

**БЕЗРУКОВА АЛИНА АНДРЕЕВНА**

**ВУЛЬВОВАГИНИТ У ДЕВОЧЕК В НЕЙТРАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ВОПРОСЫ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.2.1. Гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, доцент

Ярмолинская Мария Игоревна  
Сазонова Ольга Викторовна

**Официальные оппоненты:**

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** доктор медицинских наук, профессор, советник группы советников и консультантов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Богомолова Елена Сергеевна** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, проректор по учебной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

**Ученый секретарь  
диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

## **Актуальность темы исследования.**

Сложности с неблагоприятной медико-демографической ситуацией в Российской Федерации, снижение численности детей и подростков делают приоритетной задачей сохранение здоровья детей, что связано с надеждой на улучшение репродуктивного потенциала общества (Росстат, 2017). У 50-75% девочек и девушек-подростков отмечаются расстройства здоровья, способные оказать отрицательное влияние на репродуктивную функцию. В структуре гинекологической патологии девочек и подростков воспалительные заболевания являются наиболее значимыми, а воспаление вульвы и влагалища – наиболее частой причиной обращения к гинекологу не только в нашей стране (З.К. Батырова и соавт., 2017; Е.Н. Кириллова и соавт., 2017; Н.А. Кохреидзе и соавт., 2018), но и за рубежом (Н. Kim и соавт., 2016; I. Beyitler и соавт., 2017).

Хотя клинические симптомы и признаки, связанные с вульвовагинитом у девочек препубертатного возраста, относительно легко поддаются измерению, трудно добиться последовательного выявления причины вульвовагинита (O. Goje и соавт., 2017). Установлена взаимосвязь с недостаточно сформированными механизмами местного иммунитета (секреторные иммуноглобулины, лизоцим, система комплемента, фагоцитоз) (И.В. Садолина, 2000; Г.М. Летифов и соавт., 2018), с наличием очагов хронической инфекции (ротоглотка, носоглотка, кишечник, почки, кожа) (J. Cuadros и соавт., 2004), предрасположенностью к аллергическим реакциям (З.К. Батырова и соавт., 2016; А.А. Павлова и соавт., 2015), взаимосвязь с питанием (употреблением высокоаллергенных продуктов, а также продуктов, содержащих консерванты и красители) (Л.В. Ткаченко и соавт., 2010; Е.В. Уварова и соавт., 2013; S. Anvari и соавт., 2019), приемом антисептических и антибактериальных препаратов, глюкокортикоидов (Е.В. Уварова и соавт., 2012; З.К. Батырова и соавт., 2017; I. Beyitler и соавт., 2017), факторами личной гигиены (А.В. Казакова и соавт., 2017; J. Cuadros и соавт., 2004; M. Joishy и соавт., 2005; S. Means и соавт., 2012) и, даже, сезонными пиками (N. Mogielnicki и соавт., 2000; T. Stricker и соавт., 2003).

Вышеизложенное подтверждает, что на современном этапе малоизученной остается проблема выявления факторов, способствующих возникновению воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек, и выявления отягощающих факторов развития этой патологии.

**Степень разработанности темы исследования.** Диагностике детского вульвовагинита посвящено большое количество исследований за последние 10 лет, как в нашей стране (Е. В. Уварова, К. Б. Залина, 2012; С. Л. Косых, В. Г. Мозес, 2012; А. В. Рутинская и соавт., 2014, Е. Н. Кириллова и соавт., 2017; Н.А. Кохреидзе, 2017; З. К. Батырова и соавт., 2018; А.В. Казакова, 2018; Е. В. Сибирская и соавт., 2019), так и за рубежом (А. Е. Yilmaz и соавт., 2012; G. Randelović и соавт., 2012; E. Tartaglia и соавт., 2013; Ž Bumbulienė и соавт., 2014; H. Kim и соавт., 2016; A. Zuckerman, M. Romano, 2016; İ Beyitler, S. Kavukcu, 2017; T. M. Bayless и соавт., 2017; K. Jariėnė и соавт., 2019; Wu Xiaming и соавт., 2021). Однако, до сих пор, несмотря на проведенные исследования, существует неопределенность в классификации нормальной

пристеночной микрофлоры влагалища у девочек (Т. Yamamoto, 2009; S. Srinivasan и соавт., 2014; З. К. Батырова и соавт., 2018; А.В. Казакова, 2018; W. Xiaoming и соавт., 2021), затруднен поиск потенциальных патогенов вульвовагинита (Т. Stricker и соавт., 2003; M. Joishy и соавт., 2005; H. Kim и соавт., 2016). При этом у большинства девочек препубертатного возраста с симптомами вульвовагинита генитальные микробиологические исследования указывают на наличие нормальной микрофлоры влагалища или непатогенных бактерий (G. Randelović и соавт., 2012; S. Emans и соавт., 2012; F. Semek и соавт., 2016; H. Kim и соавт., 2016; A. Zuckerman и соавт., 2016), что приводит к неэффективности лечебных мероприятий и увеличению встречаемости хронических форм (Ю. И. Киселева, 2009; McGreal, P. Wood, 2013; Г. М. Летифов и соавт., 2018; А. Б. Хурасева, 2019). Низкая эффективность профилактических мероприятий данной нозологии требует продолжения поиска факторов, формирующих здоровье детей, одним из которых является рациональное питание матери на этапе беременности (Л. И. Ильенко и соавт., 2020; О. А. Громова и соавт., 2021) и рациональное питание ребенка (А. Н. Мартинчик и соавт., 2017; В. М. Коденцова и соавт., 2017; Ж. Ю. Горелова, 2018; Д. Н. Лир, А. Я. Перевалов, 2019).

Учитывая, что до настоящего времени полностью не сформировано представление о нормальном биоценозе влагалища у детей и малоизученной остается проблема выявления отягощающих факторов и факторов способствующих возникновению воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек нейтрального периода, важное значение приобретает поиск новых диагностических алгоритмов и выделение группы риска по развитию данной патологии.

**Цель исследования:** повышение эффективности профилактики вульвовагинита у девочек нейтрального периода с учетом гигиенических аспектов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить факторы риска возникновения вульвовагинита в возрасте 3-6 лет с учетом социально-гигиенических и клиничко-анамнестических особенностей.
2. Оценить распространенность нестабильного генотипа лактазы *C/T-13910* в популяции девочек 3-6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре и выявить взаимосвязь генотипа с частотой потребления молока и субъективными симптомами непереносимости молочных продуктов и взаимосвязью с вульвовагинитом.
3. Провести сравнительную оценку состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом, а также в зависимости от клинических проявлений вульвовагинита в нейтральном периоде.
4. Создать математические модели расчета риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода.
5. Разработать алгоритмы прогнозирования и своевременной профилактики вульвовагинита у девочек нейