вагинитом одного ассоциированного варианта на хромосоме 10 и одного потенциально ассоциированного гена KRT6A, экспрессирующегося во время дифференциации в эпителиальных тканях, что подтверждает роль генетики в развитии РВВИ [91]. В любом случае, исследований генотипирования, связанных с особенностями вагинального микробиома, недостаточно, и данное направление требует дальнейшего изучения [172].

1.3.3 Гормональные факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

На состояние вагинального микробиома значительно влияет гормональный статус женщины. Антимикробные молекулы и ряд биологически активных веществ, продуцируемых слизистой оболочкой женских половых путей,

находятся под значительным влиянием половых гормонов, которые обладают различным действием на верхние и нижние отделы гениталий женщин [31]. Кроме того, врожденные и адаптивные факторы иммунной системы, которые защищают женский репродуктивный тракт от вторжения патогенов, также находятся под контролем различных гормонов [174, 175]. Созревание многослойного плоского эпителия и синтез в нем гликогена происходят под действием эстрогенов. Эстрогены играют ключевую роль в создании влажного биоценоза [47, 58].

Известно, что изменения вагинального микробиома отмечаются в препубертатном и постменопаузальном периодах, при беременности, а также на фоне приема гормональных контрацептивов [17, 105, 171]. Даже в течение менструального цикла вагинальный микробиом претерпевает определенные изменения, в первую очередь, в виде увеличения или снижения численности лактобацилл и анаэробов, а также изменения pH вагинального секрета [78, 96, 130]. Данные изменения также обусловлены физиологическими колебаниями уровня половых гормонов в течение менструального цикла. Именно эти особенности объясняют наиболее частое возникновение рецидивов БВ и других ВВИ во время или сразу после менструации, когда количество лактобацилл снижается и увеличивается альфа-разнообразие вагинального микробиома [78, 156, 157]. В перименопаузальном и постменопаузальном периодах наряду с гормональными колебаниями меняется количественный и видовой состав вагинального микробиома, а снижение уровня эстрогенов приводит к атрофии и снижению содержания гликогена в эпителии, являющегося основным питательным веществом для лактобацилл [73, 193]. Однако на изменение и разнообразие вагинального микробиома в этом периоде могут оказывать влияние также репродуктивный анамнез женщины, использование контрацепции и другие факторы [73, 119]. Тем не менее, гипоестрогенное состояние однозначно необходимо рассматривать как фактор риска РВВИ и проводить своевременную его коррекцию. Что же касается беременности, то в течении всего гестационного процесса уровни эстрогена и прогестерона увеличиваются, достигая пика в третьем триместре и возвращаясь к

исходным значениям через пять дней после родов. По мере развития беременности изменяется и состав вагинального микробиома: микробное разнообразие уменьшается, а количество различных видов *Lactobacillus* увеличивается [96]. Однако, в литературе имеются противоположные результаты относительно увеличения или уменьшения разнообразия вагинального микробиома у беременных, что, возможно, объясняется различным этническим происхождением исследуемых женщин [54, 96]. В то же время, вагинальный микробиом у беременных при преждевременных родах часто характеризуется снижением распространенности *Lactobacillus* наряду с увеличением количества *Lactobacillus iners*, рассматриваемых сегодня как фактор риска преждевременных родов в сроке более 16 недель беременности [166, 176, 190].

Зачастую противоречивые данные научной литературы указывают на изменения вагинального микробиома у женщин, использующих гормональную контрацепцию. Так, некоторые авторы указывают на снижение уровня вагинальных *Lactobacillus* и, как следствие, активацию условно-патогенной микрофлоры у женщин на фоне приема эстроген-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [35, 41, 198]. В то же время, другие авторы не обнаружили связи между применением КОК, ЛНГ-ВМС и составом/разнообразием вагинального микробиома [106, 173], а довольно большой ряд исследователей, напротив, утверждают, что КОК оказывают благотворное влияние на вагинальный микробиом и доминирование *Lactobacillus* [100]. Тем не менее, с учетом отсутствия крупных достоверных научных исследований о возможном системном влиянии КОК на состав вагинального микробиома, нельзя полностью исключить из возможных факторов риска РВВИ длительное использование гормональной контрацепции.

В последние годы появился ряд работ, указывающих на нарушения в состоянии вагинального микробиома у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), что также подтверждает влияние гормонального статуса на состав микрофлоры и риск развития РВВИ. Так, в 2020 году Хонг и соавторы установили большое альфа-разнообразие, достоверное снижение количества лактобацилл и

увеличение численности бактерий родов *Mycoplasma* и *Prevotella* у женщин с СПЯ относительно контрольной группы [53]. Авторы даже предложили рассматривать *Mycoplasma* в качестве потенциального биомаркера СПЯ. Схожие результаты были получены и в крупном поперечном исследовании, проведенном в 2023 году на 1446 участниках (713 больных СПЯ и 733 исследуемых из контрольной группы): у больных СПЯ в сравнении с контролем выявлено более высокое разнообразие вагинального микробиома, более низкий уровень *Lactobacillus* и повышенное содержание *Gardnerella* и *Ureaplasma* [72]. При этом количество *G. vaginalis* положительно коррелировало с сывороточными уровнями анти-Мюллера гормона (АМГ), эстрадиола и прогестерона ($p = 0,004; 0,005; 0,03$ соответственно). Не исключена и роль кишечного дисбактериоза, нередко встречающегося у больных с СПЯ, влияющего на развитие у них вагинального дисбиоза и РВВИ [96, 98].

1.3.4 Гигиенические, сексуальные и поведенческие факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

Значимое влияние на состояние вагинального микробиома и риск рецидива ВВИ оказывают особенности интимной гигиены, образа жизни и сексуальных отношений женщины. Так, вагинальное спринцевание связано с повышенным риском БВ, способствует воспалительным процессам и повышает риск проникновения и колонизации патогенных бактерий [39, 99, 138, 204]. Crann S.E. и соавторы также указали на негативное влияние на биоценоз влагалища частого использования женщинами для интимной гигиены моющих средств и гелей для душа, а тем более применение не предназначенных для интимной области дезинфицирующих средств, влажных салфеток, масел, кремов и лосьонов для тела [191]. В то же время, Bitew A. и соавторы показали, что редкая интимная гигиена, как и редкая смена нижнего белья, повышают риск развития БВ [137]. В качестве возможного фактора риска вагинального дисбиоза рассматриваются также частое

и длительное применение вагинальных тампонов, негативно влияющих на иммунный барьер и клеточную целостность, а также длительное использование ежедневных гигиенических прокладок [4, 50, 146, 188]. Таким образом, в качестве однозначного фактора РВВИ можно рассматривать вагинальные спринцевания, в то время как влияние широкого спектра средств для интимной женской гигиены на вагинальный микробиом требует дополнительных уточняющих исследований [99].

Среди факторов РВВИ, связанных с сексуальной активностью, рассматриваются: большое количество партнеров, использование сексуальных аксессуаров, оральный и анальный секс, а также гомосексуальные и бисексуальные контакты [74, 88]. Кроме того, до настоящего времени ведутся споры о возможности передачи БВ половым путем, или, по крайней мере, о том, что БВ может быть спровоцирован сексуальными контактами [4]. Так, исследования с применением методов секвенирования подтвердили обилие БВ-ассоциированных бактерий в субпрепуциальном пространстве и дистальном отделе уретры у бессимптомных партнеров-мужчин пациенток с рецидивирующим БВ, что может приводить к повторному рецидиву заболевания [9, 135]. Например, пилотное исследование, проведенное в 2021 году, показало снижение частоты рецидивов БВ у женщин, чьи постоянные партнеры прошли комбинированное лечение метронидазолом и местным клиндамициновым гелем [40]. Однако все еще требуются расширенные и углубленные клинические исследования, направленные на изучение ключевых микробных факторов РВВИ, ассоциированных с половыми партнерами [63].

Среди поведенческих факторов риска РВВИ рассматриваются курение, стресс и особенности питания женщин [146]. Так, некоторые эпидемиологические исследования представили курение сигарет в качестве «модифицируемого» фактора риска БВ [52, 108]. Вагинальная флора курильщиц характеризуется меньшим содержанием лактобацилл, а также более высоким уровнем биогенных аминов, способных влиять на вирулентность условных патогенов и способствующих появлению неприятного запаха вагинальных выделений [70].

Относительно недавно ученые стали изучать влияние стресса на состояние вагинального микробиома. Существует тесная связь между урогенитальными инфекциями и психическим здоровьем, особенно у женщин, страдающих рецидивирующими инфекциями. Хотя размер выборки многих исследований невелик, существует высокая корреляция депрессии и тревоги с возникновением бактериальных вагинозов. Известно, что хронический психосоциальный стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпато-адреналовую системы и сопровождается повышением уровня кортизола, который не только приводит к дисфункции врожденного иммунитета слизистых (снижение активности нейтрофилов, антимикробных пептидов и др.), но и блокирует эстроген-индуцированное накопление гликогена в клетках вагинального эпителия, нарушая баланс вагинальной среды [43, 108, 165, 201]. Данный эффект особенно значителен во время беременности, когда плацента и плодные оболочки производят высокие уровни кортикотропин-рилизинг гормона. Однако, репрессивная роль кортизола в отложении гликогена в вагинальном эпителии пока доказана только в экспериментах на животных, что требует проведения подобных исследований у людей.

В последние годы в качестве фактора риска РВВИ рассматриваются особенности питания. В первую очередь, это связано с влиянием диеты на состав и функции кишечного микробиома, оказывающего прямое влияние на вагинальный биоценоз [84, 67]. Данная взаимосвязь может частично объяснить большую распространенность БВ в странах с низким уровнем жизни и ограниченными ресурсами, например, в странах Африки [112, 194]. При этом в условиях дефицита питательных веществ в организме возникают нарушения как врожденного, так и приобретенного иммунитета с повышенной восприимчивостью к инфекционным процессам и склонностью к их рецидивированию [67]. С другой стороны, характерная для развитых стран диета, богатая углеводами и жирами, в сочетании с дефицитом молочных продуктов и микроэлементов способствует развитию как метаболических нарушений, так и дисбиотических процессов в кишечнике и, как следствие, в вагинальном микробиоме, способствуя развитию РВВИ [84, 198]. Важно отметить, что именно

дефициту витаминов и микроэлементов посвящено большинство современных исследовательских работ, направленных на изучение взаимосвязи питания с риском развития кишечного и вагинального дисбиозов.

1.3.5 Иммунологические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

Большое внимание в последние годы уделяется влиянию локального и системного иммунитета на состояние микробиоценоза влагалища. В первую очередь, это касается системы врожденного иммунитета на местном уровне (слизистая оболочка влагалища), а именно его цитокинового, антимикробного (антимикробные пептиды) и бактериального звеньев (лактобациллы) [127, 203]. Соответственно, во многом тяжесть и характер ВВИ, как и частота рецидивирования заболевания, зависят от состояния врожденного иммунитета на локальном уровне [7, 107, 169]. Одним из элементов неспецифического врожденного иммунитета влагалища является система антимикробных пептидов, которая первой реагирует на изменения в составе и количестве микрофлоры [133]. Антимикробные пептиды (АМП) не направлены на конкретные молекулярные структуры (эпитопы), а действуют на клеточные мембраны, что приводит к быстрой гибели бактерий и грибов. В дополнение к своей непосредственной микробицидной активности, некоторые из этих пептидов способны модулировать как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ, снижать воспаление, а также стимулировать процессы регенерации. Кроме того, они демонстрируют дополнительные виды активности, включая противогрибковую, противовирусную, противопаразитарную и противоопухолевую. В настоящее время известно более 2000 различных последовательностей противомикробных пептидов, включая цекропины, дефензины, магаинины и кателицидины и др. [65]. Следует отметить, что наряду с многочисленными исследованиями, посвященными влиянию количества и вида

лактобацилл, а также цитокинового статуса на риски рецидивирования дисбиоза влагалища, антимикробному звену врожденного иммунитета при данной патологии в современной научной литературе уделяется недостаточное внимание. При этом именно антимикробные пептиды являются одной из первых линий защиты от бактерий, грибов и вирусов [77].

Наиболее важными АМП в системе врождённого иммунитета влагалища являются дефензины, обладающие микробицидной, противогрибковой, противовирусной, иммуномодулирующей, репаративной, хемотаксической и цитотоксической активностью [23, 31]. У людей имеются только α -дефензины и β -дефензины. При этом дефензины широко распространены как в женском, так и в мужском репродуктивном тракте, играя двойную роль защиты хозяина и защиты фертильности [80]. Так, в ряде исследований повышенный уровень α -дефензинов и β -дефензинов коррелировал с более высоким содержанием *Lactobacillus* sp. в микробиоме влагалища [102]. Кроме того, установлено, что β -дефензины препятствуют проникновению вирусов в клетки, снижая экспрессию связанных с ним корцепторов, в то же время количество β -дефензинов хорошо коррелирует с наличием *Candida* spp. [144]. Интересно, что уровни α - и β -дефензинов в цервикально-вагинальном секрете значительно варьируют в течение менструального цикла, что указывает на влияние женских половых гормонов на состояние врождённого иммунитета влагалища [49]. Таким образом, β -дефензины способствуют защите вагинальной среды от потенциальных патогенов, а эпителиальные клетки влагалища являются важными их источниками.

Широким спектром антибактериальной активности обладает также LL-37 – активный продукт человеческого АМП кателицидина (CAMP), играющий важную роль в иммунной регуляции, ангиогенезе и модуляции апоптоза [143]. При этом экспрессия LL-37 обнаружена в эпителиальных клетках кишечника, дыхательных путей, поверхности глаз, кожи и генитального тракта [83, 122]. Накопленные данные указывают на то, что LL-37 может препятствовать формированию биопленок многими бактериальными патогенами, такими как *Acinetobacter baumannii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides fragilis*,

Burkholderia thailandensis, *Cutibacterium Acnes*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [126].

Трансферрин, как и лактоферрин, классифицируется как сидерофилин, уменьшающий доступность железа для бактерий, конкурируя с бактериальными акцепторами железа и связывая этот микроэлемент. В целом, трансферрин составляет отдельный компонент системы врожденного иммунитета, а его присутствие во влагалищной среде сохраняет способность удерживать железо в кислом диапазоне pH, характерном для нормальной влагалищной жидкости [38]. С другой стороны, установлено, что бактериальные продукты повышают регуляцию трансферрина, который действует как иммунодепрессант, взаимодействуя с кластером дифференциации 14 (CD14), чтобы ингибировать сигнализацию рецептора распознавания образов (PRR) и вызывать иммунотолерантность хозяина [185].

В связи со значимой ролью неспецифического иммунитета влагалища в эффективности антимикробной защиты, неполноценность и недостаточность в вагинальном секрете АМП, вероятно, может способствовать риску развития рецидивов ВВИ. Так, была установлена недостаточная продукция дефензинов на локальном уровне (влагалище и шейка матки) у беременных с рецидивирующим БВ [23]. Выявлено, что уровень АМП во влагалище напрямую влияет на избирательное стимулирование роста *Lactobacillus* и подавление других видов бактерий, в то время как БВ ассоциируется с пониженным уровнем β -дефензинов в цервикально-вагинальной среде у женщин репродуктивного возраста. Тем не менее, ряд научных исследований продемонстрировал противоречивые данные о уровне β -дефензинов в зависимости от наличия БВ. Таким образом, многие аспекты этой взаимосвязи остаются неясными [68]. Некоторые исследования показывают, что низкие уровни кателицидинов связаны с увеличенным риском развития инфекций мочевыводящих путей, а также хронических заболеваний легких, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [143, 187]. Установлено также, что LL-37 естественным образом

вырабатывается во влагалище после полового акта и оказывает микробицидное действие на многочисленные микробы, в том числе вызывающие ИППП [87, 134]. В то же время, при хроническом рецидивирующем КВВ наблюдались не только локальные изменения в уровнях цитокинов, но и повышенная продукция LL-37 клетками внутриэпителиальной иммунной системы [142, 133]. Противоречивые и недостаточные исследования локального содержания LL-37 в вагинальном секрете при ВВИ требуют проведения дополнительных научных исследований.

Данные о содержании трансферрина во влагалище женщин с РВВИ в доступной научной литературе практически отсутствуют. Лишь в одном отечественном исследовании 2010 года указывается на увеличение в 30 раз содержания трансферрина во влагалищной жидкости женщин с БВ [1]. Последнее также актуализирует изучение влияния данного АМП на риск развития рецидивов ВВИ.

1.3.6 Дефицит микронутриентов, как фактор риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

В последние годы появляется все больше исследований, направленных на выявление взаимосвязи между дефицитом того или иного микроэлемента или витамина и риском развития дисбиотических процессов в вагинальном микробиоме, включая РВВИ. Особенно много работ посвящено влиянию дефицита витамина D на риск развития БВ и других ВВИ. Так, исследования подтвердили, что дефицит витамина D у беременных связан с повышенным риском развития БВ [146, 184, 195]. Не смотря на результаты некоторых исследований, не выявивших взаимосвязь витамина D с риском развития БВ [155], большинство авторов все же предлагают рассматривать дефицит данного витамина в качестве одного из факторов риска развития РВВИ как у беременных, так и у небеременных женщин [51, 66, 129, 197]. При этом дефицит витамина D способствует усиленной выработке

провоспалительных цитокинов у беременных, что повышает риск прерывания беременности [120]. В настоящее время также известно, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации [36]. Многочисленные клинические исследования показали улучшение вульвовагинальных симптомов при приеме добавок витамина D. Сообщалось о положительном влиянии на различные аспекты, такие как pH влагалища, сухость, сексуальное функционирование, снижение либидо и уменьшение числа инфекций мочевыводящих путей. Рецепторы витамина D (VDR) были идентифицированы как основной фактор, влияющий на его действие. В настоящее время хорошо известно, что VDR экспрессируются в поверхностных слоях мочеполовых органов. Кроме того, витамин D играет решающую роль в поддержании иммунной функции и модуляции защитных механизмов организма. Однако характеристика этих эффектов требует дальнейшего изучения. Поскольку исследования в этой области продолжаются, существует потенциал применения витамина D для поддержания урогенитального и сексуального здоровья женщин [120].

Наряду с витамином D, Matsumoto N. и соавторы в 2021 году также выявили значительную отрицательную корреляцию между количеством *Bacteroides* и *Lachnospiraceae* и потреблением белка, натрия, железа, витаминов B6 и B12, при том, что *Lactobacillus* рассматриваются в качестве довольно устойчивых бактерий относительно факторов окружающей среды, включая дефицит микронутриентов [145]. В более ранних работах также указывается, что потребление фолиевой кислоты, витамина E и кальция снижает риск БВ, а дефицит железа у беременных женщин повышает риск его развития [61, 146]. При этом роль фолиевой кислоты в патогенезе и прогрессировании БВ и других ВВИ изучена недостаточно. Некоторые работы указывают на негативное влияние дефицита витамина B9 на функционирование различных компонентов иммунной системы, что, в свою очередь, может повысить восприимчивость к БВ и другим ВВИ [89, 116, 151]. К сожалению, исследований на эту тему не так много, лишь в двух работах 2007 и 2011 годов выдвигались предположения, что дефицит фолиевой кислоты связан с риском возникновения БВ, однако точный механизм этой связи оставался

неясным [81, 124]. В одном исследовании группы беременных женщин до 16 недель было показано, что концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови матери связана с концентрацией цитокинов в шейке матки [120]. Позже было установлено, что фолиевая кислота участвует в поддержании иммунного ответа, опосредованного Th1, то есть способствует адекватной работе адаптивного иммунитета, что снижает риск развития ВВИ [123]. Эти данные были подтверждены и в недавнем исследовании 2023 года, которое показало, что содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови и в эритроцитах отрицательно связано с БВ, а добавки фолатов могут играть важную роль в профилактике и лечении БВ [132]. Что же касается железа, то оно является необходимым металлом для метаболизма и колонизации большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов, а также грибов, в том числе *C. albicans* [92, 109, 147, 160]. При этом *Lactobacillus* рассматриваются как редкая группа бактерий, не нуждающихся в железе [199, 202]. То есть можно предположить, что в условиях дефицита железа активность *Lactobacillus* не будет меняться, в то время как нуждающиеся в железе условные или абсолютные патогены могут объединяться в микробные ассоциации (биопленки) для удовлетворения своих потребностей в железе, усиливая свои вирулентные свойства [14, 42, 115]. При этом в условиях тканевого дефицита железа создаются условия тканевой гипоксии, истощается запас веществ на клеточном уровне, в результате чего в клетках поверхностного слоя эпителия влагалища происходит истощение запасов гликогена, что приводит к снижению количества лактобацилл, продуцирующих лактат и перекись водорода, а как следствие – снижению кислотности влагалища и развитию ассоциаций патогенных бактерий [115].

С другой стороны, немаловажную роль железо играет и в функционировании иммунной системы, особенно, врожденного иммунитета. Так, железо входит в состав ферментов, отвечающих за переваривание (фагоцитоз) патогенов в макрофагах и нейтрофилах, повышая эффективность и завершенность фагоцитоза и способствуя уничтожению внутриклеточных бактерий, например, гонококков и микоплазм [110]. Установлено, что люди, страдающие нарушениями со стороны

гомеостаза железа, склонны к развитию инфекционных заболеваний, вызываемых оппортунистическими патогенами, кроме того, дефицит железа может приводить к активации мицелиальных и дрожжевых грибов [14, 15]. В то же время, на течение инфекционного процесса может негативно влиять как дефицит, так и перегрузка железом, усугубляющая его тяжесть [59, 111, 125, 147, 205]. В любом случае не вызывает сомнения значимое влияния статуса железа в организме на развитие инфекционных и дисбиотических процессов. В литературе имеются единичные работы о взаимосвязи уровня железа с персистенцией в организме анаэробов, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans* [117, 128, 164]. Так, в исследовании 2016 года представлены результаты более успешной терапии кандидоза ротовой полости при добавлении к противогрибковому лечению препаратов железа [121], а в исследовании 2022 года установлено, что для пациентов с железodefицитной анемией (ЖДА) характерен дисбактериоз кишечника, особенно в дистальных его отделах [97]. В то же время, лишь одно исследование, посвященное связи дефицита железа с БВ, было проведено в 2005 году и показало, что субклинический дефицит железа на прегравидарном этапе тесно и независимо связан с развитием БВ на ранних сроках беременности [161]. С учетом изложенного, исследования о влиянии дефицита железа на риск развития РВВИ на сегодняшний день практически отсутствуют, что значительно актуализирует научный поиск в данном направлении.

Таким образом, несмотря на наличие в гинекологической практике большого количества разнообразных по действию лекарственных средств для лечения ВВИ, остается нерешенной проблема рецидивирования данной патологии. Существует целая когорта пациенток, у которых даже после полноценной двухэтапной терапии дисбиоза влагалища через некоторое время возникают рецидивы заболевания. К установленным факторам риска развития рецидивов дисбиоза влагалища относят высокую частоту вагинальных половых актов, курение, оральный и анальный секс, эндокринную дисфункцию, необоснованную и нерациональную антибиотикотерапию и др. Имеет значение также нарушение гигиены, применение гигиенических прокладок, использование внутриматочных средств, спермицидов,

влагалищных диафрагм, спринцеваний с антисептиками и т.п. Большое внимание в последние годы уделяется влиянию локального и системного иммунитета на состояние микробиоценоза влагалища. Наряду с многочисленными исследованиями, посвященными влиянию цитокинового статуса на риски рецидивирования дисбиоза влагалища, антимикробному звену врожденного иммунитета при данной патологии в современной научной литературе уделяется недостаточное внимание. При этом именно АМП являются одной из первых линий защиты от бактерий, грибов и вирусов. Большинство исследований о роли АМП в хронизации патологических воспалительных процессов посвящено их изучению в желудочно-кишечном тракте, легочной системе, заболеваниях кожи и глаз, в то время как данных о их влиянии на развитие дисбиотических процессов влагалища в современной научной литературе достаточно мало, и зачастую эти данные носят противоречивый характер. Данных об изменении продукции АМП в вагинальном секрете небеременных женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим дисбиозом влагалища в научной литературе не обнаружено. Также, как и нет в современной литературе данных о влиянии половых гормонов на экспрессию кателицидина. Что же касается трансферрина, то имеются исследования, указывающие на 30-кратное его увеличении во влагалищной жидкости при бактериальном вагинозе, однако подобных исследований не проводилось у пациенток с другими видами дисбиоза влагалища.

Возрастающий в последние годы интерес к изучению влияния микронутриентного дефицита на развитие рецидивирующих вагинальных инфекций требует проведения дальнейших исследований, результаты которых могут способствовать совершенствованию лечения, профилактики и снижению частоты рецидивов заболевания. Ранее нами было показано, что поиск первопричин и факторов риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций является актуальной научной задачей, поскольку устранение традиционных факторов риска не всегда позволяет предотвратить рецидивирование заболевания [19, 12]. Это определило направление настоящего исследования, посвященного комплексной оценке клинико-анамнестических, иммунологических, микробиологических и нутритивных факторов риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

ГЛАВА 2.

ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (350020, Краснодарский край, г. Краснодар, улица Красных Партизан, 6/2) и ЛДЦ ООО «Клиника Преображенская» (35001, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 210), проведено научное сравнительное исследование «случай-контроль» в течение 2021–2024 годов. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 158 от 22.05.2026 г.). Изменение названия темы диссертационного исследования без изменения дизайна принято к сведению этическим комитетом. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Участницами было подписано информированное согласие на сбор и обработку анамнестических данных, проведение общеклинического и гинекологического обследования, а также других диагностических процедур, проводимых в рамках исследования.

2.1 Контингент обследованных лиц

В проведенном исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет. Исследование проводилось поэтапно. На первом этапе была сформирована выборка из 90 пациенток. На основании анамнестических данных, объективного исследования, а также результатов микроскопического и молекулярно-биологического анализа были выделены две основные группы.

Первую группу составили пациентки с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями ($n = 60$), которые были разделены на подгруппы по характеру патологического процесса: 1.А – рецидивирующий бактериальный вагиноз ($n = 29$), 1.Б – рецидивирующий аэробный вульвовагинит ($n = 18$), 1.В – рецидивирующий кандидозный вульвовагинит ($n = 13$). Вторую группу составили условно здоровые женщины ($n = 30$). Данная выборка была использована для разработки и предварительного обучения нейросетевой модели прогнозирования риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. В последующем (на пятом этапе исследования), в рамках расширения дизайна и повышения статистической мощности, общая когорта была увеличена до 190 пациенток. Все включенные женщины соответствовали единым критериям включения и исключения и проходили стандартное клинико-лабораторное обследование. На основании полученных данных из расширенной когорты также были сформированы две основные группы: первая группа – пациентки с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями ($n = 124$), подразделенные на подгруппы: 1.А – рецидивирующий бактериальный вагиноз ($n = 62$), 1.Б – рецидивирующий аэробный вульвовагинит ($n = 36$), 1.В – рецидивирующий кандидозный вульвовагинит ($n = 26$); вторая группа – условно здоровые женщины ($n = 66$). Следует отметить, что расширение выборки не сопровождалось изменением критериев формирования исследуемых групп, программы обследования и диагностических подходов, что обеспечило методологическую преемственность между этапами исследования и позволило использовать полученные результаты для решения поставленных задач. Основные характеристики обследованных пациенток и распределение участниц по исследуемым группам на различных этапах исследования представлены в таблице 2.1.1.

Критерии включения пациенток в основную группу:

- возраст от 18 до 49 лет;
- наличие рецидивирующей ВВИ;
- наличие письменного информированного согласия пациенток на исследование.

Таблица 2.1.1 – Характеристика обследованных пациенток

Группы	Средний возраст, лет $M \pm SD$	Количество n	Коды по МКБ
Группа 1.А (рецидивирующий бактериальный вагиноз)	$28 \pm 7,6$	62	N89 Другие невоспалительные болезни влагалища
Группа 1.Б (рецидивирующий аэробный вульвовагинит)	$28 \pm 6,5$	36	N76.1 Вульвовагинит: хронический, подострый T76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы
Группа 1.В (рецидивирующий кандидозный вульвовагинит)	$31 \pm 7,2$	26	N76.1 Вульвовагинит: хронический, подострый B37.3 Кандидоз вульвы и вагины
Группа 2 (сравнения)	$29 \pm 9,6$	66	Z006 Обследование для сравнения с нормой или контролем в ходе

Критерии включения пациенток в группу контроля:

- возраст от 18 до 49 лет;
- отсутствие на момент исследования и в анамнезе рецидивирующих ВВИ;
- наличие письменного информированного согласия пациенток на исследование.

Критерии исключения из исследования (для обеих групп):

- наличие вирусных инфекций (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса),
- наличие инфекций, передаваемых половым путем,
- наличие онкологического процесса,
- наличие сопутствующих тяжелых аутоиммунных заболеваний,
- наличие декомпенсированной соматической патологии,
- наличие патологии шейки матки на момент исследования (острый цервицит, дисплазия и рак шейки матки),
- наличие острых или обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза,
- беременность,
- антибиотикотерапия и иммунотерапия в течение последних 3 месяцев
- нежелание пациентки участвовать в исследовании.

2.2 Программа и дизайн исследования

На первом этапе в исследование были включены 90 пациенток. На основании жалоб, анамнестических данных, объективного исследования, а также результатов микроскопического и молекулярно-биологического анализа все участницы распределялись на две основные группы. Первую группу составили пациентки с рецидивирующими формами вульвовагинальных инфекций ($n = 60$), которые, в свою очередь, были подразделены на три подгруппы в соответствии с поставленными диагнозами: 1.А – рецидивирующий бактериальный вагиноз (РБВ), включавший 29 женщин, 1.Б – рецидивирующий аэробный вульвовагинит (РАВ), состоящий из 18 женщин, и 1.В – рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (РКВ), включавший 13 женщин. Рецидив заболевания устанавливался при возникновении симптомов три и более раза в течение одного года. Вторую группу (контроль) сформировали 30 женщин, у которых не было выявлено заболеваний вульвы и влагалища. Формирование исследуемых групп осуществлялось по единым критериям включения и исключения, что обеспечивало их сопоставимость и позволило использовать полученные данные для дальнейшего статистического анализа и разработки прогностической модели.

На втором этапе проводился анализ статистически значимых клинико-анамнестических факторов риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Для этого посредством анкетирования была создана электронная база данных, включающая сведения об акушерско-гинекологическом и соматическом анамнезе, а также данные о бытовых и гигиенических условиях жизни обследованных пациенток с РВВИ ($n = 60$) и женщин контрольной группы ($n = 30$). Полученная информация была систематизирована и использована для оценки распространенности изучаемых факторов, определения их статистической значимости и последующего отбора наиболее информативных предикторов.

Третий этап настоящего исследования предусматривал проведение комплексного лабораторного анализа венозной крови пациенток натошак с целью

определения уровня ряда ключевых биохимических маркеров. В частности, исследовались следующие показатели: концентрация витамина D, уровень фолиевой кислоты (витамин B9), содержание витамина B12, а также параметры обмена железа – сывороточное железо и ферритин. Определение указанных лабораторных показателей позволило оценить возможный вклад нарушений нутритивного статуса в развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и сопоставить полученные результаты с клиническими особенностями течения заболевания.

На четвертом этапе проводился анализ клинико-anamнестических, гигиенически-бытовых и лабораторных данных с целью выявления статистически значимых различий между группами и отбора наиболее информативных признаков для построения нейросетевой модели. На основании полученных данных осуществлялся анализ факторов риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и обучение нейросетевой модели. Данная выборка рассматривалась как достаточная для пилотного этапа исследования, целью которого являлась оценка принципиальной возможности построения прогностической модели на основе комплекса клинико-anamнестических и лабораторных показателей, а также проверка её классификационной эффективности. На данном этапе также проводилась оценка чувствительности, специфичности и вклада отдельных статистически значимых предикторов в процесс прогнозирования риска развития заболевания.

На пятом этапе исследования была расширена когорта пациенток до 190 наблюдений с целью оценки возможности прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций на основе ранее разработанной модели. Расширенная выборка формировалась по аналогичным критериям включения и распределялась на группы, сопоставимые с исходным этапом исследования. Первую группу составили пациентки с рецидивирующими формами вульвовагинальных инфекций ($n = 124$), которые, в свою очередь, были подразделены на три подгруппы в соответствии с поставленными диагнозами: 1.А – рецидивирующий бактериальный вагиноз, включавший 62 женщины (средний возраст $28,3 \pm 7,6$ лет), 1.Б – рецидивирующий

аэробный вульвовагинит, состоящий из 36 женщин (средний возраст $27,6 \pm 6,5$ лет), и 1.В – рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, включавший 26 женщин (средний возраст $31 \pm 7,2$ лет). Вторую группу (контроль) сформировали 66 женщин, у которых не было выявлено заболеваний вульвы и влагалища (средний возраст – $29,1 \pm 9,6$ лет). Данный этап позволил дополнительно оценить применимость модели в более широкой клинической выборке и провести углублённый анализ лабораторных показателей, включая антимикробные пептиды. Использование расширенной выборки повысило статистическую надёжность полученных результатов и позволило более полно охарактеризовать особенности различных клинических форм рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

На шестом этапе исследования проводилось определение концентрации антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина и трансферрина) во влагалищном содержимом пациенток всех клинических подгрупп. Целью данного этапа являлась оценка состояния локальных факторов врождённого иммунитета и их потенциальной роли в патогенезе рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, а также сравнительный анализ уровня данных показателей между клиническими группами и контрольной. Полученные результаты использовались для оценки диагностической значимости исследуемых антимикробных пептидов и определения их потенциальной роли в формировании различных клинических вариантов течения рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Седьмой, заключительный этап исследования включал разработку алгоритма диагностики РВВИ на основании полученных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также результатов построенной нейросетевой модели с последующей клинической интерпретацией и оценкой его практической применимости. Последовательное выполнение всех этапов исследования позволило комплексно оценить клинико-анамнестические, лабораторные и иммунологические особенности РВВИ, определить наиболее значимые факторы риска их развития, разработать нейросетевую модель прогнозирования и сформировать алгоритм диагностики данной патологии. Схема программы и дизайна исследования представлена на рисунке 2.2.1.

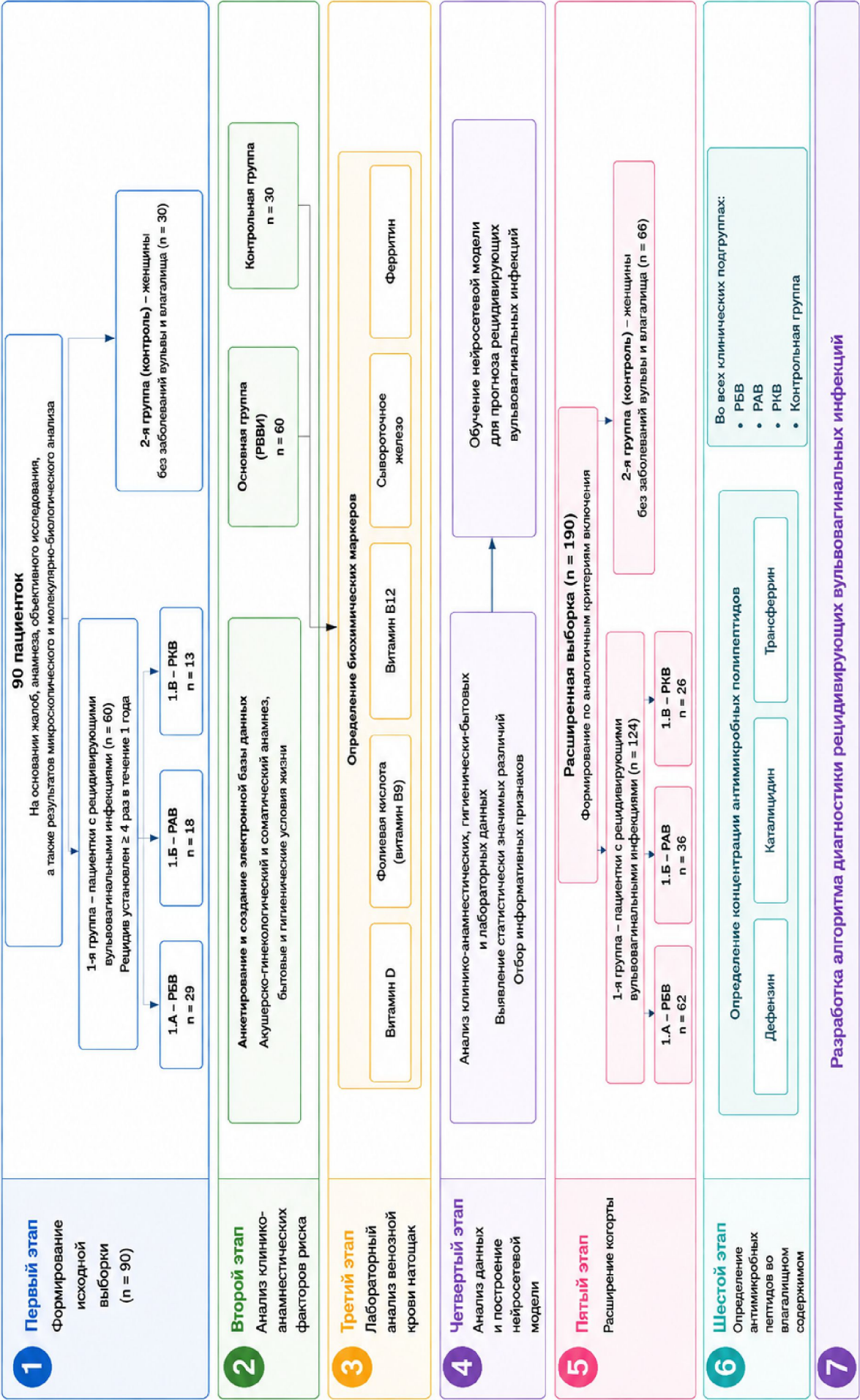


Рисунок 2.2.1 – Дизайн исследования

2.3 Методы исследования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

2.3.1 Клинические методы исследования

Методы клинического исследования охватывали сбор жалоб пациентов, детальное изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, а также осуществление общего клинического осмотра и специализированного гинекологического обследования. При сборе анамнеза заболевания особое внимание уделялось частоте рецидивов в течение года, акушерскому анамнезу, наличию гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, инфекций в анамнезе (включая вирусные), возрасту менархе, наличию или отсутствию половой жизни, количеству половых партнеров, особенностям интимной гигиены и другим факторам, которые могли повлиять на развитие и течение заболевания.

Результаты опроса и осмотра фиксировались в индивидуальной карте пациента.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

В рамках диагностического комплекса применялись инструментальные методы исследования, включавшие ультразвуковое исследование органов малого таза, выполненное на цифровом аппарате Voluson E6, для выявления возможных структурных изменений органов репродуктивной системы и исключения беременности, а также расширенную кольпоскопию, выполняемую всем участницам исследования на цифровом видеокольпоскопе с использованием стандартных проб с 3 % раствором уксусной кислоты и раствором Люголя для исключения патологии шейки матки, являвшейся критерием исключения из исследования.

2.3.3 Лабораторные методы исследования

При обследовании пациенток, в том числе с целью определения критериев включения и исключения, использовались следующие лабораторные исследования:

А) Исследование урогенитальных мазков (микроскопия, цитология)

– микроскопический анализ отделяемого из мочеполовых органов женщин (микрофлора) из трех локализаций: уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища (проводилось с целью выявления признаков воспалительного процесса в области вульвы, влагалища и шейки матки, а также для определения нарушений микрофлоры);

– цитологическое исследование шейки матки (экзо- и эндоцервикс).

Б) Молекулярно-биологические:

– полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени для определения инфекций, передаваемых половым путем, в том числе ВПГ-1,2, ВПЧ

– «Фемофлор-16» (реал-тайм ПЦР) – расширенное молекулярно-биологическое исследование в режиме реального времени качественного и количественного состава микрофлоры мочеполовых путей у женщин, включающее оценку общей бактериальной массы, состояния нормофлоры, определение широкого спектра клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов, в том числе микоплазм и уреаплазм, а также грибов рода *Candida*.

Г) Биохимические исследования (материалом для исследования служила венозная кровь, в одном образце которой определяли все исследуемые показатели):

- витамин D
- витамин B12
- фолиевая кислота (витамин B9)
- ферритин
- сывороточное железо

В) Иммунологические методы исследования. В рамках проведенного исследования определяли уровни антимикробных пептидов – трансферрина (TRF), дефензина $\beta 2$ (DEF $\beta 2$) и кателицидина (LL-37, CAMP) – в отделяемом влагалища.

Забор материала у всех пациенток осуществляли стандартизированным способом с использованием стерильного тампона, вводимого во влагалище на одинаковую глубину и экспонируемого в течение фиксированного времени. После забора тампон помещали в пробирку Эппендорфа, содержащую 1,0 мл 0,9 % раствора NaCl, что обеспечивало экстракцию биологического материала в одинаковом объеме растворителя для всех образцов. Таким образом, отделяемое влагалища помещали в пробирку Эппендорфа с 1,0 мл 0,9 % раствора NaCl. Для минимизации вариабельности, связанной с количеством исходного биоматериала, все образцы подвергались идентичной обработке. Пробирки с исследуемым материалом центрифугировали в течение 10 минут при 13,4 тыс. об/мин (13,4 $\text{rpm} \times 1000$). Образовавшуюся в результате центрифугирования надосадочную жидкость переносили в чистые пробирки Эппендорфа и замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ на срок не более 6 месяцев до проведения анализа. В полученных образцах определяли уровни трансферрина (TRF), дефензина (DEF $\beta 2$) и кателицидина (CAMP, LL-37) с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в «сэндвич»-модификации. Результаты оценивали по величине оптической плотности, регистрируемой на микропланшетном мультидетекторе FilterMax F5 (Molecular Devices, США) при длине волны 450 нм. Для каждого аналита строили калибровочную кривую с использованием стандартных растворов; на основании полученной зависимости рассчитывали концентрации исследуемых полипептидов. С целью обеспечения сопоставимости результатов между образцами концентрации АМП выражали в пересчете на объем экстракта (нг/мл).

2.3.4 Статистические методы исследования

Статистические методы включали использование программного обеспечения Microsoft Excel 2016 с применением статистической программы «GraphPad Prism 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и программы Statistica 13.3 (USA, Tibco).

Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка. При отклонении от нормальности использовались непараметрические методы. Так как вид распределения количественных показателей в группах не был определен, количество групп больше двух, статистический корреляционный анализ выполнялся с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, при значимости – парные сравнения тестом Данна с корректировкой Бонферрони (или FDR).

Количественные переменные в исследовании представлены медианой и межквартильным интервалом (Me [Q1–Q3]) в связи с ненормальным распределением показателей (оценивалось для каждой переменной). Категориальные данные – абсолютными числами и долями (n, %).

Для оценки статистической значимости взаимосвязи между категориальными переменными («да» или «нет») использовался критерий хи-квадрат Пирсона, модифицированный критерий хи-квадрат (М-П хи-квадрат) и коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При уровне значимости $p < 0,05$ взаимосвязь считалась статистически значимой.

Сила или степень взаимосвязи исследуемых параметров с показателем заболеваемости оценивалась с помощью статистики Фишера, коэффициента сопряженности и коэффициента Крамера. При абсолютном значении этих показателей больше 0,25 взаимосвязь между категориальными параметрами считалась статистически значимой. При этом, при $p < 0,05$, в соответствии с критерием Краскела-Уоллиса, различие показателя между группами признается статистически значимым.

ГЛАВА 3.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ

3.1 Характеристика исследуемой выборки по возрастным, клинико-анамнестическим и лабораторным показателям

Небольшой объем полученных данных в исследуемых группах не позволил проверить соответствие количественных показателей нормальному распределению, поэтому наряду со средним арифметическим и стандартным отклонением были определены медиана, минимум, максимум, нижняя и верхняя квартиль.

Средний возраст исследуемых по группам (Me [Q1–Q3]) составил: РБВ – 26 (22–31) лет, РАВ – 26 (21–30) лет, РКВ – 29 (24–34) лет. Различия по возрасту между группами не были статистически значимыми ($p = 0,18$).

Верификация диагноза выполнялась на основании совокупности клинических проявлений и результатов лабораторных исследований (микроскопического исследования и ПЦР в режиме реального времени). В соответствии с дизайном исследования проводилось целенаправленное формирование клинических групп пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, рецидивирующим аэробным вагинитом и рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Пациентки со смешанными формами вульвовагинальных инфекций не включались в исследование, поскольку целью работы являлось изучение особенностей каждого из указанных нозологических вариантов в отдельности.

Критериями диагноза «Бактериальный вагиноз» являлись наличие при осмотре однородных серо-беловатых выделений с неприятным запахом, pH влагалища $> 4,5$, наличие «ключевых клеток» в значительном количестве (клинически значимо ≥ 20), повышенная общая бактериальная нагрузка ($\approx 9,0 \log_{10}$) при ПЦР-исследовании, высокая абсолютная нагрузка *Gardnerella vaginalis* и/или *Atopobium (Fannyhessea) vaginae*, а также сниженная абсолютная нагрузка *Lactobacillus* ($\approx 6,00 \log_{10}$ коп./мл; относительная доля $\ll 1 \%$). При

этом лейкоцитарная реакция в мазке отсутствовала, либо была умеренной (обычно ≤ 20 лейкоцитов в поле зрения).

Критериями диагноза «Аэробный вагинит» являлись жалобы на чувство жжения и болезненность во влагалище, гнойные/жёлтые выделения из половых путей и гиперемия слизистой влагалища. Проведенная рН-метрия влагалища чаще показывала повышенный или пограничный рН ($\approx 4,7-5,2$). При микроскопии отмечалось выраженное нейтрофильное воспаление (количество лейкоцитов в поле зрения $> 25-30$). При этом ключевые клетки, псевдомицелий – отсутствовали. ПЦР-диагностика микробиоценоза влагалища указывала на высокие абсолютные нагрузки аэробных патогенов: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) $\geq 5-6 \log_{10}$ коп./мл, *Streptococcus spp.* $\geq 5-6$, *Staphylococcus spp.* ≥ 5 , а количество *Lactobacillus* было снижено по относительной доле и абсолютной нагрузке (≈ 0.05 %; абсолютная нагрузка $\approx 6.20 \log_{10}$).

При постановке диагноза «Кандидозный вульвовагинит» мы опирались на данные опроса (жалобы на жжение, зуд, отек в области вульвы и влагалища), осмотра (белые творожистые выделения, гиперемия и отёк слизистой вульвы и влагалища), рН-метрии ($\approx 3.8-4.5$), а также на результаты микроскопического исследования мазка (количество лейкоцитов в поле зрения > 25 и наличие псевдогиф/нитей и/или множественных дрожжевых клеток) и положительный ПЦР на *Candida spp.* с высокой нагрузкой ($6.5 \log_{10}$ коп./мл). *Lactobacillus* при этом были относительно сохранены (абсолютная нагрузка $\approx 8.1 \log_{10}$).

В таблице 3.1.1 представлены результаты молекулярного анализа (ПЦР в режиме реального времени) и микроскопии вагинального мазка у пациенток исследуемых групп.

Лабораторный профиль пациенток с РВВИ продемонстрировал чёткие синдромальные различия между группами. У больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом отмечались повышенный рН (Me 5.2), выраженное доминирование анаэробных патогенов – *Gardnerella vaginalis* (Me $7.2 \log_{10}$ коп./мл) и *Atopobium vaginae* (Me $6.5 \log_{10}$ коп./мл) при значительном снижении доли и абсолютной нагрузки *Lactobacillus* (Me 5 % относит.; абсолютная нагрузка $\approx 7.70 \log_{10}$ коп./мл). Клиническим маркером БВ в исследовании служили также высокие показатели «ключевых клеток» (Me 60 %) и отсутствие псевдогифов.

Таблица 3.1.1 – Показатели ПЦР в режиме реального времени и микроскопии мазка у пациенток исследуемых групп

Показатель	РБВ (n = 62)	РАВ (n = 36)	РКВ (n = 26)	p
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	26 (22–31)	26 (21–30)	29 (24–34)	0.18
pH влагалища	5.2 (4.9–5.6)	5.0 (4.7–5.4)	4.5 (4.2–4.8)	< 0.001
<i>Lactobacillus</i> spp., % относит. Abundance – избыток	0.1 % (0.01–0.5)	0.05 % (0.01–0.2)	40 % (20–60)	< 0.001
<i>Lactobacillus</i> spp., абсолютная нагрузка, log10 копий/мл, Me (Q1–Q3)	6.00 (4.50–7.30)	6.20 (5.20–7.20)	8.10 (7.20–8.88)	< 0.001
<i>Gardnerella vaginalis</i> , log10 копий/мл	7.2 (6.5–8.0)	6.0 (5.2–6.8)	5.0 (4.2–6.0)	< 0.001
<i>Atopobium vaginae</i> , log10 копий/мл	6.5 (5.8–7.2)	4.8 (3.9–5.6)	3.9 (3.1–4.7)	< 0.001
<i>Streptococcus</i> spp., log10 копий/мл	4.5 (3.2–5.8)	6.0 (5.0–6.8)	3.6 (2.5–4.8)	< 0.001
<i>Staphylococcus</i> spp., log10 копий/мл	4.2 (3.0–5.0)	5.8 (4.6–6.5)	3.5 (2.2–4.5)	< 0.001
<i>Candida</i> spp. – положительные, n (%)	6 (10 %)	2 (5 %)	24 (92 %)	< 0.001
<i>Candida</i> spp., log10 копий/мл (если положит.)	3.2 (2.8–4.0)	2.8 (2.1–3.1)	6.5 (5.8–7.1)	< 0.001
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i>), log10 копий/мл	4.0 (2.5–5.3)	6.2 (5.4–7.0)	3.5 (2.1–4.8)	< 0.001
Общая бактериальная нагрузка, log10 копий/мл	9.0 (8.5–9.6)	9.5 (9.0–10.2)	8.5 (7.9–9.1)	0.02
WBC в поле зрения (HPF), Me (Q1–Q3) – лейкоциты в мазке	8 (2–15)	30 (18–55)	28 (20–50)	< 0.001
Clue cells, % эпителиальных клеток, Me (Q1–Q3)	60 % (40–80)	0 % (0–2)	0 % (0–2)	< 0.001
Псевдогифы/нити (микроскопия) – положительные, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	22 (85 %)	< 0.001
Примечание: 1. RT-PCR представляет абсолютную нагрузку микроорганизмов в единицах log10 копий/мл, для части показателей дополнительно приведён относительный вклад (% abundance); 2. Статистические различия между группами оценивались с помощью критерия Краскела – Уоллиса для количественных показателей, χ^2 (точный тест Фишера) – для категориальных, $p < 0,05$ считалось значимым.				

Пациентки с рецидивирующим аэробным вагинитом характеризовались выраженным микроскопическим воспалением (лейкоциты – Me 30 в п/зр) и

повышенной абсолютной нагрузкой аэробных патогенов (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* – медианы 6.2; 6.0; 5.8 log₁₀ коп./мл соответственно). Данный профиль соответствует критериям АВ и отличается от БВ сочетанием лейкоцитарного воспаления и доминирования аэробов.

Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит сопровождался высокой частотой обнаружения *Candida spp.* (92 %), значимой молекулярной нагрузкой (Ме 6.5 log₁₀ коп./мл у положительных), частыми признаками псевдогиф/нитей в мазке (85 %) и выраженным воспалением (лейкоциты – Ме 28 в п/зр). При этом рН в этой группе оставался более кислым (Ме 4.5).

Таким образом, сочетание клинических данных, микроскопии (рН, ключевые клетки, псевдогифы, число лейкоцитов в поле зрения) и количественной молекулярной диагностики (log₁₀ копий/мл ключевых видов) обеспечивает высокую дифференциально-диагностическую ценность при выделении РБВ, РАВ и РКВ. В работе диагнозы выставлялись при совпадении клинических и как минимум двух лабораторных маркёров, что минимизирует риск ошибочной классификации.

Также в исследовании проводился анализ числа эпизодов рецидивов за предшествующие 24 месяца у исследуемых больных с РВВИ. За 24 месяца медианы (Ме) числа эпизодов составили 8 (Q1–Q3 = 6–10) для РБВ, 7 (5–9) для РАВ и 10 (8–12) для РКВ, то есть примерно 4, 3,5 и 5 эпизодов в год, соответственно. Доля пациенток с более чем 3 эпизодами в год (≥ 6 за 2 года) составила при РБВ 71 % (44/62), при РАВ – 67 % (24/36) и при РКВ – 92 % (24/26). Таким образом, все три подгруппы характеризуются высокой частотой рецидивов (≥ 3 –4 эпизодов в год), при этом, наиболее тяжёлый профиль наблюдался при рецидивирующем кандидозном вульвовагините (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Частота рецидивов ВВИ в исследуемых группах (за 24 мес.)

Группа	n	Медиана эпизодов (Q1–Q2) за 24 мес	Эпизодов в год ($\approx$)	% пациенток ≥ 3 -4 эпизодов в год (≥ 6 за 24 мес.)
РБВ	62	8 (6–10)	$\approx 4,0$	71 % (44/62)
РАВ	36	7 (5–9)	$\approx 3,5$	67 % (24/36)
РКВ	26	10 (8–12)	$\approx 5,0$	92 % (24/26)

Чтобы оценить влияние значимых клинико-анамнестических данных ($p < 0,05$) на риск развития РВВИ, проводилось сравнение средних значений количественных показателей в группах больных с РВВИ и контрольной группе.

В ходе сравнительного анализа таких показателей, как возраст наступления менархе, начало половой жизни, количество абортов и родов, количество половых партнеров за последние 2 года, среди участников исследования был установлен уровень значимости $p > 0,05$, что указывает на отсутствие статистической значимости различий между группами и позволяет сделать вывод об отсутствии влияния данных факторов на риск возникновения ВВИ (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Сравнительный анализ показателей возраста наступления менархе, начала половой жизни, количества аборт и родов

Переменная	Описательные статистики. Условие включения: v1 = 1						
	Среднее М	Медиана Me	Минимум Min	Максим. Max	Нижний квартиль Q1	Верхний квартиль Q3	Ст.откл SD
1	2	3	4	5	6	7	8
Группа 1.А (рецидивирующий бактериальный вагиноз)							
Менархе (лет)	13,167	13,000	11,000	18,000	12,000	14,000	1,464
Начало половой жизни (лет)	18,533	18,000	15,000	22,000	17,000	20,000	1,961
Количество родов	0,833	0,500	–	3,000	–	2,000	0,986
Количество абортoв	0,300	–	–	2,000	–	1,000	0,535
Количество половых партнеров за последние 2 года	1,400	1,000	–	4,000	1,000	2,000	0,920
Группа 1.Б (рецидивирующий аэробный вагинит)							
Менархе (лет)	12,778	12,500	11,000	16,000	12,000	13,000	1,309
Начало половой жизни (лет)	17,833	18,000	16,000	21,000	17,000	19,000	1,505
Количество родов	0,278	–	–	2,000	–	–	0,575
Количество абортoв	0,222	–	–	2,000	–	–	0,548
Количество половых партнеров за последние 2 года	1,310	1,000	–	3,000	1,000	2,000	0,780
Группа 1.В (Рецидивирующий кандидозный вагинит)							

Продолжение таблицы 3.1.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Менархе (лет)	12,692	13,000	11,000	14,000	12,000	13,000	1,032
Начало половой жизни (лет)	18,500	17,500	13,000	24,000	17,000	20,500	2,844
Количество родов	0,615	–	–	2,000	–	1,000	0,870
Количество аборт	0,077	–	–	1,000	–	–	0,277
Количество половых партнеров за последние 2 года	1,460	1,000	–	3,000	1,000	2,000	0,820
Группа 2 (норма)							
Менархе (лет)	12,606	13,000	10,000	16,000	12,000	13,000	1,345
Начало половой жизни (лет)	18,276	18,000	13,000	23,000	17,000	20,000	2,328
Количество родов	0,515	–	–	2,000	–	1,000	0,755
Количество аборт	0,091	–	–	2,000	–	–	0,384
Количество половых партнеров за последние 2 года	1,350	1,000	–	4,000	1,000	2,000	0,850

3.2 Роль гигиенических и интимно-бытовых факторов в развитии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

Сравнительный анализ интимно-бытовых анамнестических факторов риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций проводился на основе опроса женщин по ключевым параметрам, отражающим аспекты половой жизни, соблюдение правил интимной гигиены, использование определенного типа нижнего белья и другие характеристики. При этом данные собирались за всю жизнь пациенток (или хотя бы за взрослый период), а не ограничивались исключительно моментом проведения исследования. Особое внимание уделялось интимно-бытовым и гигиеническим факторам риска: ношение синтетического белья, ношение белья преимущественно из натуральных тканей; использование белья с узкой ластовицей, неэргономичное нижнее белье (способствует механическому раздражению, нарушению воздухообмена и повышению влажности в аногенитальной области,

включая тесное белье, модели с грубыми или выступающими швами с риском микротравматизации); неправильное использование средств женской гигиены (пролонгированное ношение тампонов, регулярное применение ежедневных прокладок без необходимости; использование средств, содержащих молочную кислоту, использование мыла, гелей для душа для интимной гигиены, интимная гигиена без гигиенических средств – только водой; гигиена реже 1 раза в день; использование различных видов депиляции таких как: депиляция воском, лазерная депиляция, бритье волос области вульвы; использование ППА без применения барьерных методов контрацепции.

В таблице 3.2.1 представлены основные статистически значимые факторы, оказывающие влияние на вероятность возникновения РВВИ. Представленные факторы демонстрируют статистически значимую корреляционную связь ($p < 0,05$) и силу связи с риском развития заболевания ($\phi^2 > 0,273$; $K\chi > 0,263$), что подтверждает их важность в контексте изучения факторов риска РВВИ. Величина коэффициента сопряженности (Фи) отражает степень значимости каждого фактора в развитии заболеваний: чем выше значение Фи, тем большее влияние оказывает соответствующий фактор на возникновение патологии.

Таблица 3.2.1 – Статистически значимые бытовые и гигиенические факторы развития РВВИ

Фактор риска	Группы				Статистические показатели		
	Контроль (n = 66), %	РБВ (n = 62), %	РКВ (n = 26), %	РАВ (n = 36), %	Фи	Коэфф. сопряжен- ности (Кч)	Р (относи- тельно контроля)
1	2	3	4	5	6	7	8
Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей	18,18	86,67	61,54	88,89	0,644	0,542	$p < 0,05$
Нерациональное использование тампонов	12,50	63,33	69,23	72,22	0,524	0,464	$p < 0,05$
Регулярное бритье / различные виды депиляции волос в области вульвы	36,36	73,33	92,31	88,89	0,482	0,434	$p < 0,005$

Продолжение таблицы 3.2.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей	21,21	73,33	61,54	61,11	0,450	0,410	p < 0,05
Нерациональное использование ежедневных прокладок	12,50	60,0	61,54	50,0	0,439	0,402	p < 0,05
Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)	21,21	66,67	61,54	66,67	0,425	0,391	p < 0,05
Ношение неэргономичного нижнего белья	21,21	40,0	53,85	72,22	0,378	0,354	p < 0,05
Интимная гигиена мылом	3,03	26,67	30,77	5,56	0,338	0,321	p < 0,05
Контрацепция нет, ППА	18,75	20,0	61,54	27,78	0,324	0,308	p < 0,05
Гигиена реже 1 р.д	0,0	16,67	0,0	17,65	0,302	0,289	p < 0,05
Регулярная восковая депиляция в области вульвы	0,0	20,0	11,11	15,38	0,273	0,263	p < 0,05

Как видно из таблицы 3.2.1, пациентки с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями чаще выбирали нижнее белье из синтетических материалов (рисунок 3.2.1), причем наиболее часто – в группах с рецидивирующим аэробным вагинитом (88,89 %) и бактериальным вагинозом (86,67 %).

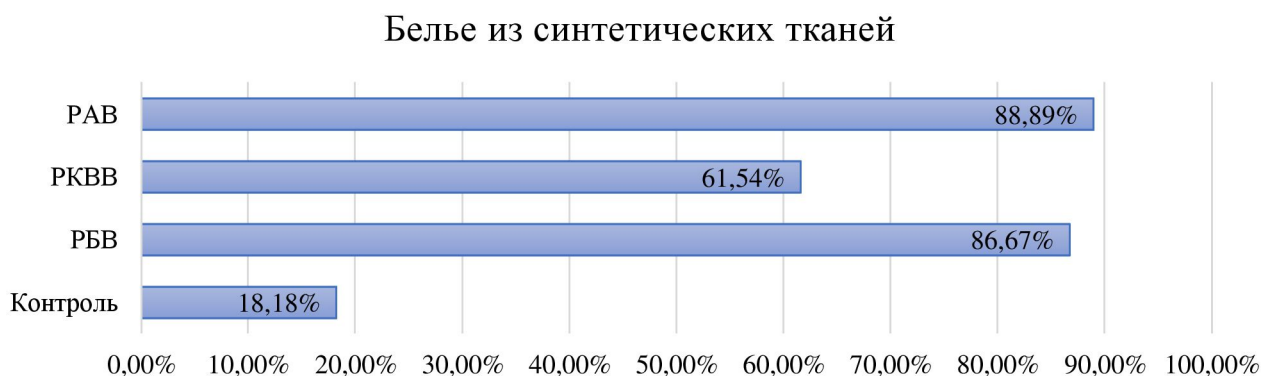
В то же время, женщины из контрольной группы в большинстве случаев (87,88 %) предпочитали белье из натуральных тканей.

Использование тампонов также было более распространенным явлением в группах с РВВИ по сравнению с группой контроля (рисунок 3.2.2).

Здоровые женщины из группы контроля использовали гигиенические тампоны лишь в 12,50 % случаев, тогда как в группе с РБВ этот показатель достигал 63,33 %, в группе с РАВ – 72,22 %, а в группе с РКВ – 69,23 %.

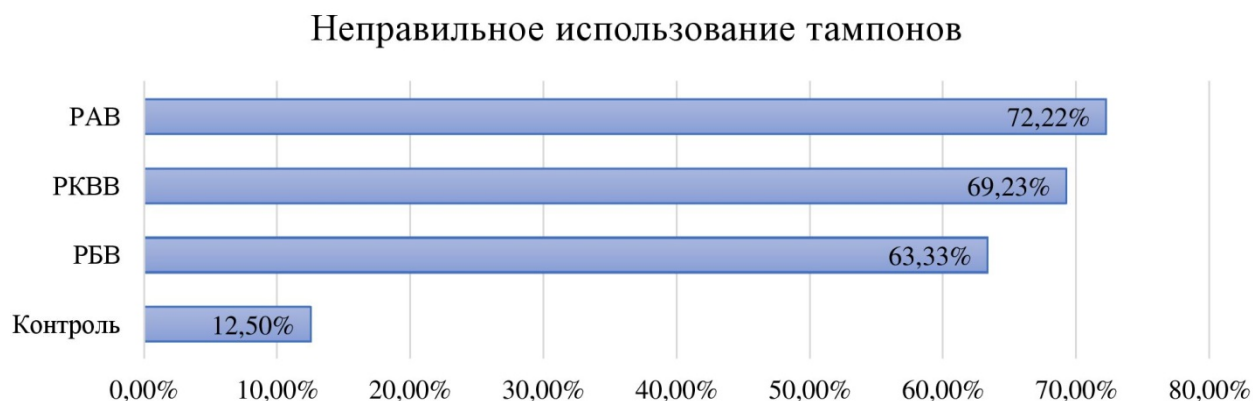
Небольшое число пациенток с РВВИ использовали для гигиены только воду, без применения моющих средств. В частности, в группе с РБВ таких

пациенток было 3,33 %, в группе с РАВ – 5,56 % в то время, как в группе с РКВ таких пациенток не было вообще. Напротив, в контрольной группе этот показатель составил 25 % (рисунок 3.2.3).



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,644$; Кч = 0,542; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.1 – Процент больных РВВИ, использующих нижнее белье из синтетических тканей относительно контрольной группы



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,052$; Кч = 0,464; $p < 0,05$

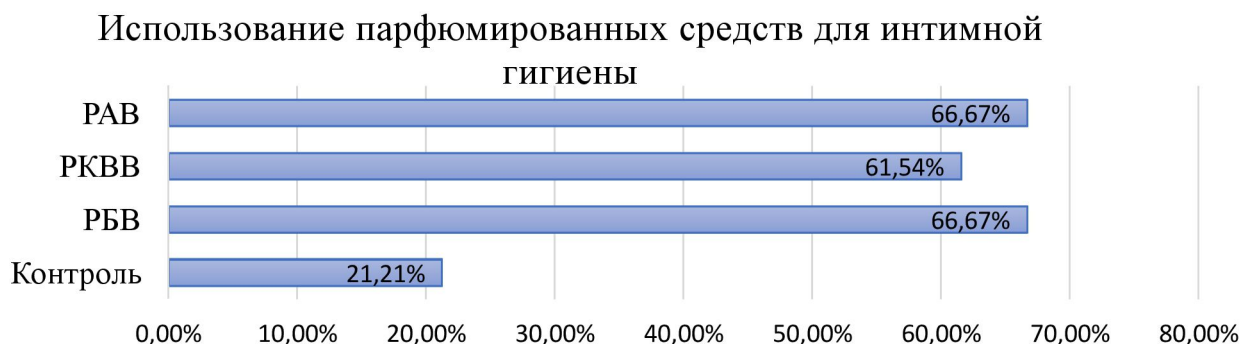
Рисунок 3.2.2 – Процент больных РВВИ, регулярно использующих гигиенические тампоны, относительно контрольной группы



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,337$; Кч = 0,319; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.3 – Процент больных РВВИ, использующих воду без моющих средств для интимной гигиены, относительно контрольной группы

Значительное количество пациенток с РВВИ использовали для интимной гигиены парфюмерные средства (гели для душа, пенки и т.п.), что превышает аналогичные показатели в контрольной группе (рисунок 3.2.4).



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,425$; $K\chi = 0,391$; $p < 0,05$

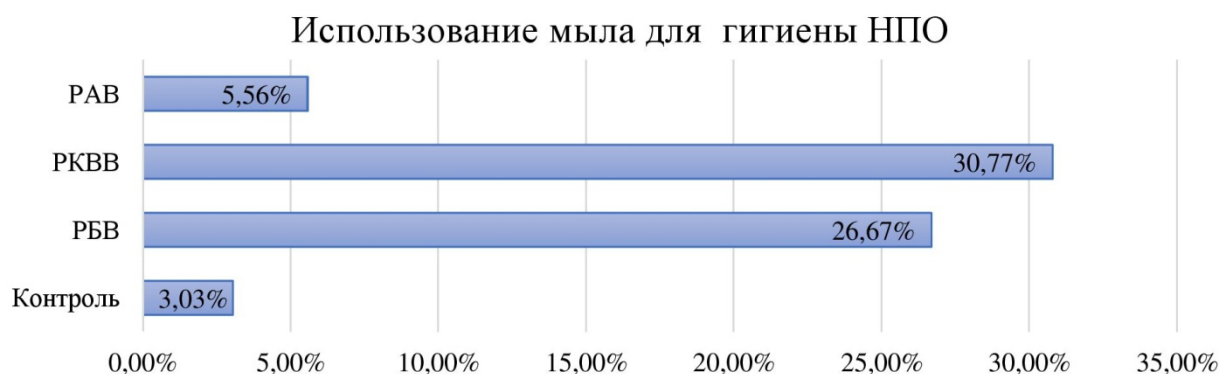
Рисунок 3.2.4 – Процент больных РВВИ, использующих парфюмерные средства (гели для душа, пенки и т.п.), относительно контрольной группы

В группах с рецидивирующим бактериальным вагинозом и рецидивирующим аэробным вагинитом количество женщин, применяющих данные средства для интимной гигиены, было одинаковым и значительно превышало показатели контрольной группы. Несколько меньший показатель, однако близкий к указанным группам, был зафиксирован среди женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом.

Использование мыла для гигиены наружных половых органов также демонстрирует схожие тенденции (рисунок 3.2.5). В контрольной группе лишь две пациентки (3,03 %) пользовались мылом. Однако в группах с заболеваниями влагалища этот показатель был значительно выше: 26,67 % в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом и 30,77 % в группе с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Примечательно, что среди женщин с рецидивирующим аэробным вагинитом процент использования мыла составил 5,56 %, что незначительно превышает контрольные значения, но всё ещё остаётся близким к ним.

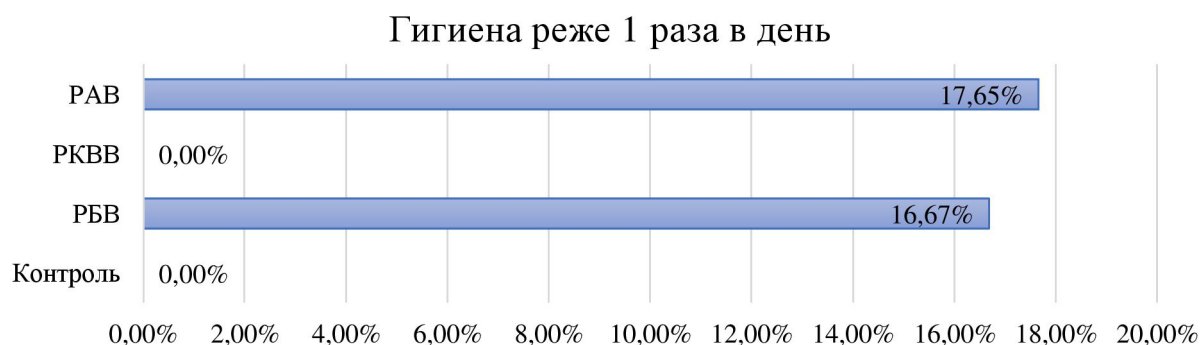
На рисунке 3.2.6 отображён фактор несоблюдения гигиены, заключающийся в проведении гигиенических процедур реже одного раза в день. Данный фактор

был выявлен исключительно в группах с рецидивирующим аэробным вагинитом и рецидивирующим бактериальным вагинозом, где он встречался у 17,65 % и 16,67 % пациенток соответственно. В контрольной группе, а также в группе с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, этот фактор отсутствовал.



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,338$; Кч = 0,320; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.5 – Процент больных РВВИ, использующих мыло для гигиены наружных половых органов, относительно контрольной группы

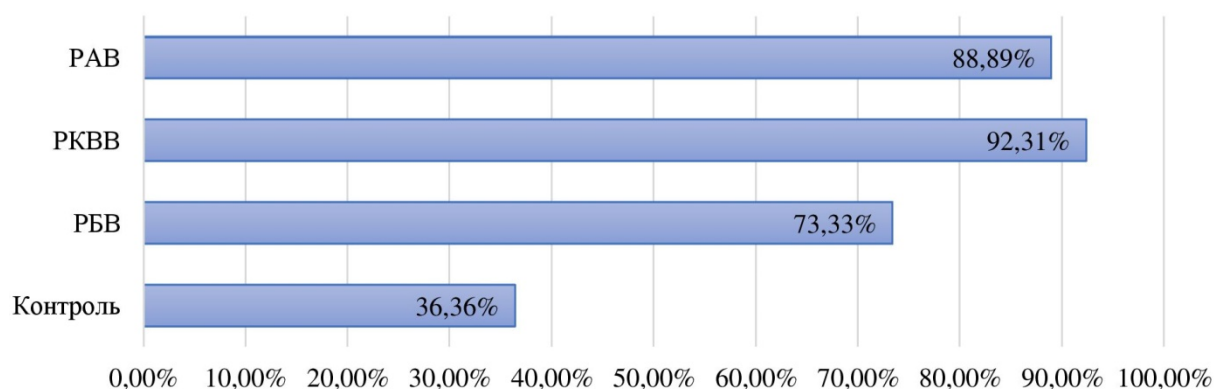


Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,302$; Кч = 0,289; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.6 – Процент больных РВВИ, несоблюдающих правила гигиены наружных половых органов, относительно контрольной группы

Согласно данным рисунка 3.2.7, большинство пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями регулярно удаляли волосы в области вульвы различными методами депиляции. Так, эта практика была распространена среди 73,33 % женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом, 88,89 % с рецидивирующим аэробным вагинитом и 92,31 % с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. В контрольной группе этот показатель был существенно ниже и составил всего 36,36 %.

Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,482$; $K\chi = 0,434$; $p < 0,05$

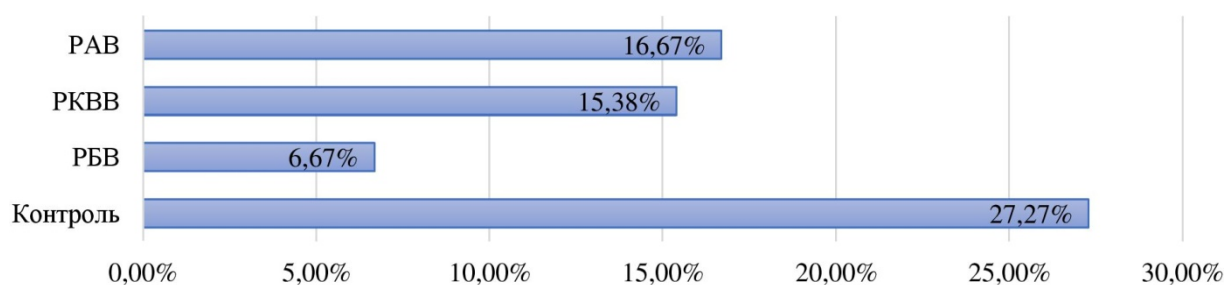
Рисунок 3.2.7 – Процент больных РВВИ, использующих регулярное бритье или различные виды депиляции волос в области вульвы, относительно контрольной группы

В отличие от пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями, 27,77 % женщин контрольной группы предпочитали не удалять волосы в области вульвы либо выполняли данную процедуру редко. Напротив, отсутствие или редкость депиляции значительно реже отмечались среди пациенток с РВВИ: у 6,67 % женщин с РБВ, у 16,67 % – с РАВ и у 15,38 % – с РКВВ. Таким образом, регулярное удаление волос в области наружных половых органов чаще встречалось среди пациенток с рецидивирующими формами заболевания по сравнению с условно здоровыми женщинами. Выявленные различия свидетельствуют о неодинаковой распространенности данного гигиенического признака в исследуемых группах, что наглядно представлено на рисунке 3.2.8.

Восковая депиляция применялась в ограниченном числе случаев во всех исследуемых группах: 20,0 % в группе с РБВ, 11,11 % в группе с РАВ и 15,38 % в группе с РКВ. В контрольной группе этот метод депиляции не использовался ни одной женщиной (рисунок 3.2.9).

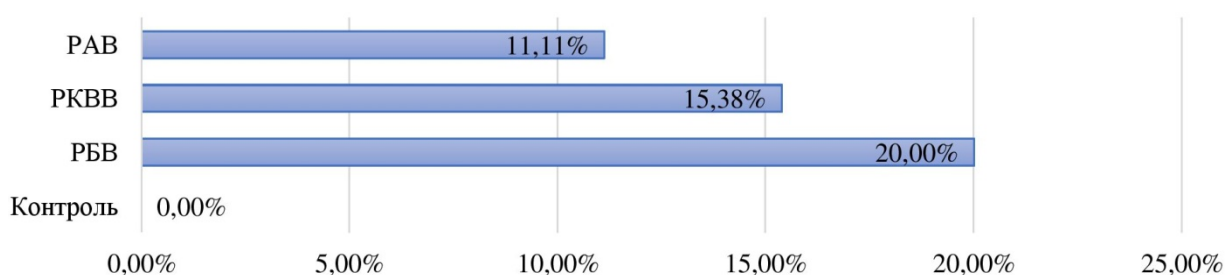
Как показано на рисунке 3.2.10, только 21,21 % женщин из контрольной группы выбирали нижнее белье с грубыми швами и/или кружевами. В то же время среди пациенток с РВВИ этот показатель был значительно выше: 40 % в группе с РБВ, 72,22 % в группе с РАВ и 53,85 % в группе с РКВ.

Отсутствие/редкие эпизоды бритья/депиляции волос в области вульвы



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,225$; Кч = 0,219; $p < 0,05$

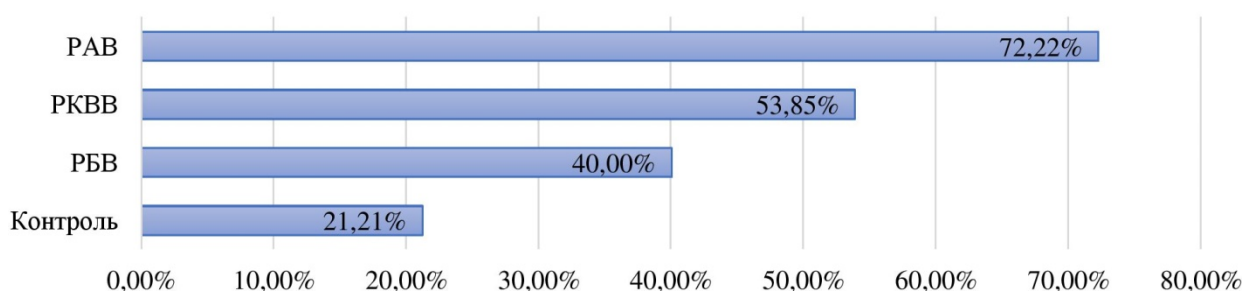
Рисунок 3.2.8 – Процент больных РВВИ с отсутствием или редкими эпизодами бритья/депиляции волос в области вульвы, относительно контрольной группы



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,273$; Кч = 0,263; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.9 – Процент больных РВВИ использующих восковую депиляцию волос в области вульвы, относительно контрольной группы

Ношение неэргономичного нижнего белья

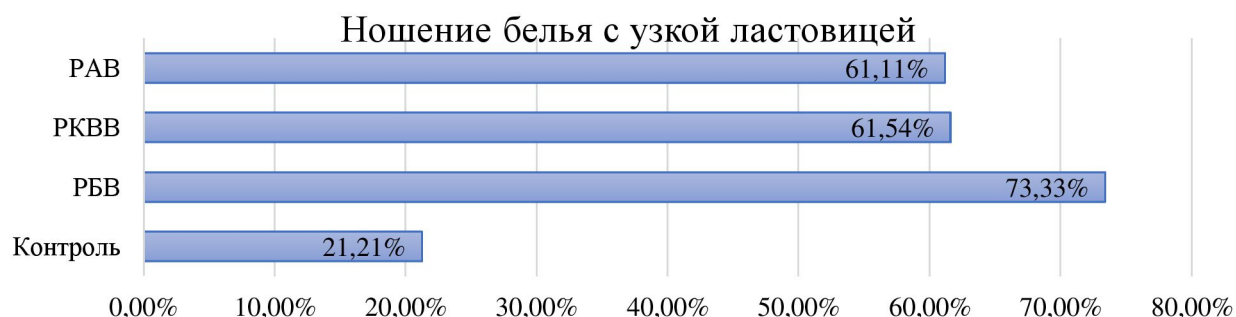


Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,378$; Кч = 0,353; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.10 – Процент больных РВВИ использующих неэргономичное нижнее белье, относительно контрольной группы

Подавляющее большинство пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями предпочитали носить нижнее бельё с узкой

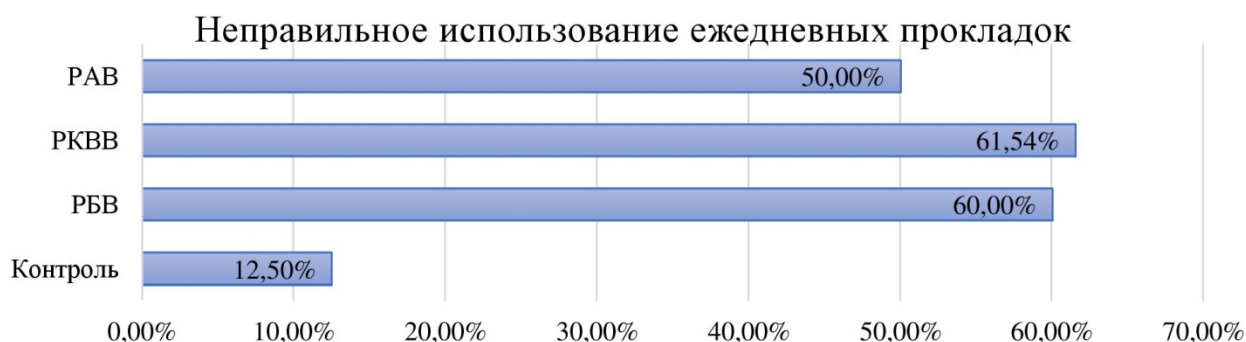
ластовицей: 73,33 % с РБВ, 61,11 % с РАВ и 61,54 % с РКВ. В то же время 78,99 % женщин из контрольной группы, наоборот, выбирали бельё с широкой ластовицей (рисунок 3.2.11).



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,449$; Кч = 0,410; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.11 – Процент больных РВВИ, использующих бельё с узкой ластовицей, относительно контрольной группы

Частота использования ежедневных прокладок, как видно из рисунка 3.2.12, существенно варьировала между разными группами. В контрольной группе она составляла всего 12,50 %, в то время как в группах с РВВИ этот показатель был значительно выше. Например, в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом ежедневные прокладки применялись в 60,00 % случаев, в группе с рецидивирующими аэробными вульвовагинитами – в 50,00 %, а в группе с рецидивирующими кандидозными вульвовагинитами – в 61,54 %.



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,439$; Кч = 0,402; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.12 – Процент больных РВВИ, использующих ежедневные прокладки, относительно контрольной группы

При проведении статистического анализа влияния различных методов контрацепции на развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций было

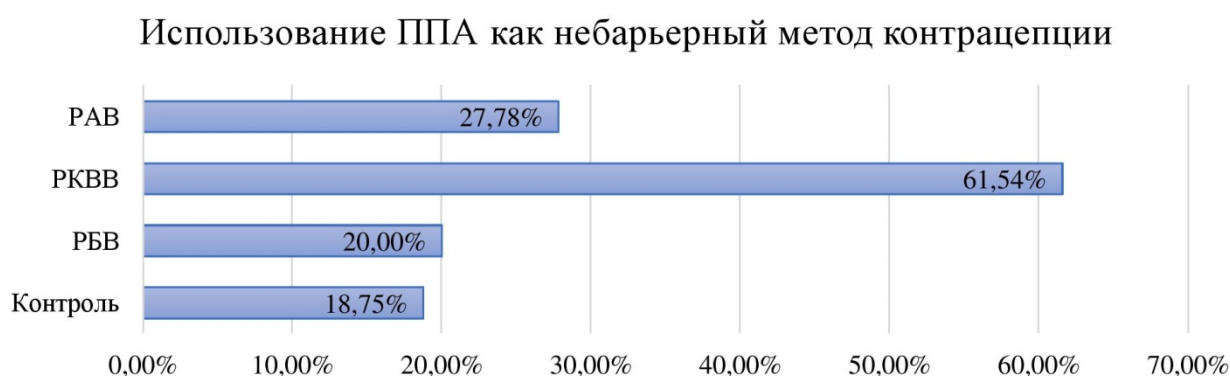
установлено, что применение презервативов широко распространено среди всех исследуемых групп.

В контрольной группе этот показатель составил 45,45 %. В группе с РБВ также наблюдался высокий уровень использования презервативов – 50,0 %.

В группе с РАВ данный метод контрацепции применяли 44,44 % женщин, тогда как в группе с РКВ презервативы использовали лишь 23,08 % участниц исследования.

Анализ, продемонстрированный на рисунке 3.2.13, показал противоположную тенденцию при оценке частоты использования прерванного полового акта (ППА) в качестве метода контрацепции. В контрольной группе этот метод применялся в 18,75 % случаев, в группе с РБВ – в 20,0 %, в группе с РАВ – в 27,78 % случаев.

Однако наиболее высокая частота использования данного метода была зафиксирована в группе с рецидивирующими кандидозными вульвовагинитами, где она составила 61,54 %.



Статистическая значимость и сила связи – $\phi^2 = 0,324$; $K\chi = 0,308$; $p < 0,05$

Рисунок 3.2.13 – Процент больных РБВИ, использующих ППА без барьерной контрацепции, относительно контрольной группы

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в разных группах имело незначительные различия. В группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом КОК использовали 6,67 % женщин, в группе с рецидивирующими аэробными вульвовагинитами – 16,67 %, а в группе с рецидивирующими кандидозными вульвовагинитами – 7,69 %.

В контрольной группе доля тех, кто принимал КОК, составила 9,09 %, что статистически не отличается от показателей в группах пациенток с различными формами вульвовагинитов.

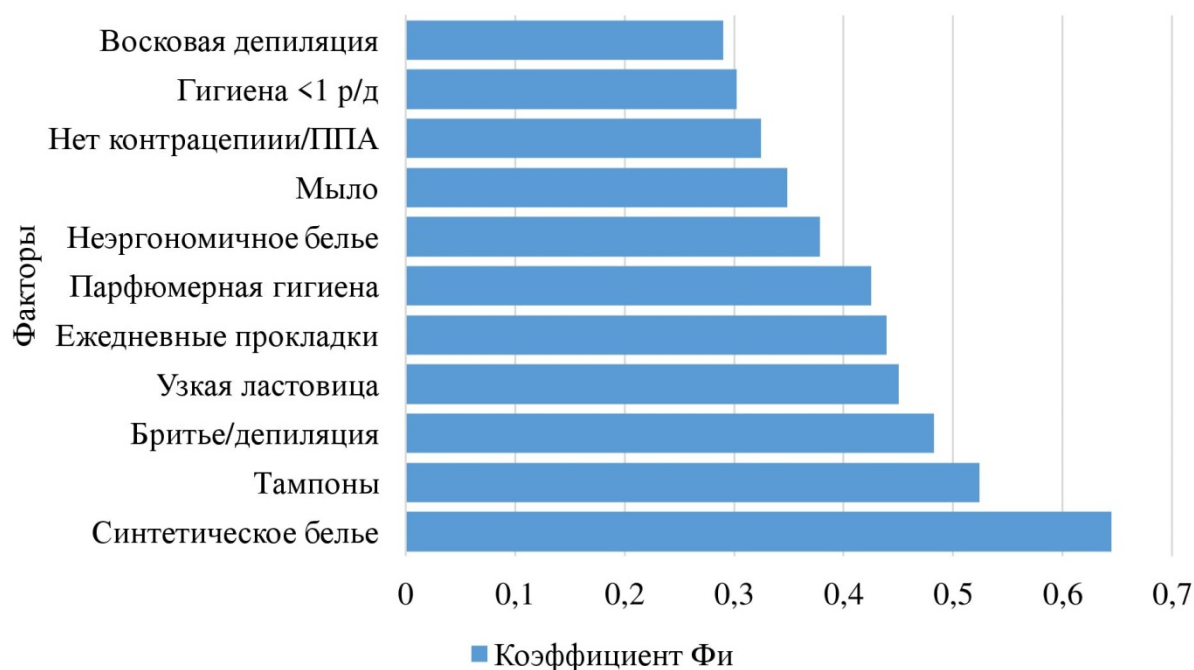
Курение оказалось фактором, который встречался в обеих группах с высокой частотой.

В контрольной группе курение наблюдалось у 45,45 % пациенток, тогда как в группах с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями этот показатель колебался следующим образом: в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом – 40,0 %, в группе с рецидивирующими вульвовагинитами – 50,0 %, и в группе с рецидивирующими кандидозными вульвовагинитами – 53,85 %.

Статистический анализ бытовых и гигиенических анамнестических данных исследуемых был проведен для оценки взаимосвязи с риском развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и показал, что у больных РВВИ по сравнению с контрольной группой наиболее значимыми факторами риска являются (рисунок 3.2.14): ношение нижнего белья из синтетики ($\phi^* = 0,644$, $p < 0,005$), неэргономичного нижнего белья ($\phi^* = 0,378$, $p < 0,005$) и с узкой ластовицей ($\phi^* = 0,450$, $p < 0,005$); нерациональное использование тампонов ($\phi^* = 0,524$, $p < 0,005$) и ежедневных прокладок ($\phi^* = 0,439$, $p < 0,005$); частое бритьё или другие методы депиляции в области вульвы ($\phi^* = 0,482$, $p < 0,005$); интимная гигиена с применением парфюмированных средств или мыла ($\phi^* = 0,425$, $p < 0,005$), нерегулярная гигиена (реже одного раза в сутки) ($\phi^* = 0,302$, $p < 0,005$), а также контрацепция методом прерывания полового акта ($\phi^* = 0,324$, $p < 0,005$).

В ходе статистического анализа были также идентифицированы анамнестические факторы интимно-бытовой гигиены, которые оказались статистически значимыми и преобладали в контрольной группе у здоровых женщин (таблица 3.2.2).

К числу факторов, ассоциированных со снижением риска развития вульвовагинальных инфекций, отнесены (рисунок 3.2.15): предпочтение нижнего белья из натуральных материалов ($\phi^* = 0,626$); использование средств для интимной



Статистическая значимость – $p < 0,05$

Рисунок 3.2.14 – Статистически значимые бытовые и гигиенические факторы развития РВВИ

Таблица 3.2.2 – Статистически значимые интимно-бытовые и гигиенические факторы, снижающие вероятность развития РВВИ

Интимно-бытовой и гигиенический фактор	Группы				Фи	Коэфф. сопряженности (Кч)	Р (относительно контроля)
	Контроль (n = 66), %	РБВ (n = 62), %	РКВ (n = 26), %	РАВ (n = 36), %			
Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей	87,88	26,67	38,46	11,11	0,626	0,530	$p < 0,05$
Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)	66,67	13,33	30,77	22,22	0,481	0,434	$p < 0,05$
Интимная гигиена водой, без моющих средств	25,0	3,33	0,0	5,56	0,337	0,319	$p < 0,05$
Отсутствие / редкие эпизоды бритья / депиляции волос в области вульвы	27,27	6,67	15,38	16,67	0,225	0,219	$p < 0,05$

гигиены, содержащих молочную кислоту ($\phi^* = 0,481$); применение воды без моющих средств для поддержания гигиены ($\phi^* = 0,337$); а также отсутствие или редкие эпизоды бритья/депиляции волос в области вульвы ($\phi^* = 0,225$). Полученные данные свидетельствуют о потенциально протективном влиянии указанных факторов и их значимости в снижении вероятности развития вульвовагинальных инфекций.



Рисунок 3.2.15 – Статистически значимые интимно-бытовые и гигиенические факторы, снижающие вероятность развития РВВИ

Таким образом, статистически значимыми бытовыми и гигиеническими факторами риска развития рецидивирующих форм вульвовагинальных инфекций следует считать: ношение нижнего белья из синтетики с грубыми швами и узкой ластовицей, использование тампонов и ежедневных прокладок, частое бритьё или другие методы депиляции волос в области вульвы, интимную гигиену с применением парфюмированных средств или мыла, а также нерегулярную гигиену (реже одного раза в сутки) и контрацепцию методом прерывания полового акта.

Дополнительно установлены бытовые и гигиенические факторы, способствующие снижению риска возникновения и прогрессирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: предпочтение нижнего белья из

натуральных материалов, использование фармацевтических средств с содержанием молочной кислоты для интимной гигиены, применение воды без моющих средств для поддержания чистоты и отсутствие/редкие эпизоды бритья/депиляции волос в области вульвы.

3.3 Вклад акушерско-гинекологических и соматических факторов в развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

В диссертационном исследовании была проведена статистическая оценка статистической значимости (р) степени взаимосвязи (критерий Фи и коэффициент сопряженности) между выявленными клинико-анамнестическими данными о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе и риском развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых

Переменные	Группы				Статистические критерии		
	Контроль (n = 66), %	РБВ (n = 62), %	РАВ (n = 36), %	РКВ (n = 26), %	Фи	Кэфф. сопряжен- ности (Кч)	р
1	2	3	4	5	6	7	8
Гипотиреоз	9,09	6,67	0,0	23,08	0,239	0,232	> 0,05
Ожирение I ст	6,06	3,33	0,0	0,0	0,142	0,141	> 0,05
Дефицит массы тела	9,09	3,33	0,0	0,0	0,188	0,185	> 0,05
Привычное невынашивание беременности	0,0	3,33	0,0	0,0	0,151	0,150	> 0,05
Бесплодие в анамнезе	9,09	10,0	11,11	0,0	0,125	0,124	> 0,05
Нарушения менструального цикла в анамнезе	12,5	30,0	44,44	15,38	0,281	0,271	< 0,05
Миома матки	6,06	6,67	11,11	0,0	0,126	0,125	> 0,05

Продолжение таблицы 3.3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Эндометриоз	12,12	50,0	44,44	30,77	0,350	0,330	< 0,05
Фиброзно-кистозная мастопатия	12,12	13,33	5,56	23,08	0,149	0,148	> 0,05
ВЗОМТ	3,03	10,0	11,11	15,38	0,156	0,155	> 0,05
Эктопия цилиндрического эпителия/эктропион шейки матки на момент обследования	15,15	60,0	55,56	46,15	0,403	0,373	< 0,05
Дисплазия шейки матки I ст в анамнезе	0,0	10,0	5,56	7,69	0,187	0,184	> 0,05
Дисплазия шейки матки II–III ст в анамнезе	0,0	0,0	11,11	0,0	0,303	0,290	< 0,05
Гиперпролактинемия в анамнезе	9,09	0,0	5,56	7,69	0,171	0,169	> 0,05
Гиперандрогения	12,12	10,0	0,0	7,69	0,157	0,155	> 0,05
Гиперплазия и полипы эндометрия в анамнезе	0,0	3,33	0,0	7,69	0,186	0,183	> 0,05
Неинфекционные заболевания почек	3,03	3,33	0,0	0,0	0,104	0,103	> 0,05
Инфекции мочевыводящих путей	12,12	33,33	50,0	38,46	0,311	0,297	< 0,05
Хр.заболевания ЖКТ	18,18	6,67	27,78	30,77	0,235	0,229	> 0,05
Хр.заболевания дыхательной системы	0,0	6,67	11,11	7,69	0,187	0,184	> 0,05
Хронические дерматозы кожи	0,0	6,67	11,11	0,0	0,212	0,215	> 0,05
Хр.ЖДА в анамнезе	3,03	30,0	27,78	46,15	0,367	0,344	< 0,05
Сахарный диабет 2 типа	0,0	0,0	5,56	0,0	0,213	0,208	> 0,05

Как видно из таблицы 3.3.1, сравнительный анализ первичного невынашивания беременности показал, что у большинства исследуемых с РВВИ не было выявлено случаев невынашивания беременности. В частности, у 96,67 % женщин в группе с РБВ, у 100,0 % в группе с РАВ и у 100,0 % в группе с РКВ, а также у всех женщин в контрольной группе (100,0 %).

Частота отсутствия бесплодия в анамнезе среди исследованных групп была практически одинаковой: она составила 90,00 % в группе с РБВ, 100,0 % в группе с РАВ и 100,0 % в группе с РКВ. Аналогичное распределение наблюдалось и в контрольной группе, где этот показатель составил 90,91 %.

Анализ данных по миоме матки показал небольшое количество случаев этого заболевания как среди исследуемых пациенток с заболеваниями (РБВ – 6,67 %, РАВ – 11,11 %, РКВ – 0,0 %), так и в контрольной группе (6,06 %).

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) была выявлена в незначительном количестве как в группе больных (РБВ – 13,33 %, РАВ – 5,56 %, РКВ – 23,08 %), так и в группе условно здоровых женщин (12,12 %).

Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе также не оказались статистически значимыми факторами, влияющими на частоту рецидивирования вульвовагинальных инфекций. В группе условно здоровых женщин ВЗОМТ в анамнезе встречались только в 3,03 % случаев, тогда как в группе с РБВИ они наблюдались в 10 % случаев в группе с РБВ, в 11,11 % в группе с РАВ и в 15,38 % в группе с РКВ.

Диагноз гиперпролактинемия отмечался редко как в основной, так и в контрольной группе. Так, при РБВ гиперпролактинемия вообще не была диагностирована ни у одного пациента. Однако в подгруппе с РАВ этот показатель составил 5,56 %. В подгруппе с РАВ процентное соотношение было несколько выше и составило 7,69 %. Что касается контрольной группы, здесь также были выявлены случаи гиперпролактинемии, но их доля составила 9,09 % от общего числа участников исследования.

В отношении гиперандрогении отмечается сходная динамика. Не было установлено корреляции между повышением уровня мужских половых гормонов и РБВИ. Кроме того, в контрольной группе отмечено незначительное повышение числа пациентов (12,12 %). Этот показатель превышает значения, зафиксированные в группах испытуемых (группа с РБВ – 10,00 %, группа с РАВ – 0,00 %, группа с РКВ – 7,69 %).

Редкие эпизоды гиперпластических изменений и полипов эндометрия отмечались в обеих исследуемых группах и не имели статистических различий.

Частота встречаемости этих патологических состояний незначительно варьировала среди различных вариантов РВВИ.

Так, в подгруппе с РБВ данный феномен был отмечен у 3,33 % обследованных субъектов. В подгруппе с РАВ подобных случаев не наблюдалось (0,00 %). В подгруппе с РКВ частота выявления составила 7,69 %. В контрольной группе ни одного случая гиперплазии или полипов эндометрия не было зарегистрировано (0,00 %).

Ожирение I степени было обнаружено только в контрольной группе и в незначительном количестве случаев в группе с РБВ; в остальных группах с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями (РАВ, РКВ) оно отсутствовало. Ожирение II и III степени не было выявлено ни у кого из обследованных пациентов.

Ситуация с дефицитом массы тела (ДМТ) оказалась схожей. В контрольной группе ДМТ наблюдался у 6 пациенток (9,09 %), в группе с РБВ – у 2 пациенток (3,33 %), тогда как в группах с РАВ и РКВ случаев дефицита массы тела зафиксировано не было. Проведенный анализ показал, что хронические дерматозы кожи вульвы встречались редко и примерно одинаково часто в группах с РБВ (4 пациентки, 6,67 %) и с РАВ (4 пациентки, 11,11 %). В то же время в контрольной группе и группе с РКВ случаи хронических дерматозов кожи выявлены не были.

Хронические заболевания дыхательной системы в контрольной группе пациенток не регистрировались, однако в группах с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями они отмечались с приблизительно равной частотой: в группе с РБВ – у 6,67 % пациенток, в группе с РАВ – у 11,11 % пациенток, и в группе с РКВ – у 7,69 % пациенток.

При проведении сравнительного анализа частоты хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в обеих группах пациенток выяснилось, что такие заболевания присутствовали как в контрольной группе (у 12 пациенток, что составило 18,18 %), так и в группах с патологическими изменениями влагалища. В частности, в группе с РБВ хронические болезни ЖКТ наблюдались у 6,67 %

пациенток (4 человек), в группе с РАВ – у 27,78 % (10 пациенток), а в группе с РКВ – у 30,77 % (8 пациенток). Наибольшее распространение эти заболевания получили в группах с РАВ и РКВ.

Гипотиреоз был обнаружен у 6,67 % пациенток в группе с РБВ, у 23,08 % в группе с РКВ, тогда как в группе с РАВ случаи гипотиреоза зафиксированы не были. В контрольной группе гипотиреоз составлял 9,09 % от общего числа обследованных. При анализе заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) было установлено, что случаи заболевания встречались крайне редко. Только у двух пациенток из группы с рецидивирующим аэробным вульвовагинитом (5,56 %) был диагностирован СД 2 типа.

Неинфекционные заболевания почек оказались менее значимыми в структуре заболеваемости исследуемых групп. Случаи этой патологии были редкими: всего две пациентки из контрольной группы (3,33 %) и две пациентки из группы с рецидивирующим бактериальным вагинозом (также 3,33 %). В группах с рецидивирующим аэробным вульвовагинитом и рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом неинфекционные заболевания почек выявлены не были.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имели крайне низкую значимость в структуре заболеваемости исследуемых групп. Лишь у двух пациенток из группы с РБВ были зарегистрированы ССЗ. В остальных группах наличие этих заболеваний не было подтверждено.

Таким образом, в ходе сравнительного анализа таких показателей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, как гипотиреоз, ожирение I степени, дефицит массы тела, привычное невынашивание беременности, бесплодие в анамнезе, миома матки, фиброзно-кистозная мастопатия, воспалительные заболевания органов малого таза, дисплазия шейки матки I степени в анамнезе, гиперпролактинемия в анамнезе, гиперандрогения, гиперплазия и полипы эндометрия в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания (компенсированные), неинфекционные заболевания почек, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания дыхательной системы, хронические дерматозы кожи, сахарный диабет 2 типа среди участников

исследования, был установлен уровень значимости $p > 0,05$, что указывает на отсутствие статистической значимости различий между группами и позволяет сделать вывод об отсутствии влияния данных факторов на риск возникновения вульвовагинальных инфекций.

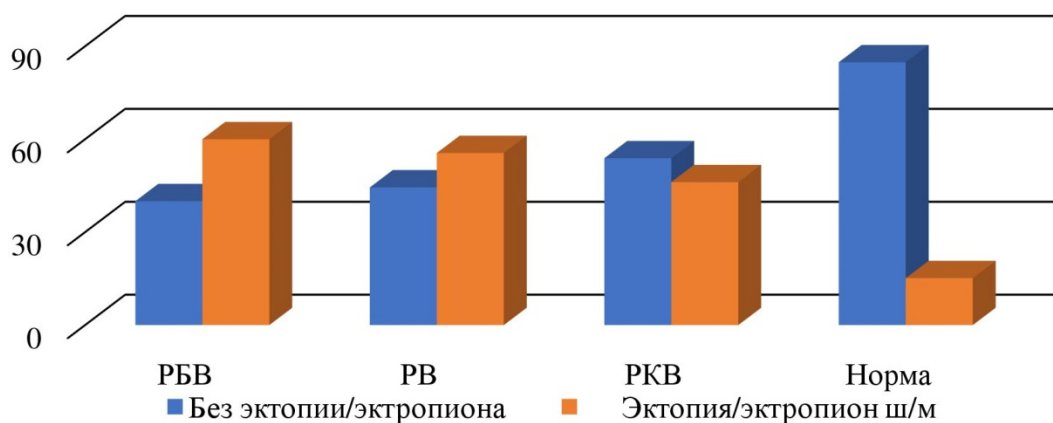
В то же время в ходе проведения исследования были выявлены статистически значимые клинико-анамнестические факторы риска развития РВВИ (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Статистически значимые анамнестические соматические и акушерско-гинекологические факторы риска РВВИ

Фактор риска	Группы				Статистические показатели		
	Контроль (n = 66), %	РБВ (n = 62), %	РКВ (n = 36), %	РВ (n = 26), %	Фи	Коэфф. сопряжен- ности (Кч)	Р (относи- тельно контроля)
Эктопия цилиндрического эпителия/эктропион шейки матки на момент обследования	15,15	60,0	46,15	55,56	0,403	0,373	< 0,05
ЖДА	3,03	30,0	46,15	27,78	0,367	0,344	< 0,05
Эндометриоз	12,12	50,0	30,77	44,44	0,350	0,330	< 0,05
Инфекции мочевыводящих путей	12,12	33,33	38,46	50,0	0,311	0,296	< 0,05
Дисплазия шейки матки II–III ст в анамнезе	0,0	0,0	0,0	11,11	0,303	0,290	< 0,05
Нарушения менструального цикла в анамнезе	12,50	30,0	15,38	44,44	0,281	0,271	< 0,05

Как видно из таблицы 3.3.2, наиболее сильную статистическую связь ($\phi^2 = 0,403$, Кч = 0,373, $p < 0,05$) с риском развития РВВИ имеет такой фактор, как эктопия цилиндрического эпителия/эктропион шейки матки на момент обследования, особенно преобладающий в группе с РБВ (60,0 %) (рисунок 3.3.1). Следует отметить, что выявленная связь характеризовалась наибольшей силой среди всех исследованных клинико-анамнестических факторов риска. Это позволяет рассматривать наличие эктопии цилиндрического эпителия

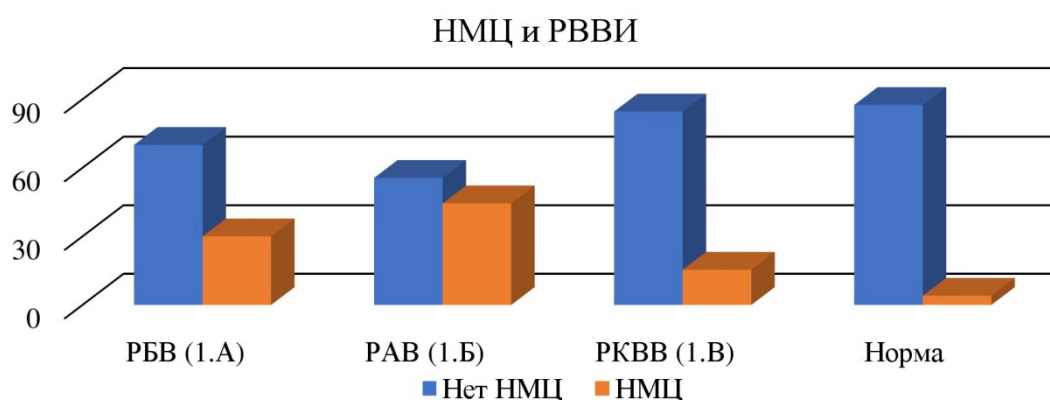
(эктропиона) шейки матки как один из наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием рецидивирующих вульвовагинальных инфекций в обследованной когорте пациенток.



Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,403$; Кч = 0,373; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.1 – Категориальный показатель «Эктопия цилиндрического эпителия/эктропион шейки матки» в группах больных с РБВИ и в группе здоровых женщин

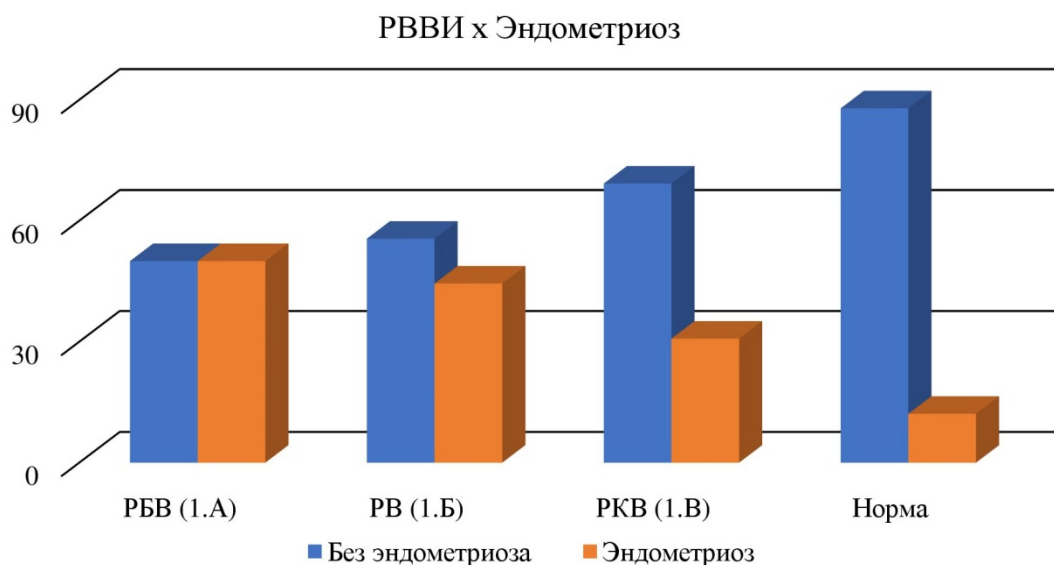
При сравнении исследуемых групп по нарушениям менструального цикла (НМЦ) установлено, что при РБВ и КВВ НМЦ наблюдались у 30,0 % и 15,38 % женщин соответственно. В группе с РАВ этот показатель был несколько выше и составил 44,44 %. В то же время в контрольной группе доля женщин с НМЦ составила всего 12,50 % (рисунок 3.3.2).



Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,282$; Кч = 0,271; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.2 – Категориальный показатель «Нарушение менструального цикла» в группах больных с РБВИ и в группе здоровых женщин

Как показано на рисунке 3.3.3, эндометриоз в анамнезе был установлен у 12,12 % условно здоровых женщин, в то время как в группе больных РВВИ этот диагноз был отмечен у 50,00 % женщин в группе с РБВ, у 44,44 % – в группе с РАВ и у 30,77 % в группе с РКВ.



Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,350$; $K\chi = 0,330$; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.3 – Категориальный показатель «Эндометриоз» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин

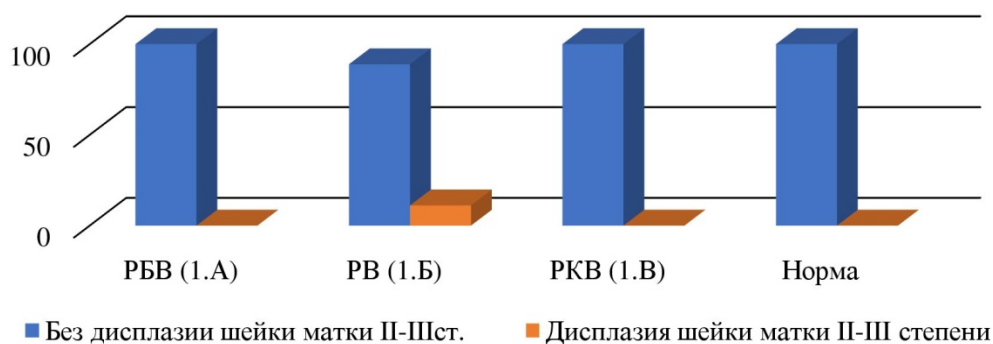
Дисплазия шейки матки I степени в анамнезе встречалась лишь в единичных случаях в группах с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями: в группе с РБВ – у 10,0 %, в группе с РКВ – у 7,69 % пациентов, и в группе с РАВ – у 5,56 % пациентов.

В контрольной группе дисплазия I степени в анамнезе не была выявлена ни у одного пациента.

Дисплазия II и III степеней в анамнезе была обнаружена только в группе с РКВ (11,11 %). В контрольной группе подобные случаи не были обнаружены (рисунок 3.3.4).

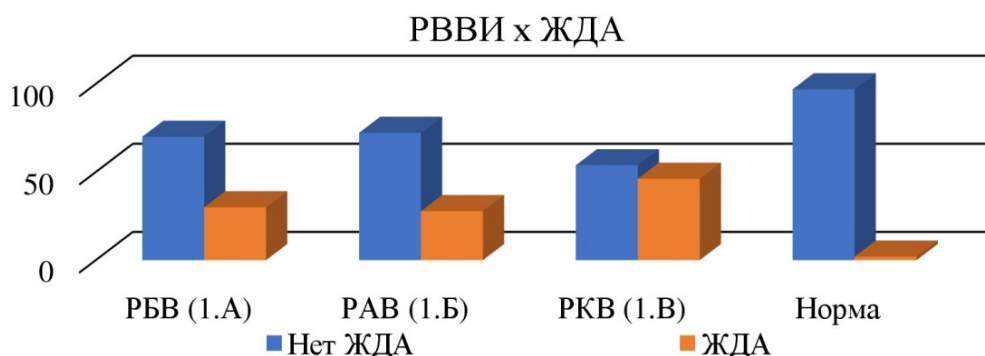
На рисунке 3.3.5 представлена статистически значимая корреляция между железодефицитной анемией в анамнезе и РВВИ. В контрольной группе распространенность железодефицитной анемии составила всего 3,03 % от общего числа обследованных.

РВВИ x Дисплазия шейки матки II-III ст.



Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,303$; Кч = 0,290; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.4 – Категориальный показатель «Дисплазия шейки матки II–III степени» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин

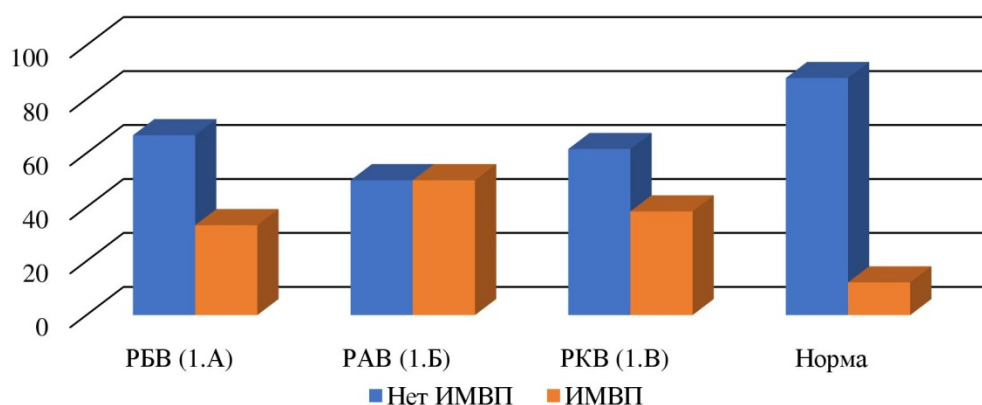


Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,367$; Кч = 0,344; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.5 – Категориальный показатель «ЖДА» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин

В то же время, в группе с рецидивирующим бактериальным вульвовагинитом этот показатель был значительно выше и достиг 30,0 %, в группе с рецидивирующим аэробным вульвовагинитом – 27,78 %, а максимальный уровень ЖДА наблюдался в группе с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, где он составил 46,15 %.

Анализ частоты встречаемости инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) продемонстрировал заметные и статистически значимые ($p < 0,05$) расхождения между группой контроля и группами с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями. В группе условно здоровых женщин ИМВП в анамнезе были отмечены в 12,12 % случаев. В то же время, в группах с РБВ, РАВ и РКВ частота ИМВП была значительно выше, составляя 33,33 %, 50,0 % и 38,46 % соответственно (рисунок 3.3.6)



Сила связи и статистическая значимость – $\phi^2 = 0,311$; $K\chi = 0,296$; $p < 0,05$

Рисунок 3.3.6 – Категориальный показатель «инфекции мочевыводящих путей» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин

Таким образом, в ходе проведённого исследования были выявлены статистически значимые клинико-анамнестические факторы риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Среди них наиболее значимыми оказались нарушения менструального цикла в анамнезе, наличие эндометриоза, эктопия цилиндрического эпителия (эктропион) шейки матки на момент обследования, дисплазия шейки матки II–III степени в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей и хроническая железodefицитная анемия. Перечисленные факторы были включены в анализ на основании результатов статистической обработки полученных данных и представлены на рисунке 3.3.7.



Статистическая значимость – $p < 0,05$

Рисунок 3.3.7 – Статистически значимые соматические и акушерско-гинекологические факторы, повышающие вероятность развития РВВИ

ГЛАВА 4.

ОЦЕНКА МИКРОНУТРИТИВНОГО СТАТУСА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК

Для оценки влияния уровня витаминов и показателей обмена железа в венозной крови, исследуемых на вероятность возникновения рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, проводилось сравнение средних значений количественных показателей между группами пациенток с РВВИ и участницами контрольной группы (таблица 4.1). Такой подход позволил выявить возможные связи между определенными лабораторными параметрами и риском развития РВВИ.

Таблица 4.1 – Описательная статистика количественных лабораторных показателей (ферритина, сывороточного железа, витамина В12, В9, витамина Д в венозной крови) в исследуемых группах

Переменная	Описательные статистики (условие включения: v1 = 1)						
	Среднее М	Медиана Me	Минимум Min	Максимум Max	Нижний квартиль Q1	Верхний квартиль Q3	Ст. откл. SD
1	2	3	4	5	6	7	8
Вит. Д (нг/мл)	23,595	19,750	11,400	89,920	15,800	25,700	15,508
Ферритин (нг/мл)	17,043	18,050	2,700	32,200	10,800	25,100	9,304
Вит. В9 (нг/мл)	3,194	3,115	1,300	6,400	2,300	3,900	1,212
Вит. В12 (пг/мл)	415,667	409,000	200,000	908,000	306,000	515,000	146,894
Сыв. железо (мкмоль/л)	9,286	9,650	1,500	19,900	6,200	11,500	4,131
Группа РАВ (рецидивирующий аэробный вагинит)							
Вит. Д (нг/мл)	21,706	18,600	10,100	41,000	14,670	29,250	8,707
Ферритин (нг/мл)	19,667	20,850	3,100	39,000	10,700	27,800	11,097
Вит. В9 (нг/мл)	3,614	3,200	1,700	7,200	2,500	4,300	1,518
Вит. В12 (пг/мл)	342,294	341,500	116,000	495,000	277,900	433,000	107,977
Сыв. железо (мкмоль/л)	10,451	10,800	1,700	17,000	8,000	12,400	3,680

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Группа РКВ (рецидивирующий кандидозный вульвовагинит)							
Вит. Д (нг/мл)	21,977	23,500	9,300	32,000	14,700	30,000	8,266
Ферритин (нг/мл)	15,744	14,300	4,900	26,900	12,100	20,900	6,408
Вит. В9 (нг/мл)	4,025	3,400	1,700	7,700	2,600	4,900	1,909
Вит. В12 (пг/мл)	365,367	356,000	212,000	535,000	319,000	423,000	84,858
Сыв. железо (мкмоль/л)	10,592	10,700	2,100	16,400	9,100	12,100	3,535
Группа норма (контроль)							
Вит. Д (нг/мл)	41,952	41,000	26,200	67,200	33,500	48,500	11,010
Ферритин (нг/мл)	49,755	47,900	27,900	97,300	38,500	55,200	15,594
Вит. В9 (нг/мл)	13,242	15,200	4,600	19,300	8,900	16,600	4,546
Вит. В12 (пг/мл)	568,212	567,000	344,000	780,000	538,000	620,000	93,754
Сыв. железо (мкмоль/л)	22,964	22,900	10,900	36,000	18,700	28,700	6,745

4.1 Особенности содержания сывороточного железа у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями

Статистический анализ уровней сывороточного железа в исследуемых группах представлен в таблице 4.1.1.

Так как уровни статистической значимости на пересечении всех строк и столбца «Норма» меньше 0,05, различия исследуемого показателя между каждой из клинических групп и группой «Норма» являются статистически значимыми, что подтверждает наличие достоверных отличий по данному показателю по сравнению с контрольной группой (рисунок 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Статистический анализ уровней сывороточного железа в исследуемых группах

Сыв железо (мкмоль/л)	р знач. (2-сторонние) для множест. сравнений; Кр.Краскела-Уоллиса: Н (3, N = 94) = 56,05220, p = 0,0001			
	РБВ R:28,500	РВ R:35,861	РКВ R:35,462	Норма R:75,864
РБВ		1,000	1,000	0,001
РАВ	1,000		1,000	0,001
РКВ	1,000	1,000		0,001
Норма	0,001	0,001	0,001	

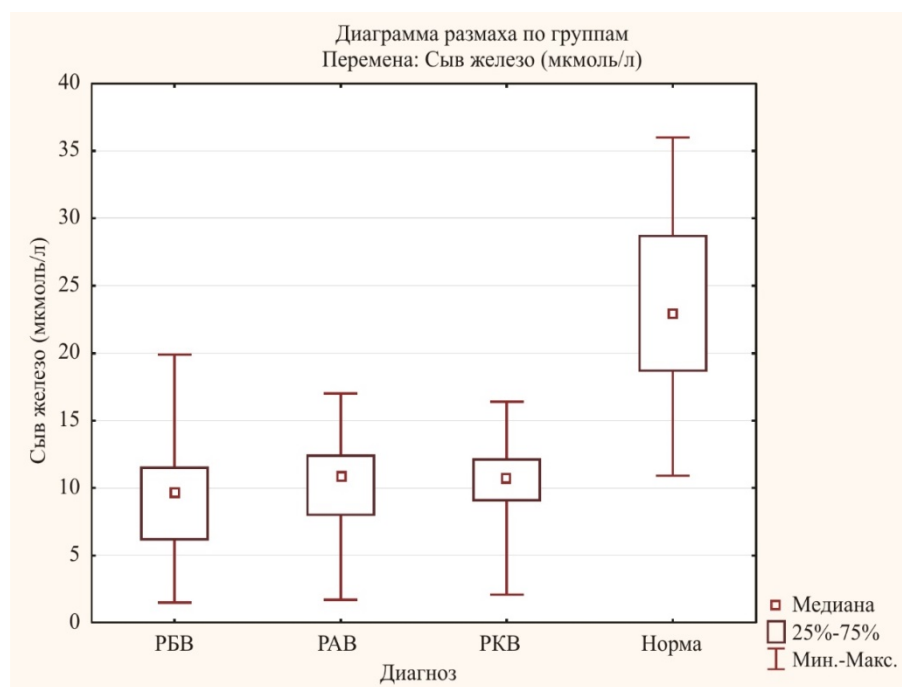


Рисунок 4.1.1 – Диаграмма размаха уровней сывороточного железа по группам исследуемых

Статистический анализ показал значительное снижение уровня сывороточного железа у женщин с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями по сравнению с контрольной группой.

Медиана сывороточного железа в контрольной группе составила 22,9 мкмоль/л, тогда как у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом она была 9,65 мкмоль/л, при рецидивирующем аэробном вагините – 10,8 мкмоль/л, а при рецидивирующем кандидозном вульвовагините – 10,7 мкмоль/л.

Таким образом, медианные показатели сывороточного железа у пациенток с РВВИ составляют примерно 42–47 % от медианы контрольной группы, что свидетельствует о выраженном дефиците железа у этих женщин. При этом различия между группами с РБВ, РАВ и РКВ минимальны, что указывает на сопоставимую степень снижения железа при различных формах рецидивирующих инфекций, несмотря на небольшие колебания значений.

4.2. Уровень ферритина в венозной крови у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями

Статистический анализ уровней ферритина в исследуемых группах представлен в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Статистический анализ уровня ферритина в исследуемых группах

Ферритин (нг/мл)	р знач. (2-сторонние) для множест. сравнений; Кр.Краскела-Уоллиса: $H(3, N = 94) = 60,95067$; $p = 0,0001$			
	РБВ R:30,483	РАВ R:35,611	РКВ R:27,846	Норма R:77,197
РБВ		1,000	1,000	0,001
РАВ	1,000		1,000	0,001
РКВ	1,000	1,000		0,001
Норма	0,001	0,001	0,001	

Так как в информационной части таблицы уровень значимости p меньше 0,05, в соответствии с критерием Краскела–Уоллиса можно заключить о наличии статистически значимых различий между исследуемыми группами по уровню ферритина. Результаты попарного сравнения показали, что уровни значимости на пересечении всех строк со столбцом «Норма» также были менее 0,05, что свидетельствует о статистически значимом снижении концентрации ферритина во всех клинических группах по сравнению с контрольной. Следовательно, у

пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями независимо от клинической формы заболевания отмечалось достоверное снижение уровня ферритина относительно условно здоровых женщин. При этом различия были выявлены во всех исследуемых клинических группах, что свидетельствует об устойчивом характере изменений данного лабораторного показателя независимо от варианта рецидивирующей инфекции. Полученные результаты подтверждают наличие общих закономерностей нарушения показателей обмена железа у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями и послужили основанием для последующего детального анализа распределения значений ферритина в исследуемых группах. Полученные данные графически представлены на рисунке 4.2.1.

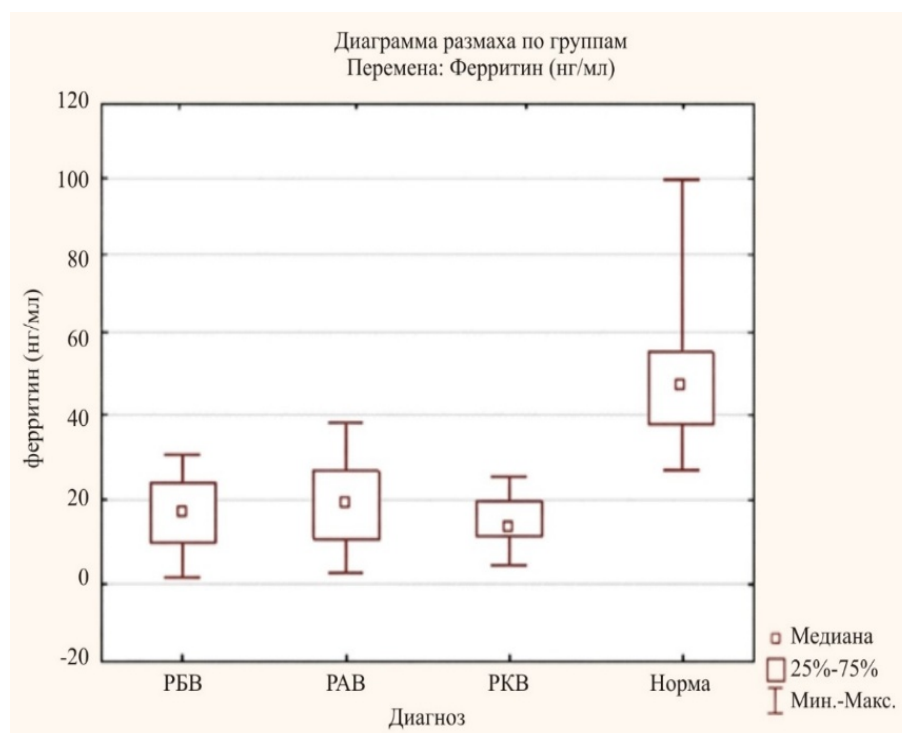


Рисунок 4.2.1 – Диаграмма размаха уровней ферритина по группам исследуемых

Поскольку для сравнения показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, на графике отображены медианы как центральные значения, квартили, а также минимальное и максимальное значения для оценки разброса. Анализ полученных данных показал, что наименьший уровень ферритина выявлен у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом – медиана 14,3 нг/мл, что составляет менее 30 % медианы контрольной группы (47,9 нг/мл).

Уровни ферритина у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом и рецидивирующим аэробным вагинитом также значительно ниже нормы, при этом медиана ферритина в группе РАВ (20,85 нг/мл) оказалась выше, чем в группе РБВ (18,05 нг/мл), что отражает различную степень дефицита железа между формами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Можно отметить также, что отдельные пациентки с РКВ имели крайне низкие показатели ферритина – около 4,9–6 нг/мл, тогда как минимальные значения у здоровых женщин превышали 27 нг/мл. Эти данные подчеркивают выраженный дефицит железа при РВВИ.

4.3 Особенности содержания витамина В12 в венозной крови у больных с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями

Результаты статистического анализа уровней витамина В12 в исследуемых группах представлены в таблице 4.3.1 и на рисунке 4.3.1.

Таблица 4.3.1 – Статистический анализ уровней витамина В12 в исследуемых группах

Вит. В12 (нг/мл)	р знач. (2-сторонние) для множест. сравнений; Кр.Краскела-Уоллиса: Н (3, N = 94) = 42,47454 p = 0,0001			
	РБВ R:40,133	РАВ R:27,667	РКВ R:30,692	Норма R:71,636
РБВ		0,752	1,000	0,001
РАВ	0,752		1,000	0,001
РКВ	1,000	1,000		0,001
Норма	0,001	0,001	0,001	

Рисунок 4.3.1 наглядно демонстрирует сравнительный анализ показателей витамина В12 в разных группах, позволяя оценить распределение и средние значения данного параметра.

Поскольку уровни значимости на пересечениях всех строк и столбцов с группой «Норма» оказываются меньше 0,05, отличия показателя между каждой из исследуемых групп и группой «Норма» являются статистически значимыми.

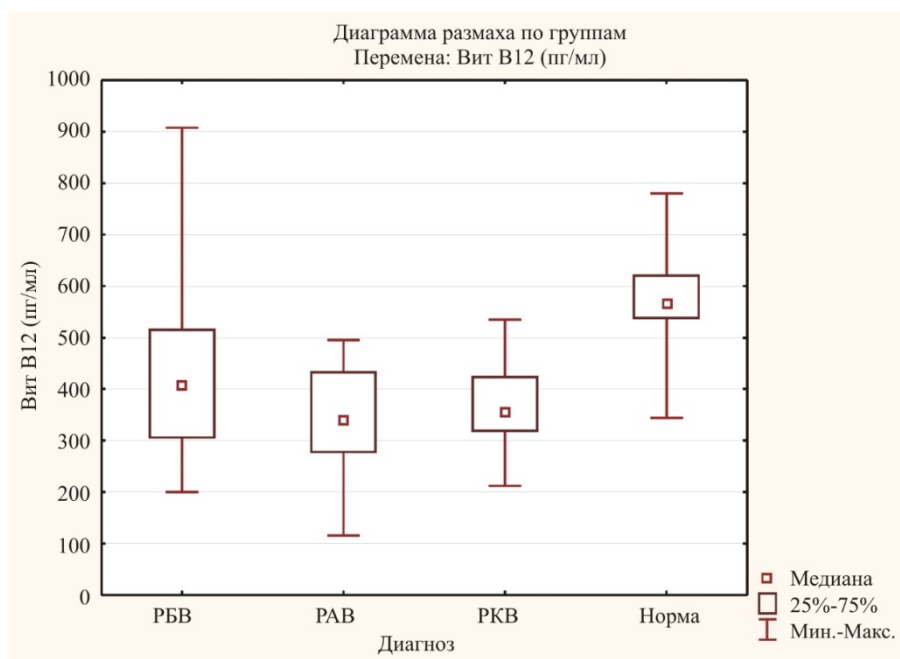


Рисунок 4.3.1 – Диаграмма размаха уровней витамина В12 по группам исследуемых

Проведённый статистический анализ выявил значимые различия в уровнях витамина В12 между исследуемыми группами и группой практически здоровых, при этом концентрация витамина В12 была существенно выше в последней (567,0 пг/мл).

Среди групп с патологией различия носили менее выраженный характер. При этом наибольшие значения витамина В12 отмечались у пациенток с РБВ (409 пг/мл), несколько более низкие – в группе с РКВ (356,0 пг/мл), и минимальные – в группе с РАВ (341,5 пг/мл).

4.4 Сравнительный анализ содержания в венозной крови витамина В9 у больных с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями

Результаты статистического анализа уровней фолиевой кислоты в исследуемых группах представлены в таблице 4.4.1 и на рисунке 4.4.1.

Таблица 4.4.1 – Статистический анализ уровней фолиевой кислоты (витамин В9) в исследуемых группах

Вит. В9 (нг/мл)	р знач. (2-сторонние) для множест. сравнений; Кр.Краскела-Уоллиса: Н (3, N = 94) = 60,72996 р = 0,0001			
	РБВ R:28,700	РАВ R:32,667	РКВ R:36,231	Норма R:77,121
РБВ		1,000	1,000	0,001
РАВ	1,000		1,000	0,001
РКВ	1,000	1,000		0,001
Норма	0,001	0,001	0,001	

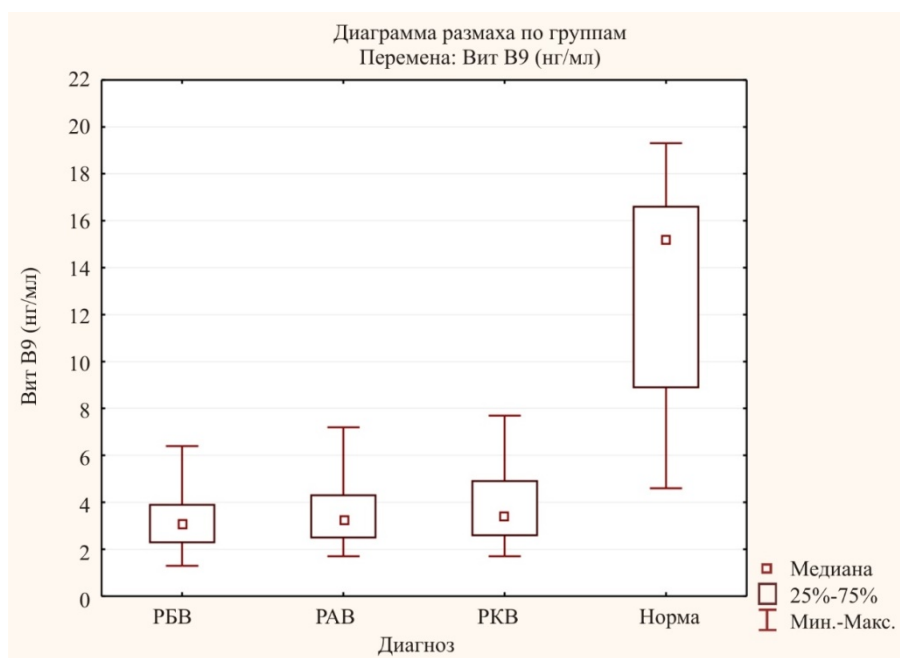


Рисунок 4.4.1 – Диаграмма размаха уровней фолиевой кислоты по группам исследуемых

Эти данные позволяют провести сравнительный анализ показателей фолиевой кислоты в различных группах, оценивая их распределение и средние значения.

Произведённые расчёты показали, что уровни значимости на пересечениях всех строк и столбцов с группой «Норма» меньше 0,05, что подтверждает статистическую значимость различий между каждой из исследуемых групп и группой «Норма».

При сравнении уровней фолиевой кислоты в исследуемых группах установлено, что её значения в группах с РБВ, РАВ и РКВ существенно ниже по сравнению с группой практически здоровых (15,2 нг/мл). Среди групп с патологией различия менее выражены: наибольшие показатели фолиевой кислоты отмечались в группе с РКВ (3,4 нг/мл), несколько ниже – в группе с РАВ (3,2 нг/мл), и минимальные – в группе с РБВ (3,115 нг/мл).

Несмотря на относительную близость значений между патологическими группами, их уровень фолиевой кислоты остаётся в несколько раз ниже по сравнению с контрольной группой, что может указывать на общую тенденцию к снижению обеспеченности фолатами при данных состояниях.

4.5 Содержание витамина D в крови пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями

Результаты статистического анализа уровней витамина D в исследуемых группах отражены в таблице 4.5.1 и на рисунке 4.5.1. Эти данные предоставляют возможность сравнить показатели витамина D между различными группами, оценив их распределение и средние значения.

Таблица 4.5.1 – Статистический анализ уровней витамина D в исследуемых группах

Вит. D (нг/мл)	р знач. (2-сторонние) для множест. сравнений; Кр.Краскела-Уоллиса: $H(3, N = 94) = 47,72206$ $p = 0,0001$			
	РБВ R:33,350	РАВ R:32,806	РКВ R:33,423	Норма R:73,924
РБВ		1,000	1,000	0,001
РАВ	1,000		1,000	0,001
РКВ	1,000	1,000		0,001
Норма	0,001	0,001	0,001	

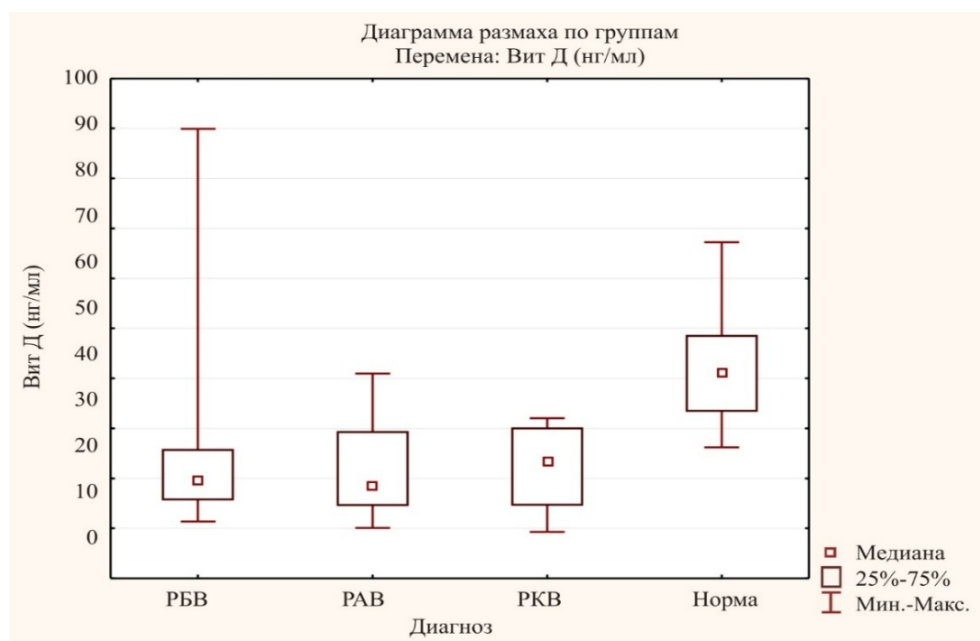


Рисунок 4.5.1 – Диаграмма размаха уровней витамина D по группам исследуемых

При сравнении уровней витамина D в исследуемых группах установлено, что в группе с РБВ (19,75 нг/мл) и группе с РАВ (18,6 нг/мл) значения витамина D были сопоставимыми и находились на низком уровне. В группе с РКВ уровень витамина D был несколько выше (23,5 нг/мл), однако всё ещё оставался ниже, чем в группе практически здоровых (41,0 нг/мл).

Наибольшая концентрация витамина D наблюдалась в группе нормы, существенно превышая показатели во всех исследуемых группах. Следует отметить, что несмотря на некоторое повышение уровня витамина D у пациенток с РКВ по сравнению с другими патологическими группами, его значения остаются сниженными относительно контрольной группы, что может свидетельствовать о возможной роли недостаточности витамина D в патогенезе данных состояний.

ГЛАВА 5.**РАЗРАБОТКА НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Для разработки нейросетевой модели прогнозирования риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций была сформирована аналитическая выборка объемом 90 наблюдений. Численность выборки определялась исходя из ее достаточности для построения модели машинного обучения с учетом количества используемых предикторов, необходимости обеспечения устойчивости алгоритма и минимизации риска переобучения. В анализ были включены 29 пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом, 18 – с рецидивирующим аэробным вагинитом, 13 – с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом и 30 пациенток контрольной группы. Целевой (зависимой) категориальной переменной модели стал показатель, отражающий наличие («да») или отсутствие («нет») риска развития РВВИ. Нейросетевую модель для прогноза принадлежности пациентов к группам категориального целевого показателя (заболевание, норма) строили по 5 количественным и 16 категориальным показателям, характеризующимся статистически значимыми отличиями в прогнозируемых группах при уровне значимости $p < 0,05$.

Количественные переменные представлены следующими клинико-лабораторными показателями: витамин D, ферритин, витамин B9, витамин B12, сывороточное железо. Для их анализа использовали критерий Краскела-Уолиса, определяющий значимость различий между группами «норма» и «заболевание» (РБВ, РАВ, РКВ).

Категориальные переменные включали следующие показатели: гигиена мылом, гигиена гелями (пенками), гигиена средствами с молочной кислотой, гигиена без моющих средств, регулярное бритьё/различные виды депиляции, регулярная восковая депиляция, ношение синтетического белья, ношение белья из натуральных тканей, ношение неэргономичного белья (с грубыми

швами/кружевами), ношение белья с узкой ластовицей, хроническая железодефицитная анемия в анамнезе, контрацепция с использованием презервативов, ношение ежедневных прокладок, использование тампонов, гигиена реже 1 раза в день, контрацепция методом прерывания полового акта. Для категориальных признаков применяли критерии хи-квадрат Пирсона и хи-квадрат максимального правдоподобия. Для построения модели 90 (из анализа были исключены пациенты с пропущенными значениями) пациенток при помощи датчика случайных чисел были разделены на обучающую и тестовую выборки в количестве 63 (70 %) и 27 (30 %) человек соответственно.

Структура выборок по количественному составу относительно принадлежности больных к группам (Заболевание, Норма) показана в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Структура выборок

Группа	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты. Частоты выделенных ячеек > 10		
	Выборка обучающая	Выборка тестовая	Всего по стр.
Заболевание	43	17	60
Норма	20	10	30
Всего	63	27	90

Обучающая выборка используется для обучения сети, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались для обучения модели. Под производительностью сети подразумевается доля ее правильных классификаций (%). Поэтому, ключевым в оценке прогностических свойств нейросети является производительность на тестовой выборке. У сети с высокими прогностическими свойствами она должна быть не меньше производительности на обучающей выборке, в противном случае нейросетевая модель называется переобученной.

Для построения сети был использован метод автоматизированные нейронные сети. Из 20 построенных и обученных нейронных сетей – многослойных персептронов (Multilayered perceptron – MLP) отобрана сеть MLP 37-14-2 с наилучшими прогностическими свойствами, определяемыми долей правильно

классифицированных сетью объектов на обучающей и тестовой выборке. Первая величина – 37 указывает на число входных нейронов, равное сумме числа 5 количественных предикторов и суммарного числа значений, принимаемых 16 категориальными предикторами: $5 + 16 \cdot 2 = 37$. Вторая и третья величина – 14 и 2 означают число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений целевой переменной Группа: Заболевание, Норма.

В таблице 5.2 отображены параметры обученной нейронной сети с наилучшими прогностическими свойствами. Производительности сети на обучающей и тестовой выборке достигли наибольших значений и равны соответственно 100 % и 100 %. В последующих столбцах указаны: алгоритм обучения нейронных сетей BFGS с 4 итерациями, функция ошибки – Энтропия, функции активации скрытых нейронов – Тангенс, функции активации выходных нейронов – Софтмакс.

Таблица 5.2 – Параметры нейронной сети

Топология	Обучающая роизв.	Тестовая произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция активации выходного слоя
MLP 37-14-2	100	100	BFGS 4	Энтропия	Тангенс	Софтмакс

В таблицах 5.3 и 5.4 предоставлена подробная информация о прогностических возможностях сети на двух выборках.

Таблица 5.3 – Результаты прогноза на обучающей выборке

Предсказанные категории	Группа (Матрица ошибок) Выборки: Обучающая	
	Группа Заболевание	Группа Норма
MLP 37-14-2-Заболевание	43	0
MLP 37-14-2-Норма	0	20

Таблица 5.4 – Результаты прогноза на тестовой выборке

Предсказанные категории	Группа (Матрица ошибок)	
	Выборки: Тестовая	
	Группа Заболевание	Группа Норма
MLP 37-14-2-Заболевание	17	0
MLP 37-14-2-Норма	0	10

На рисунке 5.1 приведен график важности предикторов, определяющий вклад каждого признака в формирование прогноза развития заболевания.

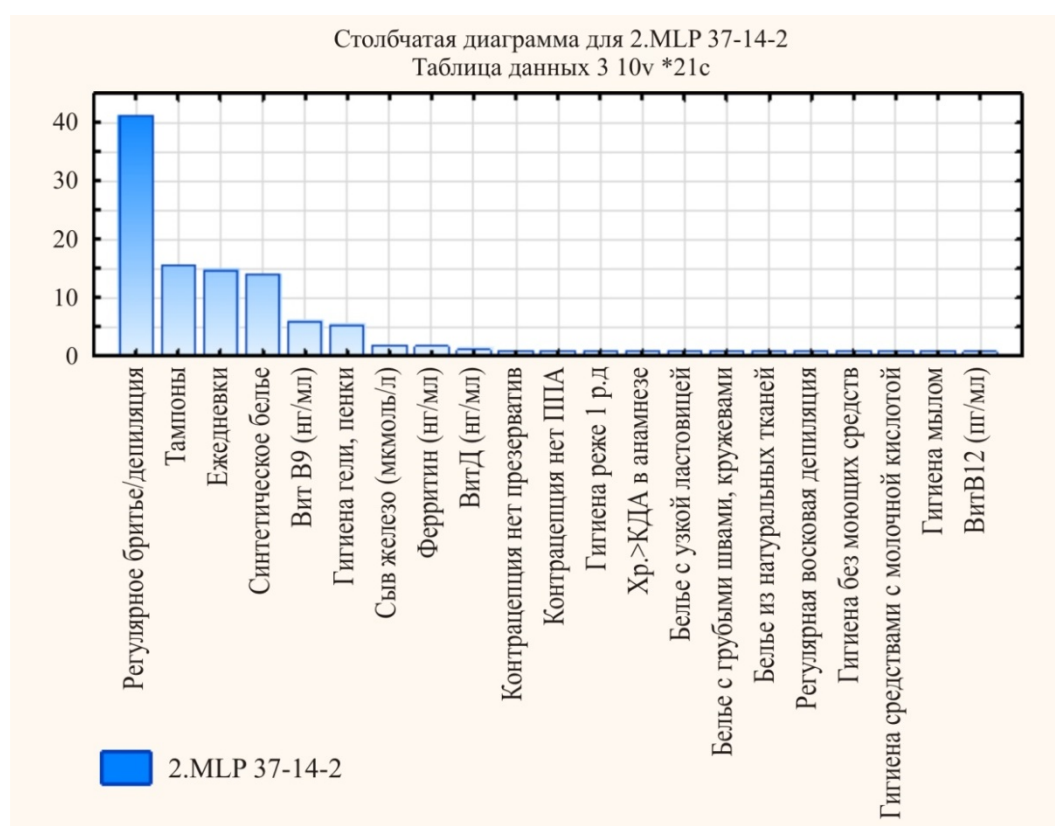


Рисунок 5.1– График важности предикторов модели

Чем больше важность, тем больше вклад предиктора в прогностическую модель. Показатели чувствительности предикторов в модели являются аналогом отношения шансов предикторов модели логистической регрессии. Предикторы расположены по убыванию их важности в прогностической модели. Предикторы «регулярное бритье/депиляция», «использование тампонов» и «использование ежедневных прокладок» внесли наибольший вклад в прогностические

способности модели. В то же время наименьшую значимость имели такие предикторы, как «прием витамина В12», «гигиена с использованием мыла» и «гигиена с применением средств, содержащих молочную кислоту».

Кривая Рос-анализа, предназначенная для графического изображения взаимосвязи между долями ложноположительных классификаций (ось X) и истинно положительных классификаций (ось Y), также служит характеристикой прогностических свойств моделей бинарной классификации. Результаты Рос-анализа являются дополнительным подтверждением, что построена нейросетевая модель с наивысшими прогностическими свойствами. Так, чувствительность и специфичность модели на обучающей и тестовой выборке составили 100 %, площадь по Рос-кривой (рисунок 5.2) равна 1.

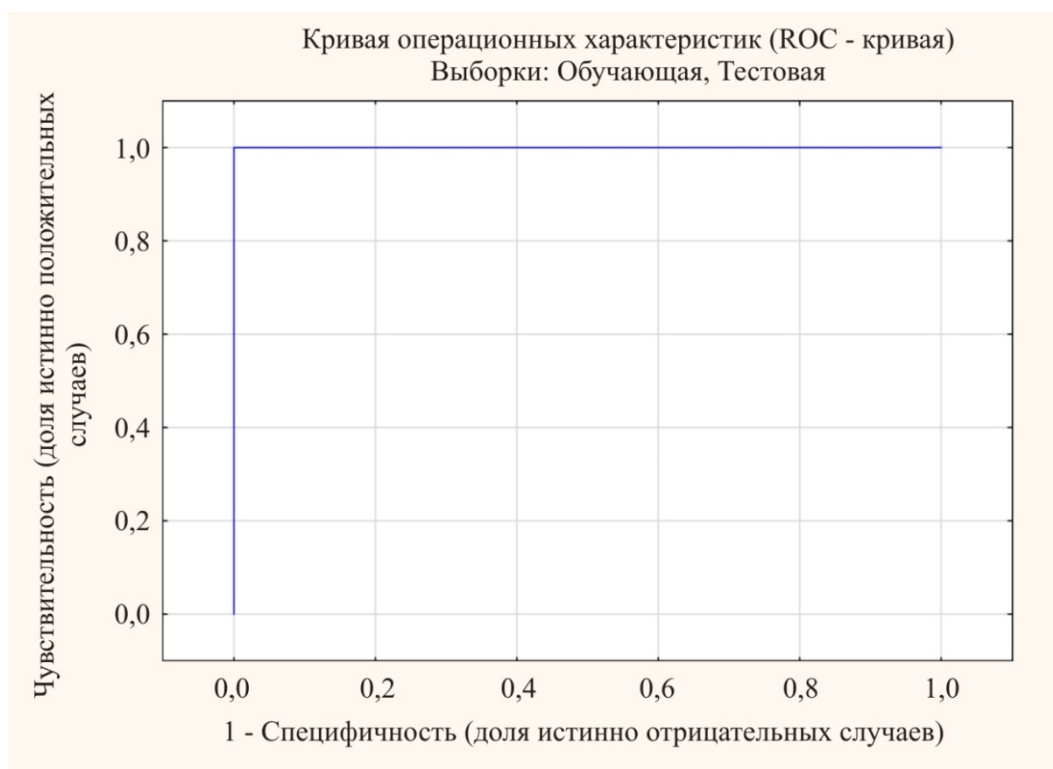


Рисунок 5.2 – График Рос-кривой

Таким образом, можно говорить о том, что построена адекватная нейросетевая модель с высокими прогностическими свойствами. Несмотря на достигнутую высокую чувствительность модели (100 %) и специфичность (100 %) на обучающей и тестовой выборках, применение модели в клинической практике не может быть повсеместным ввиду ограниченного объема исследуемой выборки

(90 пациенток). Полученные результаты отражают эффективность алгоритма лишь в пределах исследуемой выборки и условий проведения исследования, что ограничивает возможность прямой экстраполяции на более широкие популяции. В связи с этим разработанная модель может рассматриваться как локальный прогностический инструмент, требующий обязательной последующей внешней валидации на независимых и более репрезентативных выборках пациенток перед её внедрением в рутинную клиническую практику. На основе данной модели была создана компьютерная программа на языке С#, предназначенная для автоматизации процесса прогнозирования развития РВВИ («да» или «нет»). Интерфейс программы представлен на рисунке 5.3. Ввод данных осуществляется врачом: категориальные показатели («да», «нет») выбираются через выпадающие меню, числовые параметры вводятся вручную. После заполнения всех полей и нажатия кнопки «Рассчитать» программа формирует прогноз о наличии («да») или отсутствии («нет») риска развития вульвовагинальной инфекции. На рисунке приведён пример работы системы для условной пациентки.

Прогнозирование рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

Витамин Д (нг/мл)	26,4	Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)	нет	Ношение нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами	нет
Ферритин (нг/мл)	22,6	Интимная гигиена водой, без моющих средств	нет	Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей	да
Витамин В9 (нг/мл)	9,1	Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы	да	Хроническая ЖДА в анамнезе	да
Витамин В12 (нг/мл)	344	Регулярная восковая депиляция в области вульвы	нет	Контрацепция нет презерватив	да
Сыв железо (мкмоль/л)	25	Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей	да	Ежедневки	нет
Интимная гигиена мылом	нет	Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей	нет	Тампоны	нет
Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)	да			Гигиена реже 1 р.д	нет
				Контрацепция нет ППА	нет

Результат прогноза:

Рассчитать **Сброс** **Выход**

Рисунок 5.3 – Пример прогнозирования РВВИ в разработанной компьютерной программе на основе нейросетевой модели

ГЛАВА 6.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для оценки взаимосвязи уровней антимикробных пептидов с развитием рецидивирующих вульвовагинальных инфекций выполнено сравнение средних значений исследуемых антимикробных пептидов между пациентками с РВВИ и участницами контрольной группы (таблица 6.1). Проведенный анализ позволил определить особенности содержания антимикробных пептидов, потенциально связанные с развитием рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Таблица 6.1 – Описательная статистика количественных лабораторных показателей антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина, трансферина в венозной крови) в исследуемых группах

Переменная	Описательные статистики (Таблица) Условие включения: $v1 = 1$						
	Среднее М	Медиана Me	Минимум Min	Макс. Max	Нижняя квартиль Q1	Верхняя квартиль Q3	Ст.откл. SD
1	2	3	4	5	6	7	8
Группа РБВ (Рецидивирующий бактериальный вагиноз)							
дефензин (пг/мл)	165,248	137,535	63,620	271,390	113,740	220,280	64,504
кателицидин, нг/мл	213,587	163,800	2,840	961,610	56,970	279,420	229,007
трансферин (нг/мл)	25,904	25,925	4,160	48,990	18,010	34,690	12,367
Группа РВ (Рецидивирующий аэробный вагинит)							
дефензин (пг/мл)	143,453	132,060	38,610	271,610	101,200	172,880	66,687
кателицидин, нг/мл	1780,192	1356,865	202,290	4646,680	1063,500	1850,000	1285,042
трансферин (нг/мл)	19,506	18,850	7,710	34,930	13,420	25,140	7,342

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Группа РКВ (Рецидивирующий кандидозный вагинит)							
дефензин (пг/мл)	159,848	144,210	84,410	268,410	124,910	192,160	51,612
кателицидин, нг/мл	114,463	76,880	7,360	290,750	37,040	179,100	106,033
трансферин (нг/мл)	16,575	12,950	2,700	43,720	8,080	18,100	11,697
Группа норма							
дефензин (пг/мл)	399,092	389,900	232,700	551,800	334,200	437,200	76,145
кателицидин, нг/мл	859,934	856,700	689,400	996,100	806,400	932,100	91,012
трансферин (нг/мл)	64,008	62,670	39,810	90,050	56,300	70,680	12,905

В процессе иммунологического исследования была проведена количественная оценка уровней антимикробных пептидов в вагинальном содержимом пациенток исследуемых групп. Полученные данные представлены в таблице 6.2 и отражают исходные значения исследуемых показателей в каждой клинической группе.

Таблица 6.2 – Сравнительная оценка содержания антимикробных полипептидов в вагинальном содержимом пациенток исследуемых групп

Показатель	Контроль n = 62	Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции		
		Рецидивирующий бактериальный вагиноз (РБВ), n = 66 Me (min–max)	Рецидивирующий аэробный вульвовагинит (РАВ) n = 36 Me (min–max)	Рецидивирующий кандидозный вагинит (РКВ), n = 26 Me (min–max)
Дефензин (пг/мл)	389,90 (232,70- 551,80)	↓ 137,535 (63,620-271,390) P < 0,05	↓ 132,060 (38,610-271,610) p < 0,05	↓ 76,880 (7,360-290,750) p < 0,05
Кателици дин (нг/мл)	856,70 (689,40- 996,10)	↓ 163,800 (2,840-961,610) P < 0,05	↑ 1356,865 (202,290-4646,680) p < 0,05	↓ 76,880 (7,360-290,750) p < 0,05
Трансфер рин (нг/мл)	62,670 (39,810- 90,050)	↓ 25,925 (4,160-48,990) p < 0,05	↓ 18,850 (7,710-34,930) p < 0,05	↓ 12,950 (2,700-43,720) p < 0,05

Анализ полученных результатов позволил оценить особенности локального иммунного ответа у пациенток с различными клиническими вариантами рецидивирующих вульвовагинальных инфекций и выявить различия в продукции отдельных антимикробных пептидов. Сопоставление концентраций исследуемых показателей с группой условно здоровых женщин создало основу для последующего сравнительного статистического анализа и определения характерных иммунологических профилей, ассоциированных с различными формами заболевания.

Проведенный сравнительный статистический анализ содержания антимикробных полипептидов в разных группах пациентов позволил выявить характерные профили антимикробных полипептидов, ассоциированные с различными вариантами течения рецидивирующих вульвовагинальных инфекций (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Описательная статистика количественных показателей антимикробных пептидов в вагинальном секрете в исследуемых группах

Показатель	Группа РБВ (рецидивирующий бактериальный вагиноз), n = 62 M ± m Me [Q1; Q3]	Группа РАВ (рецидивиру- ющий аэробный вагинит), n = 36 M ± m Me [Q1; Q3]	Группа РКВ (рецидивирующий кандидозный вульвовагинит), n = 26 M ± m Me [Q1; Q3]	Группа контроль, n = 66 M ± m Me [Q1; Q3]	p
1	2	3	4	5	6
Дефензин, пг/мл	165,24±64,5 137,53 [113,74;220,28]	143,45±66,68 132,06 [101,2;172,88]	159,84±51,612 144,21 [124,91;192,16]	399,09±76,14 389,90 [334,2;437,2]	p ¹⁻² = 1,0 p ¹⁻³ = 1,0 p ¹⁻⁴ = 0,0 p ²⁻³ = 1,0 p ²⁻⁴ = 0,0 p ³⁻⁴ = 0,0
Кателицидин нг/мл	213,58±229,00 168,8 [56,97;279,42]	1780,19±1285,04 1356,86 [1063,5;1850,0]	114,46±106,03 76,88 [37,04;179,10]	859,93±91,01 856,7 [806,4;932,10]	p ¹⁻² = 0,0 p ¹⁻³ = 1,0 p ¹⁻⁴ = 0,0 p ²⁻³ = 0,0 p ²⁻⁴ = 0,3 p ³⁻⁴ = 0,0

Продолжение таблицы 6.3

1	2	3	4	5	6
Трансферрин нг/мл	25,90±12,36 25,92 [18,01;34,69]	19,50±7,34 18,85 [13,42;25,14]	16,57±11,69 12,95 [8,08;18,1]	64,0±12,9 62,67 [56,3;70,68]	$p^{1-2} = 1,0$ $p^{1-3} = 0,53$ $p^{1-4} = 0,0$ $p^{2-3} = 1,0$ $p^{2-4} = 0,0$ $p^{3-4} = 0,0$
Примечание: p^{1-2} – уровень статистической значимости между 1 и 2 группами; p^{1-3} – уровень статистической значимости между 1 и 3 группами; p^{1-4} – уровень статистической значимости между 1 и 4 группами; p^{2-3} – уровень статистической значимости между 2 и 3 группами; p^{2-4} – уровень статистической значимости между 2 и 4 группами; p^{3-4} – уровень статистической значимости между 3 и 4 группами					

На рисунке 6.1 продемонстрирована диаграмма, изображающая размах уровней дефензина в испытуемых группах.

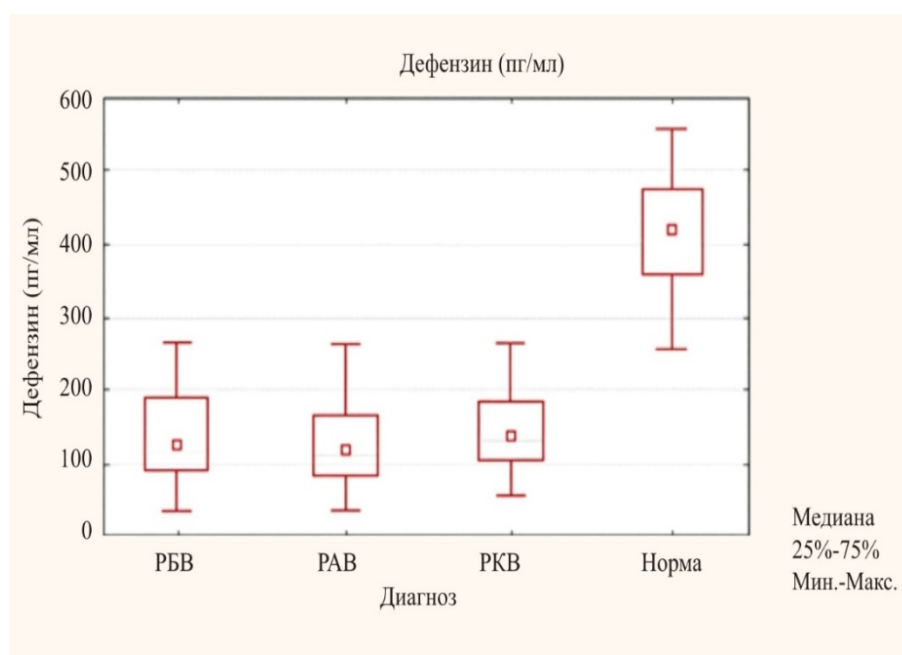


Рисунок 6.1 – Диаграмма размаха уровней дефензина по группам исследуемых

Значения уровней дефензина в контрольной группе оказались значительно выше, чем в группах с различными типами вагинитов, что позволяет рассматривать их в качестве базового уровня для последующего сравнения.

Во всех остальных группах были зафиксированы существенно более низкие показатели, при этом выявленные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Среди экспериментальных групп наибольшие значения концентрации дефензина после контрольной группы продемонстрировала подгруппа с рецидивирующим бактериальным вагинозом (137,53 пг/мл; $p < 0,05$), однако и в данной группе уровень антимикробного пептида оставался статистически значимо ниже контрольного – в 2,83 раза. В подгруппах с аэробным вульвовагинитом и кандидозным вагинитом отмечены сходные показатели, причем при аэробном вульвовагините регистрировались несколько более низкие значения. При этом в группе с аэробным вульвовагинитом выявлено максимальное статистически значимое снижение уровня дефензина – в 2,95 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Рисунок 6.2 демонстрирует диаграмму, отображающую вариацию уровней кателицидина в различных исследуемых группах. Диаграмма наглядно иллюстрирует диапазон значений данного показателя, демонстрируя как минимальные, так и максимальные уровни кателицидина, наблюдаемые в каждой из групп.

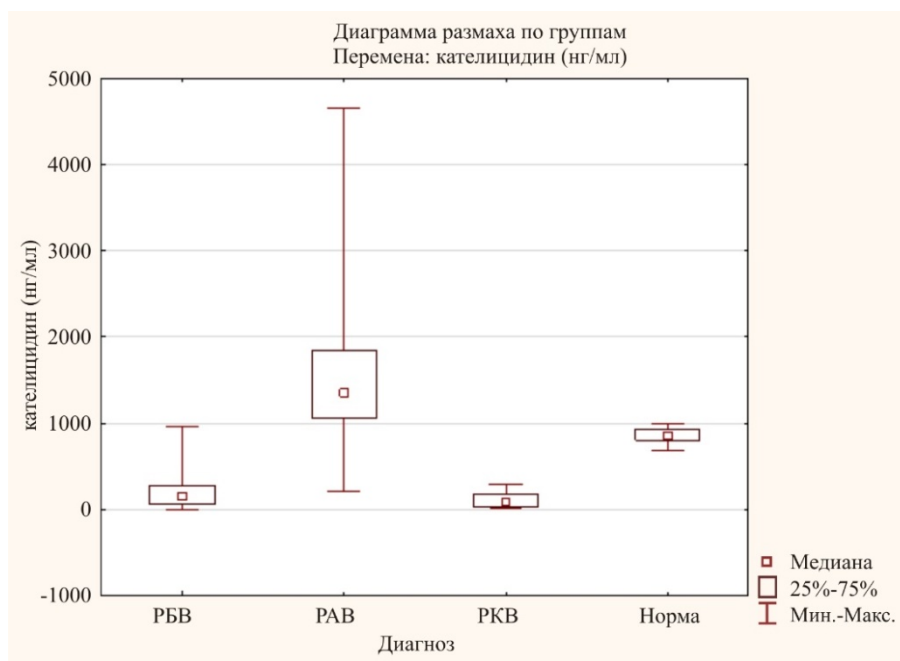


Рисунок 6.2 – Диаграмма размаха уровней кателицидина по группам исследуемых

При анализе уровней кателицидина в исследуемых группах в сравнении с контрольной выявлены следующие закономерности: наиболее выраженный рост концентрации кателицидина отмечался в группе с РАВ (в 1,58 раза выше контрольных значений, $p < 0,05$).

В группе с РБВ концентрация кателицидина, напротив, оказалась сниженной по сравнению с контрольной группой (в 5,07 раза, $p < 0,05$), а минимальное содержание кателицидина зафиксировано в группе с РКВ (в 11,15 раза ниже контрольных значений, $p < 0,05$).

Таким образом, исследование показало разнонаправленные изменения уровней кателицидина в зависимости от конкретной клинической группы. Анализ полученных результатов также позволил выявить различия в содержании трансферрина в вагинальном содержимом пациенток различных клинических групп относительно условно здоровых женщин.

Так как уровень значимости составил $p < 0,05$, в соответствии с критерием Краскела-Уоллиса различия в концентрации трансферрина между всеми исследуемыми группами и контрольной были статистически значимыми (рисунок 6.3).

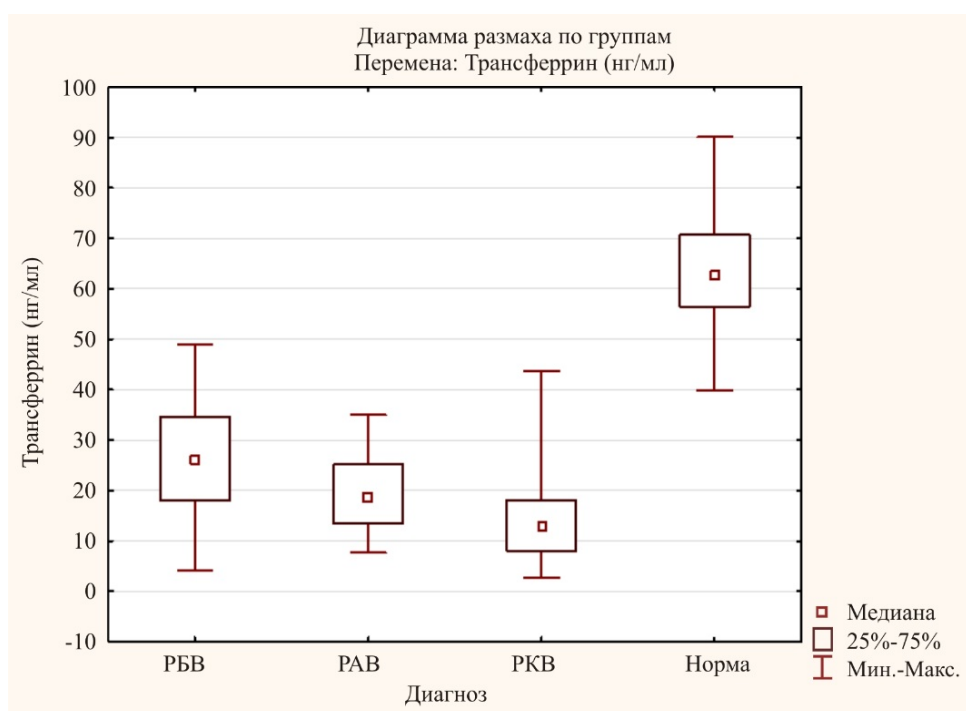


Рисунок 6.3 – Диаграмма размаха уровней трансферрина по группам исследуемых

Анализ полученных результатов исследования позволил выявить различия в содержании уровней трансферрина в вагинальном содержимом пациенток различных клинических групп относительно условно здоровых женщин. При этом, так как уровень значимости $p < 0,05$, то, в соответствии с критерием Краскела-Уоллиса, отличие в концентрации уровня трансферрина статистически значимо между всеми группами и группой контроля.

Уровень трансферрина в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом оказался наивысшим среди всех исследуемых групп, но всё равно статистически значимо ниже контрольных значений (в 2,42 раза, $p < 0,05$). Следом идёт группа с рецидивирующим аэробным вульвовагинитом, где значения трансферрина также заметно уступают норме (в 3,33 раза ниже контроля, $p < 0,05$). Минимальный уровень трансферрина зафиксирован в группе с рецидивирующим кандидозным вагинитом (в 4,84 раза ниже показателя контрольной группы, $p < 0,05$).

Важно отметить, что базовые значения трансферрина во всех группах существенно ниже, чем уровни других микробных пептидов, таких как дефензин и кателицидин.

Выполненные лабораторные и иммунологические исследования обнаружили достоверные различия между пациентками с заболеваниями и относительно здоровыми женщинами по уровню микробных полипептидов и другим исследованным показателям ($p < 0,05$).

Это подтвердило обоснованность использования оценки уровней ферритина, сывороточного железа, витамина В12, фолиевой кислоты, витамина Д, а также антимикробных пептидов (трансферрин, дефензин и кателицидин в качестве факторов риска рецидивирования ВВИ и биомаркеров для диагностики различных вариантов течения рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Результатом проведённого исследования стал алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, предусматривающий последовательное выявление пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями, их клинико-anamnestическую и лабораторную

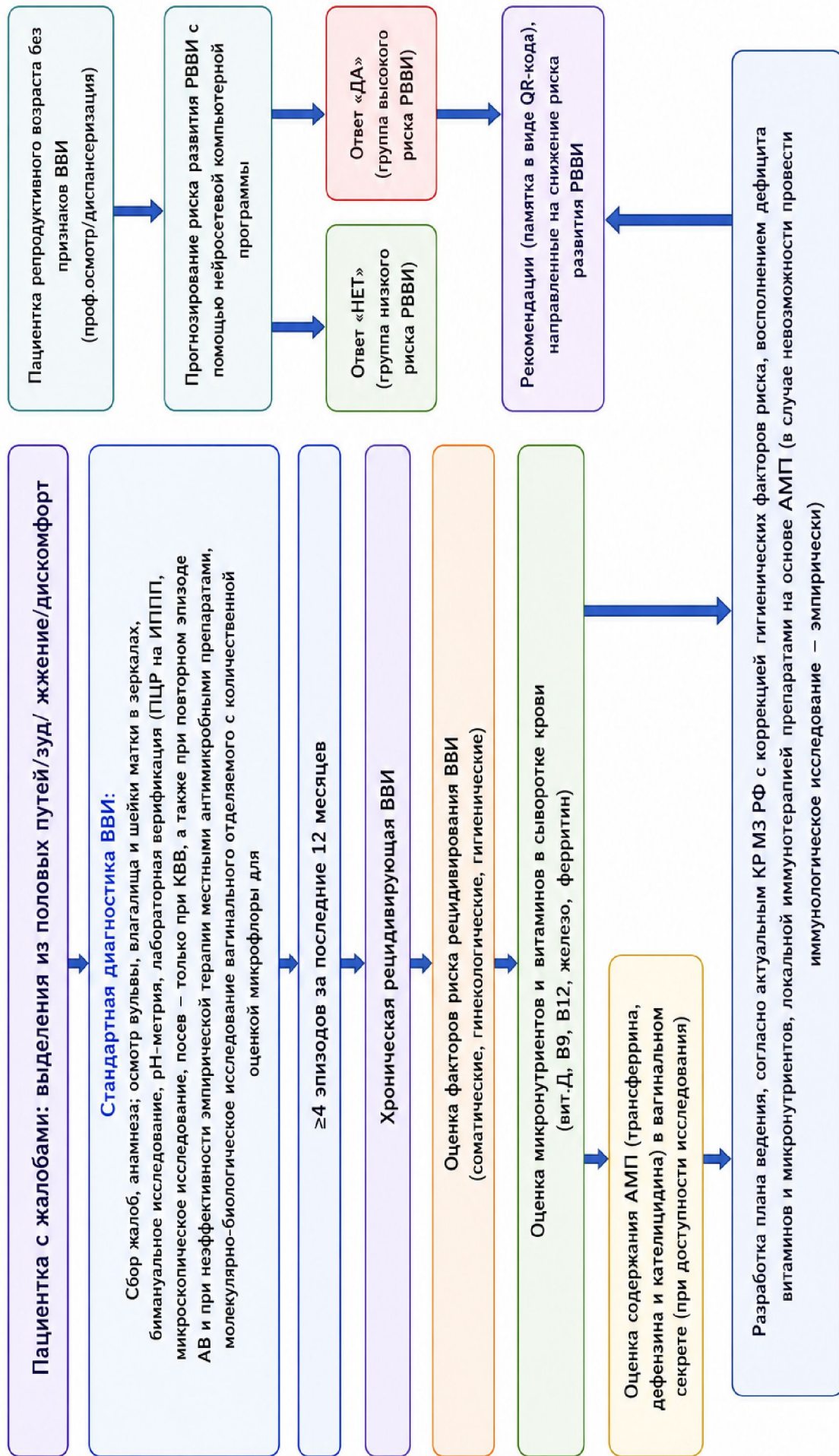


Рисунок 6.4 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

оценку с определением ключевых факторов риска (включая дефицит микронутриентов и снижение уровней антимикробных пептидов), а также применение нейросетевой модели для прогнозирования вероятности развития РВВИ у женщин репродуктивного возраста в рамках диспансерного наблюдения (рисунок 6.4).

Применение разработанного алгоритма создаёт основу для формирования персонифицированных программ профилактики и лечения с учётом индивидуальных особенностей пациенток, включая характер течения заболевания, сопутствующую патологию и особенности образа жизни. Использование данного подхода способствует своевременному выявлению пациенток группы высокого риска и обеспечивает проведение целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий на ранних этапах, что имеет важное значение для предупреждения рецидивов. Внедрение алгоритма в клиническую практику позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с РВВИ, повысить эффективность диспансерного наблюдения и улучшить преемственность медицинской помощи. Это способствует снижению частоты и выраженности рецидивов, уменьшению клинической симптоматики, сокращению числа повторных обращений за медицинской помощью, а также существенному улучшению качества жизни женщин. Кроме того, использование алгоритма повышает обоснованность принимаемых клинических решений и способствует рационализации профилактических и терапевтических мероприятий.

ГЛАВА 7.**ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ****7.1 Клинико-анамнестические и гигиенические факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций**

Развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций представляет собой многофакторный процесс, в основе которого лежит сочетанное влияние гигиенических, поведенческих, клинико-анамнестических, соматических и акушерско-гинекологических факторов. Их воздействие способствует нарушению вагинального микробиоценоза, снижению эффективности механизмов местной иммунной защиты и формированию условий для хронического рецидивирующего течения заболевания. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных данной проблеме, вклад отдельных факторов риска и их сочетаний в развитие рецидивирующих вульвовагинальных инфекций продолжает активно изучаться.

Эктопия цилиндрического эпителия (эктропион) шейки матки является одним из наиболее распространенных доброкачественных состояний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, распространенность эктопии варьирует от 17 до 59 %, среди молодых женщин достигает 54,2 %, а при профилактических гинекологических осмотрах она выявляется до 70 % случаев [11]. Несмотря на то, что эктопия нередко рассматривается как вариант физиологического состояния, цилиндрический эпителий эндоцервикса с его криптами является благоприятной средой для адгезии и колонизации микроорганизмов, в том числе возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. Наличие цилиндрического эпителия на влагалищной части шейки матки сопровождается изменением локальной среды, особенностей цервикальной слизи и процессов микробной колонизации, что может способствовать нарушению

вагинального микробиоценоза, персистенции условно-патогенной микрофлоры и хроническому воспалительному процессу нижнего отдела полового тракта [21]. По данным литературы, осложненное течение эктопии на фоне воспалительного процесса наблюдается в 67,7–71,2 % случаев и сопровождается нарушением процессов пролиферации эпителия, что может приводить к развитию дисплазии шейки матки [11]. Полученные литературные данные согласуются с результатами настоящего исследования, в котором наличие эктопии цилиндрического эпителия (эктропиона) шейки матки было ассоциировано с повышенным риском развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций ($\phi^2 = 0,403$; $p < 0,05$).

В последние годы активно обсуждается взаимосвязь эндометриоза с хроническими воспалительными заболеваниями нижних отделов полового тракта. Эндометриоз рассматривается как хроническое эстрогензависимое воспалительное заболевание, сопровождающееся нарушением врожденного и адаптивного иммунитета, изменением локального цитокинового профиля и поддержанием хронического воспалительного процесса. В последние годы все большее внимание уделяется роли микробиоты и иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза. Современные исследования свидетельствуют о том, что заболевание сопровождается изменениями микробиоценоза репродуктивного тракта, нарушением иммунологического гомеостаза и активацией воспалительных сигнальных путей, что может способствовать снижению резистентности слизистых оболочек к инфекционным агентам [168]. По данным современных обзоров, при эндометриозе выявляются изменения состава вагинальной и эндометриальной микробиоты, характеризующиеся уменьшением доли *Lactobacillus* и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов. Нарушение баланса микробиоценоза сопровождается хронической активацией врожденного иммунитета и поддержанием воспалительного процесса, что рассматривается как один из возможных механизмов прогрессирования заболевания. При этом изменения микробиоценоза могут являться не только следствием эндометриоза, но и одним из факторов, поддерживающих его течение [168]. Результаты систематического обзора и метаанализа Qing и соавт. также

свидетельствуют о наличии положительной связи между нарушением вагинальной микроэкологии и эндометриозом. Несмотря на то, что статистическая значимость данной ассоциации требует дальнейшего подтверждения, авторы отмечают тенденцию к более частому выявлению промежуточных форм бактериального вагиноза и дисбиотических изменений влагалища у пациенток с эндометриозом, что подтверждает существование тесной взаимосвязи между воспалительными заболеваниями органов малого таза, иммунными нарушениями и состоянием вагинального микробиоценоза [75]. Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о роли хронического воспаления и иммунной дисрегуляции в патогенезе рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. В проведенном исследовании эндометриоз являлся статистически значимым клинико-анамнестическим фактором риска развития РВВИ ($\varphi^2 = 0,350$; $p < 0,05$). Выявленная ассоциация, вероятно, обусловлена сочетанным влиянием хронического воспалительного процесса, нарушений локального иммунитета и изменений вагинального микробиоценоза, создающих условия для персистенции условно-патогенной микрофлоры и повторного возникновения заболевания. Полученные данные позволяют рассматривать пациенток с эндометриозом как группу повышенного риска по развитию рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, что обосновывает необходимость более тщательного наблюдения, своевременного выявления нарушений вагинального микробиоценоза и проведения индивидуализированных профилактических мероприятий.

Особое место среди клинико-анамнестических факторов риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций занимают инфекции мочевыводящих путей. В последние годы становится все более очевидным, что мочевыводящие пути, влагалище и кишечник представляют собой единую взаимосвязанную микробиологическую экосистему, в которой изменения одного из компонентов неизбежно отражаются на состоянии остальных. Ключевую роль в поддержании урогенитального здоровья играют лактобациллы, обеспечивающие колонизационную резистентность слизистых оболочек, поддержание кислой

среды влагалища и подавление роста условно-патогенных микроорганизмов. Нарушение вагинального микробиоценоза сопровождается уменьшением количества *Lactobacillus* spp., облегчает колонизацию влагалища уропатогенами, прежде всего *Escherichia coli*, и повышает риск развития как инфекций мочевыводящих путей, так и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций [180]. Современные исследования показывают, что женщины с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей значительно чаще имеют вагинальный дисбиоз, характеризующийся дефицитом перекись-продуцирующих лактобацилл и увеличением количества энтеробактерий. Установлено, что нарушение состава вагинальной микробиоты способствует персистенции *E. coli* во влагалище, которая может служить резервуаром для последующего восходящего инфицирования мочевых путей. В свою очередь, повторные эпизоды инфекции и их лечение сопровождаются дополнительным нарушением вагинального микробиоценоза, формируя своеобразный «порочный круг», поддерживающий рецидивирование как инфекций мочевыводящих путей, так и вульвовагинальных инфекций [159]. Дополнительное значение имеет повторное применение антибактериальных препаратов при лечении инфекций мочевыводящих путей. Антибактериальная терапия способна уменьшать количество представителей нормальной лактофлоры влагалища, способствуя увеличению разнообразия условно-патогенных микроорганизмов, нарушению колонизационной резистентности слизистой оболочки и повышению вероятности повторных эпизодов бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. В связи с этим современные исследования рассматривают восстановление вагинального микробиоценоза как одно из перспективных направлений профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и вульвовагинальных инфекций [159].

Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о тесной взаимосвязи инфекций мочевыводящих путей и нарушений вагинального микробиоценоза. В проведенном исследовании инфекции мочевыводящих путей в анамнезе являлись статистически значимым

клинико-anamнестическим фактором риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций ($\phi^2 = 0,311$; $p < 0,05$). Выявленная ассоциация, вероятно, обусловлена общностью механизмов развития данных заболеваний, включающих нарушение вагинального микробиоценоза, снижение содержания лактобацилл, колонизацию урогенитального тракта условно-патогенными микроорганизмами и повторное применение антибактериальных препаратов. Полученные данные подтверждают необходимость комплексной оценки состояния урогенитального тракта у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями и свидетельствуют о целесообразности своевременного выявления и профилактики инфекций мочевыводящих путей как одного из факторов снижения частоты рецидивов заболевания.

Отдельного внимания среди клинико-anamнестических факторов риска заслуживает наличие в анамнезе дисплазии шейки матки. Современные данные свидетельствуют, что развитие цервикальных интраэпителиальных поражений связано не только с персистенцией вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, но и с состоянием вагинального микробиоценоза и локального иммунного ответа. Установлено, что *Lactobacillus*-доминирующая микробиота, особенно с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, может способствовать элиминации ВПЧ, тогда как вагинальный дисбиоз ассоциирован с персистенцией ВПЧ и повышением риска прогрессирования цервикальных поражений [183]. По данным современных исследований, у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией выявляются характерные изменения вагинальной микробиоты: снижение количества *Lactobacillus spp.* и увеличение доли условно-патогенных микроорганизмов, включая *Gardnerella*, *Prevotella* и *Dialister*. Такие изменения могут сопровождаться нарушением локального иммунного гомеостаза, усилением воспалительной реакции и формированием среды, способствующей персистенции инфекции и прогрессированию диспластических процессов [69].

Таким образом, дисплазия шейки матки может рассматриваться не как непосредственная причина рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, а как

клинико-anamнестический маркер длительно существующих нарушений локального иммунитета, персистирующей вирусно-бактериальной инфекции и дисбиотических изменений нижнего отдела полового тракта. Дополнительное значение могут иметь перенесенные деструктивные вмешательства на шейке матки, способные изменять состояние эпителиального барьера и локальной среды влагалища.

Полученные нами результаты согласуются с указанными данными литературы. В проведенном исследовании дисплазия шейки матки II–III степени в анамнезе являлась статистически значимым клинико-anamнестическим фактором риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций ($\phi^2 = 0,303$; $p < 0,05$). Выявленная ассоциация позволяет предположить, что пациентки с перенесенными диспластическими изменениями шейки матки требуют более тщательной оценки состояния вагинального микробиоценоза, факторов локального иммунитета и риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций.

Сегодня большинство исследователей сходятся во мнении, что основными факторами риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций выступают гигиенические, сексуальные и поведенческие факторы [55, 58, 71, 152, 191, 204]. Характер интимной гигиены, образ жизни и сексуальные привычки женщины оказывают значительное воздействие на состояние вагинального микробиома, повышая вероятность повторных эпизодов вульвовагинальных инфекций. Так, вагинальное спринцевание связано с повышенным риском бактериального вагиноза [139], преждевременных родов и воспалительных заболеваний органов малого таза, что может привести к бесплодию [77, 204]. Предполагается, что спринцевание изменяет состав вагинальной микрофлоры, провоцируя воспаление и создавая условия для проникновения и колонизации патогенных микроорганизмов [152]. Таким образом, на основании анализа научных данных, спринцевание следует рассматривать как достоверный фактор риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.

Crann S.E. и соавторы отметили, что частое использование женщинами моющих средств, гелей для душа, а также неподходящих для интимной гигиены дезинфицирующих средств, влажных салфеток, масел, кремов и лосьонов может

негативно влиять на биоценоз влагалища [137]. Мыло, хотя и популярно благодаря своей доступности, традициям и удобству использования, содержит вещества, растворяющие жиры, и обладает нейтральным или щелочным pH. Регулярное применение мыла в интимной зоне может вызвать нежелательные последствия, такие как сухость и изменение естественного уровня кислотности кожи [45]. Часто женщины применяют подобные продукты, пытаясь справиться с уже имеющимися неприятными симптомами, однако это может усугублять ситуацию, поскольку многие из этих средств не предназначены для использования в интимной зоне [3]. В то же время Vitew A. с коллегами установили, что недостаточная частота интимной гигиены, а также редкая замена нижнего белья увеличивают риск развития бактериального вагиноза [45, 64, 90, 137, 188].

Результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимую связь ($p < 0,05$) между использованием парфюмерных средств для интимной гигиены (таких как гели, пенки и мыло), а также недостаточной частотой гигиенических процедур (менее одного раза в сутки) и повышенным риском развития вульвовагинальных инфекций. В то же время использование средств для гигиены с молочной кислотой статистически значимо снижало частоту возникновения рецидивов вульвовагинальных инфекций. Часть полученных результатов была опубликована нами ранее [19]. Полученные данные соответствуют выводам, представленным в научной литературе, дополняя и углубляя существующие знания в этой области. Многие исследователи рассматривают частое и продолжительное использование вагинальных тампонов, а также длительное применение ежедневных гигиенических прокладок в качестве потенциальных факторов риска развития вагинального дисбиоза [25, 178]. Данные факторы, включая ношение тесной одежды, могут отрицательно воздействовать на иммунный барьер и клеточную структуру слизистой оболочки влагалища, а также нарушать баланс микрофлоры. Это связано с колебаниями температуры, повышенной влажностью и ухудшением вентиляции наружных половых органов, что способствует изменению экосистемы и раздражению тканей [85, 90]. Янкович и соавт. [149] обнаружили более высокую частоту возникновения вульвовагинальных инфекций у женщин,

которые привыкли носить нижнее белье с ежедневными прокладками между менструальными циклами, по сравнению с теми, кто его не носил. Особенно вредным может оказаться ношение обтягивающих джинсов или брюк, так как это приводит к формированию условий повышенной влажности и недостаточной аэрации, усилению трения и механическому раздражению тканей вульвы [46, 93, 150, 201]. Еще в ранних исследованиях Elegbe и Botu, приведенных в обзоре Felix и соавт. [85], было высказано предположение о возможной связи ношения тесной одежды с повышением риска кандидозного вульвовагинита, что связывали с увеличением локальной температуры и влажности промежности, создающими благоприятные условия для роста *Candida*. Длительное применение гигиенических прокладок также связывают с ростом бактерий и грибов, что потенциально увеличивает вероятность воспалительных процессов. Закупорка желез вульвы и повышенное потоотделение, обусловленные этими факторами, признаны возможными причинами развития вульвовагинита [57].

Различные типы нижнего белья существенно влияют на здоровье интимной зоны. Например, синтетические ткани, подобно ежедневным прокладкам, способствуют усиленному потоотделению и закупориванию желез вульвы, создавая идеальные условия для размножения патогенов. Такие изменения могут дестабилизировать естественную микрофлору влагалища и увеличить риск возникновения инфекционных заболеваний, таких как вульвовагинит [57]. В нашем исследовании продемонстрировано негативное влияние ношения белья из синтетических тканей, с грубыми швами и кружевами, с тонкой ластовицей на риск рецидивирования вульвовагинальных инфекций.

Вопрос депиляции интимной зоны и её медицинские последствия стали активно обсуждаться в последние годы, особенно в свете новых данных о значении лобковых волос для поддержания здоровой микрофлоры влагалища и предотвращения инфекционных заболеваний. Исследования, проведённые Herbenick D. и коллегами [141], показали, что наличие лобковых волос связано с лучшей защитой от микроорганизмов благодаря выработке бактериостатических пептидов кожным салом, производимым волосяными фолликулами. В этой связи

представляет большой интерес медицинский аспект депиляции/эпиляции интимной зоны и изучение частоты осложнений, ассоциированных с данной практикой.

Проведенное исследование является одним из немногих, где были рассмотрены такие факторы риска рецидивирующих ВВИ, как регулярное бритьё, а также процедуры восковой и лазерной депиляции волос в области вульвы. Несмотря на то, что эти аспекты ранее не получали достаточного внимания в исследованиях, данная работа позволила установить статистически значимую взаимосвязь между различными методами депиляции и частотой рецидивов вульвовагинальных инфекций. Полученные данные вносят важный вклад в понимание влияния разных способов удаления волос на развитие повторяющихся воспалительных процессов в интимной зоне.

Среди факторов, связанных с сексуальной активностью и способствующих развитию рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, рассматриваются такие аспекты, как большое количество половых партнеров, использование сексуальных аксессуаров, оральный и анальный секс, а также гомосексуальные и бисексуальные контакты [74]. Кроме того, продолжаются дискуссии о возможности передачи бактериального вагиноза половым путем или о его провокации сексуальными контактами [178]. Исследования с применением методов секвенирования подтвердили наличие БВ-ассоциированных бактерий в субпрепуциальном пространстве и дистальном отделе уретры у бессимптомных партнеров-мужчин пациенток с рецидивирующим БВ, что может способствовать повторным рецидивам заболевания [30]. Представленное исследование выявило связь между использованием прерванного полового акта в качестве метода контрацепции и повышенным риском развития рецидивирующих вагинальных инфекций, что, вероятно, обусловлено отсутствием барьерной контрацепции и связанного с этим снижением защиты от факторов, способных нарушать вагинальный микробиоценоз. В отличие от ППА, использование презервативов не оказывало значимого влияния на возникновение вульвовагинальных инфекций, что подтверждено статистическим анализом ($p > 0,05$).

К числу поведенческих факторов риска развития рецидивирующей вульвовагинальной инфекции относятся такие факторы, как курение, стрессовые

состояния и особенности пищевого поведения женщин. В ряде эпидемиологических исследований было установлено, что курение является одним из основных модифицируемых факторов риска бактериального вагиноза [70]. У женщин-курильщиц наблюдается снижение количества лактобацилл во влагалищной микрофлоре, а также повышенный уровень биогенных аминов, которые могут оказывать влияние на патогенность условно-патогенной микрофлоры и способствовать возникновению неприятного запаха вагинальных выделений [43]. Хотя мировая литература указывает на возможное влияние курения на развитие рецидивирующего вульвовагинального воспаления, проведенное исследование не выявило значительного увеличения числа курящих женщин в исследуемых группах по сравнению с контрольной. Эти результаты позволяют предположить, что курение не следует однозначно считать фактором риска РВВИ.

Недавно исследователи начали изучать воздействие стресса на вагинальную микрофлору. Хронический психосоциальный стресс вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, что ведет к повышению концентрации кортизола в организме. Этот гормон не только нарушает функции врожденного иммунитета слизистых оболочек (например, снижает активность нейтрофилов и выработку антимикробных пептидов), но и подавляет процесс накопления гликогена в клетках вагинального эпителия, индуцированный эстрогеном, что в свою очередь негативно влияет на равновесие вагинальной среды [167]. Особенно выраженным этот эффект становится во время беременности, поскольку плацента и плодные оболочки вырабатывают значительные объемы кортикотропин-рилизинг гормона. Тем не менее, факт угнетающего влияния кортизола на накопление гликогена в вагинальном эпителии пока подтвержден лишь в исследованиях на животных моделях, что делает необходимым проведение аналогичных экспериментов на людях.

В рамках выполненного диссертационного исследования были определены статистически значимые клинико-anamnestические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, к числу которых были отнесены: ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей, ношение нижнего белья с узкой ластовицей, интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки, мыло),

гигиена реже 1 раз в день, использование ежедневных прокладок, использование тампонов, регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы, регулярная восковая депиляция в области вульвы, ношение нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами.

На основе выявленных интимно-бытовых и гигиенических факторов риска РВВИ в ходе исследования разработана и предложена для применения на практике памятка для пациенток «Профилактика вульвовагинальных инфекций», включающая следующие положения:

- предпочтительно ношение нижнего белья из натуральных материалов, избегая синтетики;
- отказ от нерационального использования тампонов и ежедневных прокладок;
- использование специализированных фармацевтических средств для интимной гигиены с нейтральным рН, содержащих молочную кислоту;
- рекомендуется выбирать белье с широкой ластовицей и мягкими швами для большего комфорта и предотвращения раздражения кожи;
- подмываться 1–2 раза в день, не реже и не чаще;
- исключить любые виды депиляции/бритья волос в области вульвы (удалять волосы только с зоны «бикини»);
- необходимо вместе с врачом подобрать безопасную и надежную контрацепцию, исключая метод прерванного полового акта.

7.2 Дефицит микронутриентов, как фактор риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций

В последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к изучению роли микронутриентов – витаминов и микроэлементов – в поддержании здоровья вагинальной микрофлоры и предотвращении дисбиоза. В частности,

исследования направлены на выяснение влияния дефицита различных нутриентов на развитие нарушений в составе вагинального микробиома. Это направление особенно актуально, учитывая важность вагинальной флоры для репродуктивного здоровья женщин и её потенциальную связь с развитием инфекций, воспалительных заболеваний органов малого таза и даже осложнений беременности.

Исследования показывают, что дефицит определенных питательных веществ может способствовать нарушению баланса вагинальной экосистемы, создавая условия для роста условно-патогенных микроорганизмов, которые ассоциируются с РВВИ. Например, известно, что витамины группы В, витамин D и некоторые минералы, такие как цинк и магний, играют важную роль в поддержании иммунного ответа и защите слизистой оболочки влагалища от патогенов [2]. Недостаток этих элементов может снижать защитные функции организма и приводить к дисбалансу микрофлоры.

Кроме того, изучение взаимодействия между пищевым статусом женщины и состоянием её вагинального микробиома представляет собой новый подход к профилактике и лечению вагинальных дисбиозов. Важно отметить, что современные научные данные указывают на то, что дисбиотические состояния вагинальной среды могут иметь комплексные причины, включающие не только местные факторы, но и общие метаболические нарушения, вызванные недостаточным поступлением необходимых микронутриентов. Так, дефицит витамина D признан одним из значимых факторов риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Установлено, что недостаток этого витамина значительно увеличивает вероятность возникновения БВ, особенно у беременных женщин [136, 184]. Дефицит витамина D связан с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, что может повысить риск прерывания беременности. Хотя некоторые исследования не выявили прямой связи между уровнем витамина D и риском БВ [136, 196], большинство авторов считают его значимым фактором риска как у беременных, так и у небеременных женщин [51]. Так, некоторые авторы указывают на то, что у лиц с дефицитом витамина D риск развития БВ повышается в 4,3 раза по сравнению с теми, кто имеет нормальный уровень этого витамина. Существующие данные

указывают на защитный эффект витамина D благодаря его способности стимулировать выработку противомикробных пептидов – кателицидинов, которые помогают организму бороться с патогенными микроорганизмами [36, 37, 86, 148]. Действительно, витамин D обладает множеством эффектов, выходящих за рамки классической регуляции кальциевого обмена. При этом, более глубокие уровни недостаточности витамина D связаны с выраженным дисбиозом влагалища, что подтверждает его влияние на здоровье вагинальной микрофлоры.

В рамках диссертационного исследования была установлена статистически значимая корреляционная связь между дефицитом витамина D и частотой развития РВВИ, что подтверждает предыдущие научные данные о связи между РВВИ и дефицитом витамина D. Основываясь на литературных источниках и результатах проведенного исследования, можно предположить, что терапия, направленная на коррекцию дефицита витамина D, может оказаться эффективной в профилактике любых вариантов РВВИ, улучшая иммунный ответ и поддерживая баланс вагинальной микрофлоры [28].

Наряду с витамином D, Matsumoto N. и соавторы в 2021 году также выявили значительную отрицательную корреляцию между количеством *Bacteroides* и *Lachnospiraceae* и потреблением белка, натрия, железа, витаминов B6 и B12, при том, что *Lactobacillus* рассматриваются в качестве довольно устойчивых бактерий относительно факторов окружающей среды, включая дефицит микронутриентов [61]. В более ранних работах также указывается, что потребление фолиевой кислоты, витамина E и кальция снижает риск БВ, а дефицит железа у беременных женщин повышает риск его развития [116].

Роль фолиевой кислоты и других витаминов группы В в патогенезе и рецидивировании БВ и других ВВИ остается недостаточно изученной. Некоторые исследования подчеркивают, что дефицит витамина B9 может негативно сказываться на функционировании различных компонентов иммунной системы, что, в свою очередь, может увеличивать восприимчивость к БВ и иным ВВИ. Однако количество работ, посвященных данной теме, ограничено. В частности, в двух исследованиях, проведенных в 2007 и 2011 годах, были выдвинуты гипотезы о связи

между дефицитом фолиевой кислоты и риском развития БВ, но механизмы этой связи оставались неясными. Позднее было установлено, что фолиевая кислота играет важную роль в поддержании иммунного ответа, опосредованного клетками Th1, что способствует эффективной работе адаптивного иммунитета и снижает риск развития ВВИ. Эти выводы были подтверждены в недавнем исследовании 2023 года, которое продемонстрировало отрицательную корреляцию между уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах и возникновением БВ. Проведённое диссертационное исследование обнаружило статистически значимую корреляцию между недостатком витамина В9 (фолиевой кислоты) и витамином В12 с рецидивирующим течением вульвовагинальных инфекций. Наиболее отчетливо данная взаимосвязь прослеживалась в случае дефицита фолиевой кислоты. Так дефицит витамина В9 был отмечен во всех трех клинических группах (РБВ, РКВВ, РАВ), но более выраженный дефицит оказался у больных с рецидивирующим БВ. Менее выраженной, но также статистически значимой оказалась зависимость между концентрацией витамина В12 и рецидивами вульвовагинальных инфекций. При этом наиболее низкие значения витамина В12 наблюдались у пациенток с РАВ. Полученные результаты противоречат некоторыми ранее опубликованными работами, где не было выявлено явной связи между дефицитом витамина В12 и РВВИ [85]. Это указывает на необходимость дальнейших исследований для уточнения механизмов влияния дефицита данных микронутриентов на состояние вагинального микробиома и развитие инфекционных процессов. Однако, безусловно, добавление витаминов В9 и В12 при их дефиците может иметь положительное значение в профилактике и лечении РВВИ.

Нарушение обмена железа, включая латентный дефицит железа и железодефицитную анемию, в последние годы рассматривается как один из факторов, способных оказывать влияние на состояние вагинального микробиоценоза и повышать восприимчивость к инфекционным заболеваниям нижнего отдела полового тракта. Железо является важнейшим микроэлементом, обеспечивающим полноценное функционирование врожденного и адаптивного иммунитета, участвуя в процессах пролиферации и дифференцировки

иммунокомпетентных клеток, бактерицидной активности нейтрофилов и макрофагов, а также поддержании барьерной функции слизистых оболочек. Недостаточность железа сопровождается снижением противоинфекционной резистентности организма и нарушением механизмов иммунной защиты [33].

Что касается железа, этот микроэлемент играет ключевую роль в метаболизме и колонизации большинства грамотрицательных, а также ряда грамположительных микроорганизмов и грибов, включая *Candida albicans* [160]. Интересно, что бактерии рода *Lactobacillus* рассматриваются как уникальная группа микроорганизмов, практически не нуждающаяся в железе для своего роста и жизнедеятельности. Предполагается, что в условиях дефицита железа их жизнеспособность сохраняется, тогда как железозависимые условно-патогенные и патогенные микроорганизмы способны активировать дополнительные механизмы выживания, включая образование микробных ассоциаций (биопленок), что повышает их вирулентность и устойчивость к факторам иммунной защиты [42]. Таким образом, нарушение обмена железа может способствовать изменению равновесия вагинального микробиоценоза и формированию условий для персистенции условно-патогенной микрофлоры.

Железо играет важную роль и в функционировании врожденного иммунитета. Оно входит в состав ферментных систем, обеспечивающих бактерицидную активность нейтрофилов и макрофагов, повышая эффективность фагоцитоза и уничтожения внутриклеточных патогенов, включая *Neisseria gonorrhoeae* и микоплазмы. Исследования показывают, что нарушение гомеостаза железа сопровождается повышенной восприимчивостью к инфекциям, вызванным оппортунистическими микроорганизмами, а также способствует активации дрожжевых и мицелиальных грибов [42]. При этом неблагоприятное влияние на течение инфекционного процесса может оказывать как дефицит, так и избыток железа [46].

Важная роль в обеспечении местной противоинфекционной защиты принадлежит эпителиальным клеткам слизистой оболочки влагалища, которые в ответ на контакт с патогенами секретируют антимикробные пептиды. Особое

значение имеют железосвязывающие белки – лактоферрин, липокалин и кальпротектины, обладающие выраженной антибактериальной и антимикотической активностью. Ограничивая доступность железа для микроорганизмов, данные белки препятствуют их размножению и тем самым являются важным компонентом врожденного иммунитета слизистых оболочек [27].

Современные исследования свидетельствуют о том, что нутритивный статус женщины оказывает существенное влияние на состояние вагинального микробиоценоза. По данным Barrientos-Durán и соавт., обеспеченность организма витаминами и микроэлементами является одним из факторов, определяющих устойчивость вагинальной экосистемы, тогда как их дефицит способен нарушать иммунологическое равновесие слизистой оболочки влагалища, способствуя развитию вагинального дисбиоза и повышая риск инфекционных заболеваний. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения роли отдельных микронутриентов, включая железо, в поддержании нормального состава вагинального микробиоценоза [146].

В научной литературе представлены лишь единичные исследования, посвященные взаимосвязи нарушений обмена железа с развитием вагинального дисбиоза и персистенцией отдельных микроорганизмов, включая *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans* [128]. Так, исследование 2016 года продемонстрировало, что сочетание противогрибковой терапии с препаратами железа позволяет повысить эффективность лечения кандидоза слизистых оболочек [97], а исследование 2022 года показало, что пациенты с железодефицитной анемией более склонны к развитию дисбиотических изменений кишечной микробиоты [161]. Несмотря на это, непосредственная связь нарушений обмена железа с развитием вагинального дисбиоза остается недостаточно изученной. Одним из первых клинических исследований, продемонстрировавших такую взаимосвязь, стала работа Verstraelen и соавт., в которой показано, что субклинический дефицит железа является независимым предиктором формирования вагиноза-подобной микрофлоры у беременных женщин. Авторы установили, что повышение концентрации растворимого рецептора трансферрина более 1,45 мг/л ассоциировалось с

увеличением риска развития бактериального вагиноза более чем в четыре раза независимо от возраста, срока беременности, индекса массы тела, паритета и курения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже латентный дефицит железа способен нарушать устойчивость вагинального микробиоценоза и создавать условия для бактериальной колонизации слизистой оболочки влагалища [161].

Полученные нами результаты согласуются с представленными литературными данными и дополняют современные представления о роли нарушений обмена железа в развитии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. В проведенном исследовании железодефицитная анемия являлась статистически значимым клиничко-анамнестическим фактором риска развития РВВИ ($\phi^2 = 0,367$; $p < 0,05$). Кроме того, во всех исследуемых клинических группах выявлено статистически значимое снижение уровней ферритина и сывороточного железа по сравнению с группой условно здоровых женщин. Наиболее низкий уровень ферритина был зарегистрирован у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом – 14,3 (4,9–26,9) нг/мл, что согласуется с единичными данными литературы о влиянии дефицита железа на активность кандидозной инфекции [97] и дополнительно обосновывает необходимость коррекции уровня ферритина у женщин с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями, особенно при рецидивирующем кандидозном вульвовагините. В группах с рецидивирующим бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом уровни ферритина также были статистически значимо ниже контрольных значений, при этом в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом уровень ферритина несколько превышал соответствующий показатель у пациенток с рецидивирующим аэробным вагинитом. Уровень сывороточного железа также оказался статистически значимо снижен во всех трех клинических группах РВВИ, тогда как различия между ними были минимальными и медианные значения находились на сопоставимом уровне. Совокупность полученных результатов позволяет предположить, что нарушения обмена железа сопровождаются ослаблением механизмов врожденного иммунитета, снижением эффективности железосвязывающих компонентов антимикробной

защиты слизистой оболочки влагалища и нарушением устойчивости вагинального микробиоценоза, создавая предпосылки для персистенции условно-патогенной микрофлоры и рецидивирующего течения заболевания [18]. Это подтверждает целесообразность определения показателей обмена железа (сывороточного железа и ферритина) у пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями и своевременной коррекции выявленных дефицитных состояний в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Результаты проведенного диссертационного исследования поддерживают ранее высказанное нами предположение о том, что дефицит ряда микронутриентов, включая нарушения обмена железа, может играть существенную роль в возникновении и поддержании рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, дополняют существующие представления о патогенезе заболевания и подчеркивают целесообразность дальнейших исследований, направленных на уточнение роли нутритивных нарушений в развитии РВВИ, а также разработку персонализированных подходов к их профилактике и лечению, основанных на своевременной коррекции выявленных дефицитных состояний.

7.3 Иммунологические факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций

Одной из основных причин, способствующих возникновению и рецидивирующему течению ВВИ, является нарушение как локального иммунитета слизистых оболочек генитального тракта, так и системного иммунитета [48]. Особую защитную роль при этом играют представители врожденного иммунитета – антимикробные пептиды, первыми реагирующие на изменения в составе и количестве микрофлоры [133]. В процессе проведенного в рамках диссертационной работы иммунологического исследования были получены статистически значимые результаты, указывающие на выраженную недостаточность в содержании дефензина

в вагинальном секрете всех больных с различными вариантами РВВИ. При этом наиболее низкий уровень дефензина был отмечен в группе с рецидивирующим аэробным вагинитом [76,8 (7,4-290,6) пг/мл относительно 389,9(232,7-551,8)пг/мл в контроле, $p < 0,015$], что косвенно указывает на значимость данного АМП в борьбе с основными возбудителями АВ, а также подтверждает данные о прямой корреляции между уровнем дефензинов содержанием *Lactobacillus* sp. в микробиоме влагалища [102].

При анализе уровней кателицидина в исследуемых группах в сравнении с группой контроля были также выявлены статистически значимые отклонения, однако, в отличие от дефензина, было отмечено не только снижение уровня LL-37 относительно контроля (в группах с РБВ и РКВ), но и его повышение в группе с рецидивирующим аэробным вульвовагинитом. Минимальное же содержание кателицидина зафиксировано в группе с РКВ. При этом данные литературы указывают на то, что LL-37 может препятствовать формированию биопленок многими бактериальными патогенами, такими как *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [126], что может объяснять повышение концентрации данного АМП у больных с РАВ с целью борьбы с указанными возбудителями заболевания. В то же время, снижение LL-37 на фоне РБВ и РКВ может быть связано с локальной недостаточностью врожденного иммунитета у данной категории пациенток. Таким образом, результаты исследования подчеркивают значимость кателицидина как потенциального биомаркера в диагностике и лечении различных форм ВВИ, что открывает новые горизонты для дальнейших исследований в данной области.

В ходе проведенного исследования также было установлено снижение уровня антимикробного пептида трансферрина в вагинальном содержимом пациенток со всеми тремя формами РВВИ. Причем минимальный уровень трансферрина зафиксирован в группе с рецидивирующим кандидозным вагинитом, а максимальный – в группе с рецидивирующим бактериальным вагинозом, однако всё равно значительно ниже нормы. При этом важно отметить,

что базовые значения трансферрина во всех группах существенно ниже, чем уровни других микробных полипептидов, таких как дефензин и кателицидин. Интересно что по данным научной литературы присутствие трансферрина во влажной среде сохраняет способность удерживать железо в кислом диапазоне pH, характерном для нормальной влажной жидкости [38], а значит, полученные результаты подчеркивают важную роль данного антимикробного пептида в патогенезе РВВИ и существенное снижение его уровня при всех формах РВВИ можно рассматривать как признак нарушения иммунной защиты и предрасположенности к развитию рецидивов заболевания. Данные выводы могут иметь важные клинические и научные последствия для разработки новых подходов к диагностике и лечению РВВИ.

Полученные результаты, касающиеся уровней антимикробных пептидов при рецидивирующих вульвовагинальных инфекциях открывают новые возможности для разработки методов диагностики и профилактики РВВИ, включая нормализацию методов интимной гигиены и коррекцию выявленных интимно-бытовых факторов риска, а также подчеркивают важность антимикробных пептидов в патогенезе этих состояний и установленную связь между обеспеченностью организма микронутриентами и состоянием вагинального микробиоценоза, что указывает на значимость рационального питания и поддержания локального иммунитета для сохранения репродуктивного здоровья женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование выявило ключевые клинико-анамнестические и гигиенические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, а также продемонстрировало ассоциации дефицитов витаминов D, B9, B12 и нарушений обмена железа с повышением риска рецидивов заболевания. Описаны характерные вариации антимикробных пептидов в вагинальном секрете, что обосновывает их потенциал как биомаркеров риска рецидивирующего течения вульвовагинальных инфекций. На базе интегрального анализа разработаны нейросетевая модель прогнозирования и алгоритм ведения пациенток, предусматривающие скрининг нутритивного статуса, таргетную коррекцию выявленных дефицитов, с перспективой применения средств локальной иммуномодулирующей терапии, направленных на коррекцию нарушений факторов врожденного иммунитета слизистой оболочки влагалища (включая препараты на основе комплекса цитокинов и антимикробных пептидов, препараты активированной глицирризиновой кислоты и другие средства, применяемые в соответствии с клиническими рекомендациями), а также разработку индивидуализированных профилактических мероприятий, включающих модификацию гигиенических факторов риска. В перспективе целесообразны поиск генетических маркёров предрасположенности к рецидивированию ВВИ и проведение масштабных клинических исследований для оценки эффективности новых терапевтических и профилактических подходов с целью снижения частоты рецидивов и повышения качества жизни пациенток.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **Выводы:**

1. Статистически значимыми клинико-анамнестическими факторами риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций следует считать ($p < 0,05$): соматические – железодефицитную анемию ($\varphi^2 = 0,367$; $K\chi = 0,344$) и инфекции мочевыводящих путей ($\varphi^2 = 0,311$; $K\chi = 0,297$); акушерско-гинекологические – наличие эктопии цилиндрического эпителия/эктропиона шейки матки в момент исследования ($\varphi^2 = 0,403$; $K\chi = 0,373$), эндометриоз ($\varphi^2 = 0,350$; $K\chi = 0,330$), дисплазию шейки матки II-III степени в анамнезе ($\varphi^2 = 0,303$; $K\chi = 0,290$) и нарушения менструального цикла ($\varphi^2 = 0,282$; $K\chi = 0,271$) в анамнезе; гигиенические – интимную гигиену мылом ($\varphi^2 = 0,338$; $K\chi = 0,320$) и с парфюмерными средствами ($\varphi^2 = 0,425$; $K\chi = 0,391$), гигиену водой без моющих средств ($\varphi^2 = 0,337$; $K\chi = 0,319$), регулярное бритье и восковую депиляции волос в области вульвы ($\varphi^2 = 0,482$; $K\chi = 0,434$), использование неэргономичного нижнего белья ($\varphi^2 = 0,378$; $K\chi = 0,354$), белья из синтетической ткани ($\varphi^2 = 0,645$; $K\chi = 0,541$), нерациональное использование тампонов ($\varphi^2 = 0,524$; $K\chi = 0,464$) и ежедневных прокладок ($\varphi^2 = 0,439$; $K\chi = 0,402$), контрацепция методом прерванного полового акта ($\varphi^2 = 0,324$; $K\chi = 0,308$).

2. Статистически значимое снижение уровней витаминов D, B9 и B12 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) позволяет рассматривать их низкие значения в качестве факторов риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций: при рецидивирующем бактериальном вагинозе отмечено снижение уровня витамина D до 19,75 (11,40–89,92) нг/мл, витамина B9 – до 3,12 (1,3–6,4) нг/мл, витамина B12 – до 409 (200–908) пг/мл; при рецидивирующем кандидозном вульвовагините – до 23,5 (9,3–32) нг/мл, 3,4 (1,7–7,7) нг/мл и 356 (212–535) пг/мл соответственно; при рецидивирующем аэробном вагините – до 18,6 (10,1–41) нг/мл, 3,2 (1,7–7,2) нг/мл и 341,5 (116–495) пг/мл соответственно.

3. Снижение уровня железа и ферритина является статистически значимым фактором развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Дефицит микроэлементов нарушает местный иммунитет, снижает микробицидную активность ферментов и способствует повторному росту патогенной микрофлоры. Указанные показатели обмена железа при различных формах заболевания свидетельствуют о латентном дефиците или анемии: при рецидивирующем бактериальном вагинозе уровень ферритина составил 18,05 (2,7–32,2) нг/мл, сывороточного железа – 9,65 (1,5–19,9) мкмоль/л; при рецидивирующем кандидозном вульвовагините – 14,3 (4,9–26,9) нг/мл и 10,7 (2,1–16,4) мкмоль/л; при рецидивирующем аэробном вагините – 20,85 (3,1–39) нг/мл и 10,8 (1,7–17) мкмоль/л соответственно.

4. Концентрации антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина и трансферрина) значимо различаются при рецидивирующих вагинальных инфекциях, служа важными факторами риска ($p < 0,05$): наблюдается угнетение местного иммунитета – снижение уровней всех трех пептидов при рецидивирующем бактериальном вагинозе [дефензин до 137,5 (63,6–271,3) пг/мл, кателицидин до 163,8 (2,84–961,610) нг/мл и трансферрин до 25,9 (4,16–49) нг/мл] и кандидозном вульвовагините [144,2 (84,4–268,4) пг/мл; 76,88 нг/мл (7,36–290,75) нг/мл и 12,95 нг/мл (2,7–43,72) нг/мл, соответственно] относительно контрольной группы [389,9 (232,7–551,8) пг/мл; 856,7 (689,6–996,1) нг/мл и 62,67 (39,8–90) нг/мл, соответственно]; при рецидивирующем аэробном вагините также снижены дефензин [132,06 пг/мл (38,61–271,61) пг/мл] и трансферрин [18,858 нг/мл (7,71–34,930) нг/мл], но уровень кателицидина компенсаторно повышен [1356,865 нг/мл (202,290–4646,68) нг/мл].

5. Разработанная нейросетевая модель продемонстрировала высокую прогностическую эффективность ($Se = 100 \%$, $Sp = 100 \%$) и позволила определить наиболее информативные предикторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, включающие регулярное бритье/депиляцию волос в области вульвы, нерациональное использование тампонов и ежедневных

прокладок, ношение синтетического белья, а также дефициты витамина В9, сывороточного железа, ферритина и витамина D.

6. Внедрение разработанного алгоритма в практическую деятельность позволяет осуществлять комплексную оценку риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, выделять пациенток группы высокого риска и предполагает оптимизацию профилактических и лечебных мероприятий посредством персонализированного подхода.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано использование разработанной нейросетевой программы прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций на локальном уровне в качестве инструмента поддержки принятия клинических решений для выделения женщин репродуктивного возраста, относящихся к группе риска, и реализации персонализированных профилактических и лечебных мероприятий. Применение программы в более широкой клинической практике целесообразно после ее дальнейшей клинической валидации.

2. Пациенткам с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями, а также женщинам группы риска рекомендуется выдавать QR-код со ссылкой на разработанную памятку, содержащую лечебно-гигиенические рекомендации по профилактике рецидивов заболевания, что способствует повышению приверженности профилактическим мероприятиям и оптимизации времени амбулаторного приема.



3. Пациенткам с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями рекомендуется оценка нутритивного статуса с определением уровней витаминов D, B9, B12, ферритина и сывороточного железа. При выявлении дефицитных состояний показана их коррекция в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

4. Рекомендовано применение разработанного алгоритма диагностики и прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций для комплексной оценки факторов риска, выделения пациенток группы высокого риска и выбора персонализированной тактики профилактики, обследования и ведения.

5. При ведении пациенток с рецидивирующими вульвовагинальными инфекциями рекомендуется проводить оценку модифицируемых гигиенических факторов риска (характер интимной гигиены, использование средств интимной гигиены, особенности депиляции, выбор нижнего белья, применение тампонов и ежедневных прокладок) с последующей их коррекцией в рамках профилактического консультирования.

Перспективы дальнейшей разработки темы

По проблематике работы перспективен поиск генетических маркеров, отвечающих за склонность к рецидивам вульвовагинальных инфекций, а также проведение крупных клинических исследований для оценки эффективности новых терапевтических стратегий и профилактических мер, направленных на снижение риска рецидивирования заболевания и повышение качества жизни женщин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ – аэробный вагинит

АМГ – анти-Мюллеров гормон

АМП – антимикробные пептиды

БВ – бактериальный вагиноз

ВВИ – вульвовагинальные инфекции

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДМТ – дефицит массы тела

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

КВВ – кандидозный вульвовагинит

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

НМЦ – нарушения менструального цикла

ППА – прерванный половой акт

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАВ – рецидивирующий аэробный вульвовагинит

РБВ – рецидивирующий бактериальный вагиноз

РВВИ – рецидивирующие вульвовагинальные инфекции

РКВ – рецидивирующий кандидозный вульвовагинит

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

CAMP – кателицидин

DEF β 2 – дефензин

MLP – многослойные персептроны

ρ (ρ ho) – коэффициент корреляции Спирмена

PRR – рецептор распознавания образов

TRF – трансферрин

VDR – рецепторы витамина D

Статистические обозначения:

ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

φ^2 – коэффициент сопряженности Фи.

Me – медиана.

Q1, Q3 – первый и третий квартили.

p – уровень статистической значимости.

Se – чувствительность (Sensitivity).

Sp – специфичность (Specificity).

ROC – ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, И.И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов / И.И. Баранов // Гинекология. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 4–6.
2. Гусейнова, П.Б. Иммунологические аспекты бактериального вагиноза и неспецифического вагинита при дефиците витамина Д / П.Б. Гусейнова, Н.А. Агаева, Г.Ф. Багирова // Медицинские новости. – 2022. – № 4 (331). – С. 55–58.
3. Дворянкова, Е.В. Насущный вопрос женского интимного ухода / Е.В. Дворянкова, Л.Р. Сакания, О.М. Кантин // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 15. – С. 39–42. – DOI: 10.21518/ms2023-327.
4. Дикке, Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий / Г.Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 2 (4). – С. 307–313. – DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313.
5. Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения (интервью с Т. Н. Бебневой и А. А. Дышкавцом). // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 157–162. – DOI 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.
6. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / И.В. Косова, В.А. Барсегян, Л.А. Синякова [и др.] // Вестник урологии. – 2023. – № 11 (1). – С. 34–41. – DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-34-41.
7. Дрождина, М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы / М. Б. Дрождина // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 926–933. – DOI: 10.17116/klinderma202019061926.
8. Ибрагимова, Д.М. Подходы к лечению бактериального вагиноза / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1. – № 2. – С. 174–177.

9. Иванова, Е.А. Рецидивирующие бактериальные вагинозы: этиология, патогенез, диагностика, лечение / Е.А. Иванова, В.Е. Радзинский, А.В. Макаров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 256 с.
10. Кира, Е.Ф. Микробные тайны / Е.Ф. Кира, Д.В. Яцышина, С. А. Дьяконов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2020. – № 4 (69). – С. 70–75.
11. Клинико-диагностические аспекты эктопии шейки матки, ассоциированной с инфекциями, передаваемыми половым путем, у молодых нерожавших женщин / С.С. Абиева, Л.М. Стабаева, М.М. Туссупбекова [и др.] // Медицина и экология. – 2024. – № 4(113). – С. 8–16. – DOI: 10.59598/ME-2305-6045-2024-113-4-8-16
12. Колесникова, Е.В. Факторы риска рецидивирования вульво-вагинальных инфекций / Е.В. Колесникова, Л.К. Осипова, А.В. Жаров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2024. – Т. 28. – № 4. – С. 548–559. – DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-548-559. – EDN HHATKB.
13. Крысанова, А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза / А.А. Крысанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 1. – С. 59–68. – DOI: 10.17816/JOWD68159-68.
14. Леонов, В.В. Железо и микроорганизмы / В.В. Леонов, А. Ю. Миронов. – Ханты-Мансийск : Печатный мир, 2016. – 178 с. – ISBN 978-5-906244-88-8.
15. Метаболизм железа как патогенетическое звено развития инфекционных осложнений при муковисцидозе / А.В. Козлов, О.А. Гусякова, А.В. Лямин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 25–33. – DOI: 10.17021/2019.14.2.25.33.
16. Микробиом влагалища женщины во время беременности и в послеродовом периоде: динамика, взаимосвязь с кишечной микрофлорой, влияние на становление микробиоты новорожденного / А.А. Козлова, А.В. Николаева, Т.В. Припутневич, [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 71–78. – DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-71-78.

17. Микробиом влагалища при нарушениях менструального цикла (обзор) / О.П. Лебедева, М.В. Грязнова, О.Н. Козаренко [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7. – № 4. – С. 433–450. – DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-9.

18. Осипова, Л.К. Влияние дефицита железа на риск развития рецидива вульвовагинальных инфекций / Л. К. Осипова, Е.В. Колесникова, А.В. Жаров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2025. – № 12. – С. 254–260. – DOI: 10.37882/2223-2966.2025.12.31. – EDN GJVIDU.

19. Осипова, Л.К. Интимно-бытовые и гигиенические факторы риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций / Л. К. Осипова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2025. – № 4-2. – С. 187–192. – DOI: 10.37882/2223-2966.2025.04-2.25. – EDN CKDMHX.

20. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности / Е.Н. Лобанова, К.В. Комзин, М.И. Соловьева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 13–19. – DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019.

21. Особенности синтеза цитокинов при различных формах эктопии шейки матки / Ю.В. Михеева, Н.Ф. Хворостухина, Н.Б. Захарова [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 9-1. – С. 73–74. – EDN WJGJQH

22. Патент № 2699712 Российская Федерация, МПК C07K 14/47, A61K 38/00, A61K 45/06. Антимикробный пептид и его применение : № 2016123977 : заявл. 12.12.2014 : опубл. 09.09.2019 / Нибберинг П.Х., Де Брей А., Кордфунке Р.А., [и др.] ; заявитель Академиш Зикенхойс Лейден Х.О.Д.Н. Люмк, Академиш Медиш Центрум. – 8 с.

23. Подгорная, А.В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев //

Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 66–69. – DOI: 10.18565/aig.2016.12.66-9.

24. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом / И. О. Боровиков, И. И. Куценко, Э. Р. Рубина [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 2. – С. 113–118.

25. Прилепская, В.Н. Проект SOPHY: Исследование по данным исследований вагинальной pH и образа жизни у женщин разного возраста и при разных физиопатологических состояниях / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 53–55.

26. Рищук, С.В. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии / С. В. Рищук, Е. И. Кахиани // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2020. – № 3. – С. 1–47.

27. Роговская, С.И. Практические нюансы лечения пациенток с кандидозным вульвовагинитом / С.И. Роговская, О.А. Быкова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2025. – № 1(118). – С. 41–46. – EDN LZJVNN

28. Саидова, Ф.И. Дефицит витамина D и бактериальный вагиноз / Ф.И. Саидова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – СПб. : Издательский дом «Сциентиа», 2022. – С. 168–169.

29. Синдром патологических выделений из половых путей женщины: клинический протокол / Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины (МАРС); [коллектив авторов]. – Москва : StatusPraesens, 2024. – 112 с. – ISBN 978-5-907814-08-0.

30. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот / А.В. Николаева, А.А. Козлова, И.И. Баранов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 5–11. – DOI: 10.18565/aig.2021.9.5-11.

31. Созонова, Е.А. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины / Е.А. Созонова, Н.Е. Чапова, Е.В. Буданова // Вопросы гинекологии,

акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 106–114. – DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-106-114.

32. Стрелец, И.О. Опыт успешной комбинированной терапии часто рецидивирующего бактериального вагиноза / И.О. Стрелец, Г.О. Гречканев // Медицинский альманах. – 2021. – № 3 (68). – С. 66–69.

33. Сыркашева, А.Г. Роль микронутриентов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний / А.Г. Сыркашева, О.И. Лисицына // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 16. – С. 101–107. – DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-101-107. – EDN MNDPXR

34. Федорова, О.В. Рецидивирующие вульвовагинальные кандидозы: современные подходы к диагностике и лечению / О.В. Федорова, Н.В. Савичева, О.В. Серова. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 240 с. – ISBN 978-5-3233-6874-2.

35. Чернова, М.О. Комбинированные оральные контрацептивы как фактор риска развития дисбиоза влагалища / М.О. Чернова, Ю.В. Самойлова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Волгоград : Волгоградский государственный медицинский университет, 2018. – С. 28–32.

36. Шаева, Е.В. Влияние витамина D на невынашивание беременности / Е.В. Шаева, А.А. Загорац, Е.П. Тюрина // Дневник науки. – 2019. – № 5 (29). – С. 81–84.

37. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон / Г.Я. Шварц. – Москва : Анахарсис, 2005. – 150 с. – ISBN 5-901352-56-4.

38. Шуралева, С.А. Экологические подходы в оценке состояния микробиоценоза слизистой оболочки влагалища у женщин репродуктивного возраста / С.А. Шуралева, Н.Н. Славнов, И.А. Бочков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 36–40

39. A Prospective Cohort Study of the Association Between Body Mass Index and Incident Bacterial Vaginosis / E.M. Lokken, B.A. Richardson, J. Kinuthia [et al.] // Sexually Transmitted Diseases. – 2019. – Vol. 46. – P. 31–36. – DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000905.

40. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis / E.L. Plummer, L.A. Vodstrcil, M. Doyle [et al.] // *mBio*. – 2021. – № 12 (5). – DOI: 10.1128/mBio.02323-21.
41. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age / R.N. Fichorova, C.S. Morrison, P-L. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – № 15 (1). – DOI: 10.1371/journal.pone.0224359.
42. Akinbosede, D. Pirates of the haemoglobin / D. Akinbosede, R. Chizea, S. A. Hare // *Microb Cell*. – 2022. – № 9 (4). – P. 84–102. – DOI: 10.15698/mic2022.04.775.
43. Amabebe, E. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // *Front. Endocrinol*. – 2018. – № 9 (568). – DOI: 10.3389/fendo.2018.00568.
44. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review / W. Mendling, A. Palmeira de Oliveira, S. Biber [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – № 1 (6). – DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8.
45. Analysis of Labelling and Quality Parameters of Intimate Soaps / P.X. Bezerra, J.B.P. Souza, E.S. Carmo [et al.] // *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. – 2016. – Vol. 20. – P. 51–60. – DOI: 10.4034/RBCS.2016.20.01.08.
46. Analysis of Population Perception About Hygiene Through an Educational Game / I. Roma, J.A. Silva, N.G. Magolbo [et al.] // *Rev. Pesq. Saúde*. – 2011. – Vol. 12. – P. 41–46.
47. Analysis of vaginal microbiota during postpartum and postmenopausal periods based on metagenomics / X. Li, Z. Zhang, H. Bai [et al.] // *BMC Microbiol*. – 2024. – № 24 (1). – P. 501–509. – DOI: 10.1186/s12866-024- 03648-z.
48. Annunziato, G. Antimicrobial Peptides (AMPs): A Patent Review (2015–2020) / G. Annunziato, G. Costantino // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2020. – Vol. 30. – № 12. – P. 931–947. – DOI: 10.1080/13543776.2020.1851679.
49. Antimicrobial Peptides of the Vaginal Innate Immunity and Their Role in the Fight Against Sexually Transmitted Diseases / H. Madanchi, M. Shoushtari,

H.H. Kashani [et al.] // *New Microbes New Infect.* – 2019. – Vol. 34. – DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100627.

50. Assessment of Symptoms and Risk Factors as a Screening Tool of Bacterial Vaginosis Among Reproductive Age-Group Females in West Bengal, India / A. Nuzhad, B. Ghosh, S.C. Jana [et al.] // *Cureus.* – 2023. – № 15 (10). – DOI: 10.7759/cureus.46310.

51. Association between bacterial vaginosis and 25-Hydroxy vitamin D: a case-control study / S.F. Mojtahedi, A. Mohammadzadeh, F. Mohammadzadeh [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2023. – № 23 (1). – DOI: 10.1186/s12879-023-08120-3.

52. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: A pilot study / R.M. Brotman, X.He, P. Gajer [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – № 14 (471). – DOI: 10.1186/1471-2334-14-471.

53. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: A case-control study / X. Hong, P. Qin, K. Huang [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2020. – № 93 (1). – P. 52–60. – DOI: 10.1111/cen.14198.

54. Association between the vaginal microbiome and high-risk human papillomavirus infection in pregnant Chinese women / Y. Chen, H. Chen, W. Zubei [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2019. – № 19 (1). – P. 677–682. – DOI: 10.1186/s12879-019-4279-6.

55. Association Between Vaginal Washing and Vaginal Bacterial Concentrations / M.C. Sabo, J.E. Balkus, B.A. Richardson [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – DOI: 10.1371/journal.pone.0210825.

56. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium* / E.M. Lokken, J.E. Balkus, J. Kiarie [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 186. – P. 194–201. – DOI 10.1093/aje/kwx043.

57. Association of sanitary pads and clothing with vulvovaginitis / M.G. Bardin, P.C. Giraldo, C.L.B. Pinto [et al.] // *DST [Internet].* – 2022. – № 25 (3). – P. 123–127.

58. Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages / M. Shardell, P.E. Gravitt, A.E. Burke [et al.] // *J. Gerontol A. Biol Sci Med Sci.* – 2021. – № 76 (9). – P. 1542–1550. – DOI: 10.1093/gerona/glab120.

59. Bacterial iron detoxification at the molecular level / J.M. Bradley, D.A. Svistunenko, M.T. Wilson [et al.] // *J Biol Chem.* – 2020. – № 295 (51). – P. 17602–17623. – DOI: 10.1074/jbc.
60. Bacterial species colonizing the vagina of healthy women are not associated with race / M.A. Beamer, M.N. Austin, H.A. Avolia [et al.] // *Anaerobe.* – 2017. – № 45. – P. 40–43. – DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.02.020.
61. Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices / M.E. Thoma, M.A. Klebanoff, A.J. Rovner [et al.] // *J. Nutr.* – 2011. – № 141. – P. 1698–1704. – DOI: 10.3945/jn.111.140541.
62. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C.T. Bautista, E. Wurapa, W.B. Saterén [et al.] // *Mil Med Res.* – 2016. – № 3 (4). – DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5.
63. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment / L.A. Vodstrcil, C.A. Muzny, E.L. Plummer [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – № 19 (1). – DOI: 10.1186/s12916-021-02077-3.
64. Bahram, A. Prevalence of bacterial vaginosis and impact of genital hygiene practices in non-pregnant women in zanzibar, iran / A. Bahram, B. Hamid, T. Zohre // *Oman Med J.* – 2009. – № 24 (4). – P. 288–293. – DOI: 10.5001/omj.2009.58.
65. Bhattacharjya, S. LL-37: Structures, Antimicrobial Activity, and Influence on Amyloid-Related Diseases / S. Bhattacharjya, Z. Zhang, A. Ramamoorthy // *Biomolecules.* – 2024. – Vol. 14. – № 3. – DOI: 10.3390/biom14030320.
66. Bikle, D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function / D. D. Bikle // *Current Osteoporosis Reports.* – 2022. – Vol. 20. – No. 3. – P. 186–193. – DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z
67. Calder, P.C. Nutrition, immunity and COVID-19 / P.C. Calder // *BMJ Nutr Prev Health.* – 2020. – № 3 (1). – P. 74–92. – DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085.
68. Cervicovaginal Levels of Human Beta Defensins During Bacterial Vaginosis / N.M. Noda-Nicolau, M.C. Silva, G.F. Bento [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16. – № 12. – DOI: 10.1371/journal.pone.0260753.

69. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: A cross-sectional study / Y. Liu, Y. Zhang, X. Li [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21. – Article 794. – DOI 10.1186/s12967-023-04676-5
70. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile / T.M. Nelson, J.C. Borgogna, R.D. Michalek [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – № 8. – DOI: 10.1038/s41598-017-14943-3.
71. Clean and Fresh: Understanding Women's Use of Vaginal Hygiene Products / A.L. Jenkins, S.E. Crann, D.M. Money [et al.] // *Sex Roles*. – 2018. – Vol. 78. – P. 697–709. – DOI: 10.1007/s11199-017-0824-1.
72. Comparative analysis of the vaginal microbiome of healthy and polycystic ovary syndrome women: a large cross-sectional study / C. Jin, L. Qin, Z. Liu [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2023. – № 46 (6). – P. 1005–1016. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.02.002.
73. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women / K. Gliniewicz, G. Maria Schneider, B. J. Ridenhour [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – № 10 (193). – DOI:10.3389/fmicb.2019.00193.
74. Comparisons of vaginal flora patterns among sexual behaviour groups of women: implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis / K.M. Olson, L.J. Boohaker, J.R. Schwebke [et al.] // *Sex Health*. – 2018. – № 15 (1). – P. 61–67. – DOI: 10.1071/SH17087.
75. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: A systematic review and meta-analysis / X. Qing, M. Xie, P. Liu [et al.] // *PLOS ONE*. – 2024. – Vol. 19. – No. 7. – Article e0306780. – DOI: 10.1371/journal.pone.0306780
76. Cottrell, B.H. An Updated Review of Evidence to Discourage Douching / B. H. Cottrell // *MCN Am J Matern Nurs*. – 2010. – Vol. 35. – № 2. – P. 102–107. – DOI: 10.1097/NMC.0b013e3181cae9da.
77. Cresti, L. Antimicrobial Peptides towards Clinical Application-A Long History to Be Concluded / L. Cresti, G. Cappello, A. Pini // *Int J Mol Sci*. – 2024. – № 25 (9). – P. 4870–4877. – DOI: 10.3390/ijms25094870.

78. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle / H. Kaur, M. Merchant, M.M. Haque [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – № 11. – P. 551–560. – DOI: 10.3389/fmicb.2020.00551.

79. Curty, G. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer / G. Curty, P.S. de Carvalho, M.A. Soares // *Int J. Mol Sci*. – 2019. – № 21 (1). – P. 222–229. – DOI: 10.3390/ijms21010222.

80. Defensins: defenders of human reproductive health / Y.J. Zhai, Y. Feng, X. Ma [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2023. – № 29 (1). – P. 126–154. – DOI: 10.1093/humupd/dmac032.

81. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women / Y.H. Neggers, T.R. Nansel, W.W. Andrews [et al.] // *J Nutr*. – 2007. – № 137 (9). – P. 2128–2133. – DOI: 10.1093/jn/137.9.2128.

82. Different and diverse anaerobic microbiota were seen in women living with HIV with unsuppressed HIV viral load and in women with recurrent bacterial vaginosis: a cohort study / C. Elwood, A. Albert, E. McClymont [et al.] // *BJOG*. – 2020. – № 127. – P. 250–259. – DOI: 10.1111/1471-0528.15930.

83. DNA methylation directly downregulates human cathelicidin antimicrobial peptide gene (CAMP) promoter activity / X. Chen, G. Qi, M. Qin [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – № 8 (17). – P. 27943–27952. – DOI: 10.18632/oncotarget.15847.

84. Dynamics and consequences of nutrition-related microbial dysbiosis in early life: study protocol of the VITERBI GUT project / J. Tamarelle, M.M. Creze, V. Savathdy [et al.] // *Front Nutr*. – 2023. – № 10. – DOI: 10.3389/fnut.2023.1111478.

85. Evaluation of Vulvovaginitis and Hygiene Habits of Women Attended in Primary Health Care Units of the Family / T.C. Felix, L.B. Araújo, D.V.D. Röder [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2020. – Vol. 12. – P. 49–57. – DOI: 10.2147/IJWH.S229366.

86. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari

[et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – № 96 (7). – P. 1911–1930. – DOI: 10.1210/jc.2011-0385.

87. Extracellular Traps in Patients Diagnosed With Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis, Candidiasis, Noninfectious Vaginitis and Cytolytic Vaginosis / M.G. Ramírez-Ledesma, B. Bermudes-Valencia, R.M. Balderas-Parada [et al.] // Int J Microbiol. – 2024. – № 1. – DOI: 10.1155/2024/7619416.

88. Factors associated with bacterial vaginosis in women with homosexual, bisexual and heterosexual practices / M.A.O. Ignacio, T.S. Buesso, J.A.P. Morales [et al.] // Braz J Infect Dis. – 2023. – № 27 (3). – DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102760.

89. Folic acid enhances proinflammatory and antiviral molecular pathways in chicken B-lymphocytes infected with a mild infectious bursal disease virus / S. Uribe-Diaz, N. Nazeer, J. Jaime [et al.] // Br Poult Sci. – 2022. – № 63 (1). – P. 1–13. – DOI: 10.1080/00071668.2021.1958298.

90. Genital Hygiene Behaviors of Women and Their Effect on Vaginal Infections / K.Y. Çalık, R. Erkaya, G. İnce [et al.] // Clinical and Experimental Health Sciences. – 2020. – № 10. – P. 210–216. – DOI: 10.33808/clinexphealthsci.565845.

91. Genome-wide association study in Estonia reveals importance of vaginal epithelium associated genes in case of recurrent vaginitis / E. Mutli, R. Mändar, K. Koort [et al.] // J Reprod Immunol. – 2024. – № 162. – DOI: 10.1016/j.jri.2024.104216.

92. Golonka, R. The iron tug-of-War between bacterial siderophores and innate immunity / R. Golonka, B.S. Yeoh, M.J. Vijay-Kumar // Innate Immun. – 2019. – № 11. – P. 249–262. – DOI: 10.1159/000494627.

93. Guia práctico de condutas sobre higiene genital feminina / Practical guide to female genital hygiene conducts / Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO). – São Paulo, 2009. – URL : https://missali.site.med.br/fmfiles/index.asp::XPR3638::/guia_de_higiene_feminina.pdf (дата обращения: 22.04.2026).

94. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k) / A. Farr, I. Effendy, B. Frey Tirri [et al.] // Mycoses. – 2021 – № 64 (6). – P. 583–602. – DOI: 10.1111/myc.13248.

95. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders / H. Elkafas, M. Walls, A. Al-Hendy [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 105–115. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.1059825.
96. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health / M.E. Graham, W.G. Herbert, S.D. Song [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.* – 2021. – № 32 (8). – P. 554–565. – DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.014.
97. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma, M. García-Burgos, M.J.M. Alférez [et al.] // *Eur J Nutr.* – 2022. – № 61 (1). – P. 399–412. – DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.
98. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome / X. Qi, C. Yun, L. Sun [et al.] // *Nature Medicine.* – 2019. – № 25 (8). – P. 1225–1233. – DOI: 10.1038/s41591-019-0509-0.
99. Holdcroft, A. M. The Vaginal Microbiome in Health and Disease-What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? / A.M. Holdcroft, D.J. Ireland, M.S. Payne // *Microorganisms.* – 2023. – № 11 (2). – P. 298–305. – DOI: 10.3390/microorganisms11020298.
100. Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial / C. Balle, I.N. Konstantinus, S.Z. Jaumdally [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – № 11. – P. 55–78. –DOI: 10.1038/s41467-020-19382-9.
101. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project / R. Kolde, E.A. Franzosa, G. Rahnavard [et al.] // *Genome Med.* – 2018. – № 10 (6). – DOI: 10.1186/s13073-018-0515-8.
102. Human beta defensin levels and vaginal microbiome composition in post-menopausal women diagnosed with lichen sclerosis / A. Brunner, M. Medvecz, N. Makra [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11 (1). – DOI: 10.1038/s41598-021-94880-4.
103. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility / C.L. Haggerty, P.A. Totten, G. Tang [et al.] // *Sex Transm. Infect.* – 2016 – № 92 (6). – P. 441–446. – DOI: 10.1136/sextrans-2015-052285.
104. Impact of Oral Metronidazole Treatment on the Vaginal Microbiota and Correlates of Treatment Failure / M.C. Verwijs, S.K. Agaba, A.C. Darby [et al.] //

American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 222. – № 2. – P. 157–157 – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.008.

105. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection / K. Murphy, M. Keller, K. Anastos [et al.] // PLoS One. – 2019. – № 14. – DOI: 10.1371/journal.pone.0216049.

106. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora / G. Donders, G. Bellen, D. Janssens [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2017. – № 36 (1). – P. 43–48. – DOI: 10.1007/s10096-016-2768-8.

107. Interactions-Gut Microbiota and Immune Health / A.M. Adamczak, A. Werblińska, M. Jamka [et al.] // Biomedicines. – 2024. – № 12 (3). – DOI: 10.3390/biomedicines12030490.

108. Investigations of microbiota composition and neuroactive pathways in association with symptoms of stress and depression in a cohort of healthy women / Z. Bashir, L.W. Hugerth, M. C. Krog [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – № 14 (132). – P. 47–54. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1324794.

109. Involvement of the mitogen activated protein kinase Hog1p in the response of *Candida albicans* to iron availability / H.E.J. Kaba, M. Nimtz, P. P. Müller [et al.] // BMC Microbiology. – 2013. – № 13. – DOI: 10.1186/1471-2180-13-16.

110. Iron at the interface of immunity and infection. Front / M. Nairz, D. Haschka, E. Demetz [et al.] // Pharmacol. – 2014. – № 5. – P. 152–158. – DOI: 10.3389/fphar.2014.00152.

111. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review / D. Mahadea, E. Adamczewska, A.E. Ratajczak [et al.] // Nutrients. – 2021. – № (11). – DOI: 10.3390/nu13114008.

112. Is prenatal diet associated with the composition of the vaginal microbiome? / E.M. Rosen, C.L. Martin, A.M. Siega-Riz [et al.] // Paediatr Perinat Epidemiol. – 2022. – № 36 (2). – P. 243–253. – DOI: 10.1111/ppe.12830.

113. Javed, A. Bacterial vaginosis: an insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns / A. Javed, F. Parvaiz,

S. Manzoor // *Microb. Pathog.* – 2019. – Vol. 127. – P 21–30. – DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.

114. Kalia, N. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2020. – № 19 (1). – P. 51–59. – DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.

115. Kang, D. Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* / D. Kang, N. V. Kirienko // *J Microbiol.* – 2018. – № 56 (7). – P. 449–457. – DOI: 10.1007/s12275-018-8114-3.

116. Kurowska, K. Folic acid-importance for human health and its role in COVID-19 therapy / K. Kurowska, M. Kobylińska, K. Antosik // *Rocz Panstw Zakl Hig.* – 2023. – № 74 (2). – P. 131–141. – DOI: 10.32394/rpzh.2023.0252.

117. Lewis, J.P. Iron Deficiency Modulates Metabolic Landscape of Bacteroidetes Promoting Its Resilience during Inflammation / J.P. Lewis, Q. Gui // *Microbiol Spectr.* – 2023. – № 11 (4). – DOI: 10.1128/spectrum.04733-22.

118. Liu, Y. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- κ B signaling in the intestine / Y. Liu, N.Y. Fatheree, N. Mangalat // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – № 302 (6). – P. 608–617. – DOI: 10.1152/ajpgi.00266.2011.

119. Longitudinal profiles of the vaginal microbiota of pre-, peri-, and postmenopausal women: preliminary insights from a secondary data analysis / C.A. Stennett, M. France, M. Shardell [et al.] // *Menopause.* – 2024. – № 31 (6). – P. 537–545. – DOI: 10.1097/GME.0000000000002358.

120. Low vitamin D is associated with infections and proinflammatory cytokines during pregnancy / C.C. Akoh, E.K. Pressman, E. Cooper [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25. – P. 414–423. – DOI: 10.1177/1933719117715124.

121. Lu, S.Y. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of *Candida* infection / S.Y. Lu // *J Formos Med Assoc.* – 2016. – № 115 (8). – P. 619–627. – DOI: 10.1016/j.jfma.2016.03.011.

122. Luo, Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities / Y. Luo, Y. Song // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № 22 (21). – DOI: 10.3390/ijms222111401.

123. Maggini, S. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course / S. Maggini, A. Pierre, P.C. Calder // *Nutrients.* – 2018. – № 10 (10). – P. 15–31. – DOI: 10.3390/nu10101531.

124. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy / A.L. Dunlop, R.N. Taylor, V. Tangpricha [et al.] // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2011. – № 14. – P. 216–217. – DOI: 10.1155/2011/216217.

125. McDowell, L.A. Iron overload / L.A. McDowell, P. Kudaravalli, K.L. Sticco // *StatPearls.* – 2022. – № 5. – P. 433–437. – DOI: 10.1007/978-3-030-59295-0_45.

126. Memariani, H. Antibiofilm properties of cathelicidin LL-37: an in-depth review / H. Memariani, M. Memariani // *World J Microbiol Biotechnol.* – 2023. – № 39 (4). – DOI: 10.1007/s11274-023-03545-z.

127. Mendling, W. Vaginal Microbiota / W. Mendling // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2016. – Vol. 902. – P. 83–93. – DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.

128. Metal utilization in genome-reduced bacteria: Do human mycoplasmas rely on iron? / A. Perálvarez-Marín, E. Baranowski, P. Bierge [et al.] // *Comput Struct Biotechnol J.* – 2021. – № 19. – P. 5752–5761. – DOI: 10.1016/j.csbj.2021.10.022.

129. Moore, K.R. Serum 25-Hydroxyvitamin D and risk of self-reported bacterial vaginosis in a prospective cohort study of young african american women / K.R. Moore, Q.E. Harmon, D.D. Baird // *J Women's Health.* – 2018. – № 27 (10). – P. 1278–1284. – DOI: 10.1089/jwh.2017.6804.

130. Mucosal lactoferrin response to genital tract infections is associated with iron and nutritional biomarkers in young Burkinabé women / S.A. Roberts, L. Brabin, S. Diallo [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2019. – № 73 (11). – P. 1464–1472. – DOI: 10.1038/s41430-019-0444-7.

131. Muzny, C.A. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses / C.A. Muzny, J.R. Schwebke // *J Infect Dis.* – 2016. – № 214 (1). – P. 1–5. – DOI: 10.1093/infdis/jiw121.
132. Negative associations between folate and bacterial vaginosis in the NHANES 2001 to 2004 / T.T. Cui, J. Luo, R.L. Deng [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2023. – № 23 (1). – DOI: 10.1186/s12879-023-08318-5.
133. Núñez, G. Innate Nutritional Immunity / G. Núñez, K. Sakamoto, M.P. Soares // *J Immunol.* – 2018. – № 201 (1). – P. 11–18. – DOI: 10.4049/jimmunol.1800325.
134. Potential Use of Antimicrobial Peptides as Vaginal Spermicides/Microbicides / N. Tanphaichitr, N. Srakaew, R. Alonzi [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2016. – № 9 (1). – DOI: 10.3390/ph9010013.
135. Preclinical data on the Gardnerella-Specific Endolysin PM-477 indicate its potential to improve the treatment of bacterial vaginosis through enhanced biofilm removal and avoidance of resistance / C. Landlinger, V. Oberbauer, L. Podpera Tisakova [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – № 66 (5). – DOI: 10.1128/aac.02319-21.
136. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K.J. Hensel, T.M. Randis, S.E. Gelber [et al.] // *Am J Obstet Gynec.* – 2011. – Vol. 204 (1). – P. 34–41.
137. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors Among Women Complaining of Genital Tract Infection / A. Bitew, Y. Abebaw, D. Bekele [et al.] // *Int. J. Microbiol.* – 2017. – № 49. – DOI: 10.1155/2017/4919404
138. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study / E. Ranjit, B.R. Raghubanshi, S. Maskey [et al.] // *Int. J. Microbiol.* – 2018. – № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1155/2018/8349601.
139. Prevalence, risk factors and adverse pregnancy outcomes of second trimester bacterial vaginosis among pregnant women in Bukavu, Democratic Republic of the Congo / G. Mulinganya, A. De Vulder, G. Bisimwa [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – № 16 (10). – DOI: 10.1371/journal.pone.0257939.

140. Psychosocial impact of recurrent urogenital infections: a review / K. Thomas-White, P. Navarro, F. Wever [et al.] // *Womens Health (Lond)*. – 2023. – Vol. 19. – DOI: 10.1177/17455057231216537.

141. Pubic hair removal among women in the United States: prevalence, methods, and characteristics / D. Herbenick, V. Schick, M. Reece [et al.] // *J Sex Med*. – 2010. – № 7 (10). – P. 3322–3330. – DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01935.x.

142. Rapid evolution of an adaptive multicellular morphology of *Candida auris* during systemic infection / J. Bing, Z. Guan, T. Zheng [et al.] // *Nat Commun*. – 2024. – № 15 (1). – P. 23–31. – DOI: 10.1038/s41467-024-46786-8.

143. Recent advances in the therapeutic potential of cathelicidins / M.E.S. Guerra, B. Vieira, A.P. Calazans [et al.] // *Front Microbiol*. – 2024. – Vol. 15. – DOI: 10.3389/fmicb.2024.1405760.

144. Relationship Between Human β -Defensin 2 and the Vaginal Environment / H. Kotani, T. Koshizuka, K. Matsubara [et al.] // *Jpn J Infect Dis*. – 2020. – № 73 (3). – P. 214–220. – DOI: 10.7883/yoken.JJID.2019.190.

145. Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins / N. Matsumoto, J. Park, R. Tomizawa [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – № 57 (3). – DOI: 10.3390/medicina57030275.

146. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis / A. Barrientos-Durán, A. Fuentes-López, A. de Salazar [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – № 12 (2). – P. 419–422. – DOI: 10.3390/nu12020419.

147. Richard, K.L. Heme Uptake and Utilization by Gram-Negative Bacterial Pathogens / K.L. Richard, B.R. Kelley, J.G. Johnson // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – № 9. – DOI: 10.3389/fcimb.2019.00081.

148. Riggz, B.L. Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment / B.L. Riggz, L.D. Melton. – Saint Petersburg: BINOM, 2000. – 558 p. – ISBN 5-7989-0185-8.

149. Risk Factors for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis / S. Jankovic, D. Bojovic, D. Vukadinovic [et al.] // *Vojno-Sanitetski pregled*. – 2010. – Vol. 67. – № 10. – P. 819–824.

150. Riverside Women's Perception About Sexual and Reproductive Health Care / J.K.L. Santos, S.C. Santos, P.A. Sales [et al.] // CIAIC. – 2016. – Vol. 2. – P. 710–716.

151. Role for Folate in Microbiome-Linked Control of Autoimmunity / C. Mölzer, H.M. Wilson, L. Kuffova [et al.] // J Immunol Res. – 2021. – № 2. – P. 1–14. – DOI: 10.1155/2021/9998200.

152. Role of Female Intimate Hygiene in Vulvovaginal Health: Global Hygiene Practices and Product Usage / Y. Chen, E. Bruning, J. Rubino [et al.] // Women's Health. – 2017. – Vol. 13. – № 3. – P. 58–67. – DOI: 10.1177/1745505717731011.

153. Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection / L. Ntuli, A. Mtshali, G. Mzobe [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.927131.

154. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health / J. Brusselmans, A. De Sutter, B. Devleesschauwer [et al.] // BMC Women's Health. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 168–173. – DOI: 10.1186/s12905-023-02260-z.

155. Serum vitamin D status and bacterial vaginosis prevalence and incidence in zimbabwean women / A.N. Turner, P. Carr Reese, P.L. Chen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – № 215 (3). – P. 332–337. – DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.045.

156. Sobel, J.D. Conventional oral and secondary high dose vaginal metronidazole therapy for recurrent bacterial vaginosis: clinical outcomes, impacts of sex and menses / J.D. Sobel // Infect Drug Resist. – 2019. – № 12. – P. 2297–2307. – DOI: 10.2147/IDR.S213853.

157. Song, S.D. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise / S.D. Song // mSphere. – 2020. – № 5 (4). – DOI: 10.1128/mSphere.00593-20.

158. Soper, D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections / D.E. Soper // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – № 222 (3). – P. 219–223. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>.

159. Stapleton, A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection / A.E. Stapleton // *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Vol. 4. – No. 6. – Article UTI-0025-2016. – DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
160. Structural basis for evasion of nutritional immunity by the pathogenic *Neisseriae* / R. Yadav, N. Noinaj, N. Ostan [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2019. – № 10. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.02981.
161. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy / H. Verstraelen, J. Delanghe, K. Roelens [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2005. – № 5. – DOI: 10.1186/1471-2334-5-55.
162. Syndemic Approach to Explore Factors Associated with Bacterial Vaginosis / A.S. Salazar, N.F. Nogueira, V.J. Rodriguez [et al.] // *AIDS Behav.* – 2022. – № 26 (9). – P. 3110–3118. – DOI: 10.1007/s10461-022-03634-4.
163. Temporal Changes in Vaginal Microbiota and Genital Tract Cytokines Among South African Women Treated for Bacterial Vaginosis / A. Mtshali, J.E. San, F.Osman [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – № 12. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.
164. The adaptive response to iron involves changes in energetic strategies in the pathogen *Candida albicans* / C. Duval, C. Macabiou, C. Garcia [et al.] // *Microbiologyopen.* – 2020. – № 9 (2). – DOI: 10.1002/mbo3.970.
165. The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: a review / M. Morsli, E. Gimenez, C. Magnan [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2024. – № 43 (10). – P. 1869–1881. – DOI: 10.1007/s10096-024-04915-7.
166. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study / M. Al-Memar, S. Bobdiwala, H. Fourie [et al.] // *BJOG.* – 2020. – № 127 (2). – P. 264–274. – DOI: 10.1111/1471-0528.15972.
167. The association of psychosocial stress and 558 bacterial vaginosis in a longitudinal cohort / T.R. Nansel, M.A. Riggs, K.F. Yu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – № 194 (2). – P. 381–386. – DOI: 10.1016/j.ajog.2005.07.
168. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome / C. Uzuner, J. Mak, F. El-Assaad [et al.] // *Frontiers in Endocrinology.* – 2023. – Vol. 14. – Article 1110824. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1110824

169. The Complex Link between the Female Genital Microbiota, Genital Infections, and Inflammation / S. Dabee, J.S. Passmore, R. Heffron [et al.] // *Infect Immun.* – 2021. – № 89 (5). – DOI: 10.1128/IAI.00487-20.

170. The Continuum of Microbial Ecosystems along the Female Reproductive Tract: Implications for Health and Fertility / C. Nakama, B. Thompson, C. Szybala [et al.] // *Pathogens.* – 2022. – № 11 (11). – DOI: 10.3390/pathogens1111244.

171. The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome / C. Bastianelli, M. Farris, P. Bianchi, [et al.] // *Expert Review of Clinical Pharmacology.* – 2021. – № 14 (7). – P. 1–16. – DOI: 10.1080/17512433.2021.1917373.

172. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis / X. Chen, Y. Lu, T. Chen [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2021. – Vol. 11. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.

173. The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle / M. C. Krog, L. W. Hugerth, E. Fransson [et al.] // *Human Reproduction.* – 2022. – № 37 (7). – P. 1525–1543. – DOI: 10.1093/humrep/deac094.

174. The Impact of Microbiota-Immunity-Hormone Interactions on Autoimmune Diseases and Infection / S. Martinelli, G. Nannini, F. Cianchi [et al.] // *Biomedicines.* – 2024. – № 12 (3). – DOI: 10.3390/biomedicines12030616.

175. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles / H. Alanazi, Y. Zhang, J. Fatunbi [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2024. – Vol. 165. – DOI: 10.1016/j.jri.2024.104295.

176. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk / L.M. Kindinger, P.R. Bennett, Y.S. Lee [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – № 5 (1). – DOI: 10.1186/s40168-016-0223-9.

177. The interrelation between microbial immunoglobulin coating, vaginal microbiota, ethnicity, and preterm birth / H.J. Schuster, A.C. Breedveld, S.P.F. Matamoros [et al.] // *Microbiome.* – 2024. – № 12 (1). – DOI: 10.1186/s40168-024-01787-z.

178. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review / X. Ma, M. Wu, C. Wang [et al.] // *Reprod Health*. – 2022. – № 19 (1). – DOI: 10.1186/s12978-021-01292-8.

179. The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm / L. Hardy, V. Jespers, M. Van den Bulck [et al.] // *PloS One*. – 2017. – № 12. – DOI: 10.1371/journal.pone.0172522.

180. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics / A. Naji, D. Siskin, M.H. Woodworth [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 11. – No. 9. – Article ofae471. – DOI: 10.1093/ofid/ofae471

181. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis / J. Tamarelle, A.C.M. Thiébaut, B. de Barbeyrac [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2019. – № 25 (1). – P. 35–47. – DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.

182. The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus and Cervical Dysplasia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / J. Norenhag, J. Du, M. Olovsson [et al.] // *BJOG an Int. J. obstetrics gynaecol*. – 2020. – № 127 (2). – P. 171–180. – DOI: 10.1111/1471-0528.15854.

183. The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus, and Cervical Dysplasia – A Review / J. Kazlauskaitė, G. Žukienė, V. Rudaitis [et al.] // *Medicina*. – 2025. – Vol. 61. – No. 5. – Art. 847. – DOI: 10.3390/medicina61050847

184. Total and Free 25-Hydroxy-Vitamin D and Bacterial Vaginosis in Pregnant African American Women / A.L. Dunlop, S.L. Jordan, E.P. Ferranti [et al.] // *Infect Dis Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 9. – DOI: 10.1155/2019/9426795.

185. Transferrin Is Up-Regulated by Microbes and Acts as a Negative Regulator of Immunity to Induce Intestinal Immunotolerance / X. Tang, M. Fang, R. Cheng [et al.] // *Research (Wash D C)*. – 2024. – № 7. – DOI: 10.34133/research.0301.

186. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush) / G. Cooke, C. Watson, L. Deckx [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol. 10. – DOI: 10.1002/14651858.CD009151.pub2.4
187. Unique features of human cathelicidin LL-37 / K. Bandurska, A. Berdowska, R. Barczyńska-Felusiak [et al.] // *Biofactors.* – 2015. – № 41 (5). – P. 289–300. – DOI: 10.1002/biof.1225.
188. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management / B. Misselwitz, M. Butter, K. Verbeke [et al.] // *Gut.* – 2019. – № 68. – P. 2080–2091. – DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
189. Vaginal and rectal microbiome contribute to genital inflammation in chronic pelvic pain / N. Jimenez, T. Norton, G. Diadala [et al.] // *BMC Med.* – 2024. – Vol. 22. – DOI: 10.1186/s12916-024-03500-1.
190. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study / L. Goodfellow, M.C. Verwijs, A. Care [et al.] // *BJOG.* – 2021 – № 128 (13). – P. 2061–2072. – DOI: 10.1111/1471-0528.16816.
191. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: A national cross-sectional survey / S. Cunningham, A. Albert, D.M. Money [et al.] // *BMC Women's Health.* – 2018. – Vol. 18. – № 52. – DOI: 10.1186/s12905-018-0543-y.
192. Vaginal Lactobacilli and Vaginal Dysbiosis-Associated Bacteria Differently Affect Cervical Epithelial and Immune Homeostasis and Anti-Viral Defenses / S. Nicolò, M. Tanturli, G. Mattiuz [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № 22 (12). – P. 64–67. – DOI: 10.3390/ijms22126487.
193. Vaginal microbiota, menopause, and the use of menopausal hormone therapy: a cross-sectional, pilot study in Chinese women / Y. Lan, B. Jin, Y. Zhang [et al.] // *Menopause.* – 2024. – № 31 (11). – P. 1014–1023. – DOI: 10.1097/GME.0000000000002432.
194. Van de Wijgert, J.H.H.M. The global health impact of vaginal dysbiosis / J.H.H.M. Van de Wijgert, V. Jespers // *Res Microbiol.* – 2017. – № 168 (9). – P. 859–864. – DOI: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.

195. Vitamin D deficiency increases the risk of bacterial vaginosis during pregnancy: Evidence from a meta-analysis based on observational studies / L. Ma, Z. Zhang, L. Li [et al.] // *Front Nutr.* – 2022. – № 9. – DOI: 10.3389/fnut.2022.1016592.

196. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2011. – № 26. – P. 2341–2357. – DOI: 10.1002/jbmr.463.

197. Vitamin D's Effect on Immune Function / P.J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – № 12 (5). – DOI: 10.3390/nu12051248.

198. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence / L.C. Pereira, A.F. Correia, Z.D.L. da Silva [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – № 40 (8). – P. 1681–1693. – DOI: 10.1007/s10096-021-04199-1.

199. Weinberg, E.D. The Lactobacillus anomaly: total iron abstinence / E.D. Weinberg // *Perspect Biol Med.* – 1997. – № 40 (4). – P. 578–583. – DOI: 10.1353/pbm.1997.0072.

200. Wilson, D.R. The Gut Microbiome and Mental Health / D.R. Wilson, L. Binford, S. Hickson // *J Holist Nurs.* – 2024. – № 42 (1). – P. 79–87. – DOI: 10.1177/08980101231170487.

201. Women's perception about health promotion during the nursing consultation / S.R. Michelin, J.G. Marchi, I.S. Hyeda [et al.] // *Cienc Cuid Saude.* – 2015. – № 14. – P. 901–909. – DOI:10.4025/cienccuidsaude.v14i1.20300.

202. Wooldridge, K.G. Iron uptake mechanisms of pathogenic bacteria / K.G. Wooldridge, P.H. Williams // *Fems Microbiol Rev.* – 1993. – № 12. – P. 325–348. – DOI: 10.1111/j.1574-6976.1993.tb00026.x.

203. Yarbrough, V.L. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications / V.L. Yarbrough, S. Winkle, Herbst- M. M. Kralovetz // *Hum Reprod Update.* – 2015. – № 21 (3). – P. 353–377. – DOI: 10.1093/humupd/dmu065.

204. Yıldırım, R. Effect of vaginal douching on vaginal flora and genital infection / R. Yıldırım, G. Vural, E. Koçoğlu // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 29–34. – DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0133.

205. Zhang, Y. Iron Acquisition by Bacterial Pathogens: Beyond Tris-Catecholate Complexes / Y. Zhang, S. Sen, D. P. Giedroc // Chembiochem. – 2020. – № 21 (14). – P. 1955–1967. – DOI: 10.1002/cbic.201900778.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 2.1.1 – Характеристика обследованных пациенток	36
Рисунок 2.2.1 – Дизайн исследования	40
Таблица 3.1.1 – Показатели ПЦР в режиме реального времени и микроскопии мазка у пациенток исследуемых групп	47
Таблица 3.1.2 – Частота рецидивов ВВИ в исследуемых группах (за 24 мес.)	48
Таблица 3.1.3 – Сравнительный анализ показателей возраста наступления менархе, начала половой жизни, количества аборт и родов	49
Таблица 3.2.1 – Статистически значимые бытовые и гигиенические факторы развития РВВИ	51
Рисунок 3.2.1 – Процент больных РВВИ, использующих нижнее белье из синтетических тканей относительно контрольной группы	53
Рисунок 3.2.2 – Процент больных РВВИ, регулярно использующих гигиенические тампоны, относительно контрольной группы	53
Рисунок 3.2.3 – Процент больных РВВИ, использующих воду без моющих средств для интимной гигиены, относительно контрольной группы	53
Рисунок 3.2.4 – Процент больных РВВИ, использующих парфюмерные средства (гели для душа, пенки и т.п.), относительно контрольной группы.....	54
Рисунок 3.2.5 – Процент больных РВВИ, использующих мыло для гигиены наружных половых органов, относительно контрольной группы.....	55
Рисунок 3.2.6 – Процент больных РВВИ, несоблюдающих правила гигиены наружных половых органов, относительно контрольной группы	55
Рисунок 3.2.7 – Процент больных РВВИ, использующих регулярное бритье или различные виды депиляции волос в области вульвы, относительно контрольной группы	56

Рисунок 3.2.8 – Процент больных РВВИ с отсутствием или редкими эпизодами бритья/депиляции волос в области вульвы, относительно контрольной группы	57
Рисунок 3.2.9 – Процент больных РВВИ использующих восковую депиляцию волос в области вульвы, относительно контрольной группы.....	57
Рисунок 3.2.10 – Процент больных РВВИ, использующих неэрогномичное белье относительно контрольной группы.....	57
Рисунок 3.2.11 – Процент больных РВВИ, использующих белье с узкой ластовицей, относительно контрольной группы	58
Рисунок 3.2.12 – Процент больных РВВИ, использующих ежедневные прокладки, относительно контрольной группы	58
Рисунок 3.2.13 – Процент больных РВВИ использующих ППА без барьерной контрацепции, относительно контрольной группы	59
Рисунок 3.2.14 – Статистически значимые бытовые и гигиенические факторы развития РВВИ	61
Таблица 3.2.2 – Статистически значимые интимно-бытовые и гигиенические факторы, снижающие вероятность развития РВВИ	61
Рисунок 3.2.15 – Статистически значимые интимно-бытовые и гигиенические факторы, снижающие вероятность развития РВВИ.....	62
Таблица 3.3.1 – Данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых	63
Таблица 3.3.2 – Статистически значимые анамнестические соматические и акушерско-гинекологические факторы риска РВВИ	68
Рисунок 3.3.1 – Категориальный показатель «Эктопия цилиндрического эпителия/эктропион шейки матки» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин	69
Рисунок 3.3.2 – Категориальный показатель «Нарушение менструального цикла» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин.....	69
Рисунок 3.3.3 – Категориальный показатель «Эндометриоз» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин	70

Рисунок 3.3.4 – Категориальный показатель «Дисплазия шейки матки II–III степени» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин	71
Рисунок 3.3.5 – Категориальный показатель «ЖДА» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин	71
Рисунок 3.3.6 – Категориальный показатель «инфекции мочевыводящих путей» в группах больных с РВВИ и в группе здоровых женщин	72
Рисунок 3.3.7 – Статистически значимые соматические и акушерско-гинекологические факторы, повышающие вероятность развития РВВИ ...	72
Таблица 4.1 – Описательная статистика количественных лабораторных показателей (ферритина, сывороточного железа, витамина В12, В9, витамина Д в венозной крови и антимикробных полипептидов в вагинальном секрете) в исследуемых группах	73
Таблица 4.1.1 – Статистический анализ уровней сывороточного железа в исследуемых группах	75
Рисунок 4.1.1 – Диаграмма размаха уровней сывороточного железа по группам исследуемых	75
Таблица 4.2.1 – Статистический анализ уровня ферритина в исследуемых группах	76
Рисунок 4.2.1 – Диаграмма размаха уровней ферритина по группам исследуемых	77
Таблица 4.3.1 – Статистический анализ уровней витамина В12 в исследуемых группах.....	78
Рисунок 4.3.1 – Диаграмма размаха уровней витамина В12 по группам исследуемых	79
Таблица 4.4.1 – Статистический анализ уровней фолиевой кислоты (витамин В9) в исследуемых группах	80
Рисунок 4.4.1 – Диаграмма размаха уровней фолиевой кислоты по группам исследуемых	80

Таблица 4.5.1 – Статистический анализ уровней витамина D в исследуемых группах.....	81
Рисунок 4.5.1 – Диаграмма размаха уровней витамина D по группам исследуемых	82
Таблица 5.1 – Структура выборок.....	84
Таблица 5.2 – Параметры нейронной сети	85
Таблица 5.3 – Результаты прогноза на обучающей выборке.....	85
Таблица 5.4 – Результаты прогноза на тестовой выборке	86
Рисунок 5.1– График важности предикторов модели	86
Рисунок 5.2 – График Рос-кривой.....	87
Рисунок 5.3 – Пример прогнозирования РВВИ в разработанной компьютерной программе на основе нейросетевой модели	88
Таблица 6.1 – Описательная статистика количественных лабораторных показателей антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина, трансферина в венозной крови) в исследуемых группах.....	89
Таблица 6.2 – Сравнительная оценка содержания антимикробных полипептидов в вагинальном содержимом пациенток исследуемых групп.....	90
Таблица 6.3 – Описательная статистика количественных показателей антимикробных пептидов в вагинальном секрете в исследуемых группах.....	91
Рисунок 6.1 – Диаграмма размаха уровней дефензина по группам исследуемых	92
Рисунок 6.2 – Диаграмма размаха уровней кателицидина по группам исследуемых	93
Рисунок 6.3 – Диаграмма размаха уровней трансферрина по группам исследуемых	94
Рисунок 6.4 – Алгоритм диагностики и прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций.....	96

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А****Акты внедрения**

Утверждаю:

Директор ООО «Клиника
Преображенская»

Гринев С.В.

«11» октября 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Оптимизация амбулаторного ведения пациенток с вульвовагинальными инфекциями на основе комплексной оценки факторов риска рецидивирования».

Автор предложения: Осипова Л.К., Колесникова Е.В.

Предложение используется в гинекологическом отделении с октября 2025 года.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки, поскольку внедрение оптимизированного амбулаторного ведения пациенток с вульвовагинальными инфекциями на основе комплексной оценки факторов риска рецидивирования позволяет повысить точность индивидуализации тактики лечения, улучшить результаты терапии и обеспечить более длительную клиническую ремиссию. Использование данного подхода способствует снижению частоты рецидивов, повышению эффективности профилактических мероприятий и улучшению качества жизни пациенток.

Главный врач

Автор предложения

Герасименко И.А.

Осипова Л.К.

Дата: 11 октября 2025 г.



Утверждаю:
Главный врач
«Кубань Диагностика»
Ференчук Е.Н.
«15» февраля 2026 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения «Методика раннего выявления факторов риска развития рецидивирующих вульвовагинальных инфекций с использованием анкетирования пациенток».

Автор предложения: Осипова Л.К., Колесникова Е.В.

Предложение используется в гинекологическом отделении с февраля 2026г.

Эффективность предложения:

Методика заслуживает положительной оценки, обеспечивает раннее выявление факторов риска рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, повышает эффективность и персонализацию профилактических мероприятий, способствуя снижению частоты рецидивов и улучшению качества медицинской помощи пациенткам.

Управляющая

Автор предложения

Дата: 15 февраля 2026 г.

Атагян Г.С.

Осипова Л.К.

Утверждаю: Зам.
главного врача по
акушерству и гинекологии
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Краевая клиническая
больница скорой медицинской помощи»
г. Краснодарского края
Варганян С.М.
10 октября 2025 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу

Наименование предложения **«Профилактика развития вульвовагинитов как способ предотвращения воспалительных заболеваний органов малого таза».**

Автор предложения: Осипова Л.К., Колесникова Е.В.

Предложение используется в гинекологическом отделении с октября 2025 г.

Эффективность предложения:

Способ заслуживает положительной оценки, рекомендации пациенткам по мерам профилактики вульвовагинитов, позволяет достичь снижения вероятности развития воспалительных заболеваний органов малого таза.

Заведующая гинекологическим отделением  Калужских И.Ф.

Автор предложения

Осипова Л.К.

Дата: 10 октября 2025 г.

Утверждаю
 заместитель главного врача по
 акушерско-гинекологической помощи
 Перинатального центра ГБУЗ
 «Краевая клиническая больница № 2»
 Министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 Шаповалова О. А.
 «2» января 2026 г.



АКТ об использовании предложения

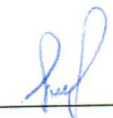
НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: «Применение компьютерной программы, автоматизирующей процедуру прогнозирования развития вульвовагинитов».

АВТОР ПРЕДЛОЖЕНИЯ: аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Осипова Л.К.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в женской консультации №3 г. Краснодара с января 2026 года с целью выявления пациенток группы высокого риска по развитию рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, требующих назначения профилактических рекомендаций, направленных на предупреждение развития заболевания.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: разработанная компьютерная программа позволяет врачу акушеру-гинекологу на амбулаторном приеме в течение короткого времени (несколько минут) определить риск развития рецидивирующей формы вульвовагинальной инфекции у пациентки и, в случае выявления высокого риска, рекомендовать ей гигиенические и интимно-бытовые профилактические меры, а также проводить динамическое наблюдение с целью своевременного выявления заболевания.

Заведующая
 женской консультацией №3



Кокорева Г.А.

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025616738

Программа прогнозирования рецидивирующих вульвовагинальных инфекций методом нейронных сетей

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет» (РУ)*

Авторы: Акинъшина Вера Александровна (RU), Осипова Людмила Кирилловна (RU), Колесникова Екатерина Викторовна (RU), Халафян Алексан Альбертович (RU)

Заявка № 2025613403

Дата поступления **25 февраля 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **19 марта 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Сертификат 00124/2025 от 03.10.2025
Владимир **Дубов** **Юрий Сергеевич**
Гейтсменский с.п.о.о. 00124/2025 от 03.10.2025

Ю.С. Зубов

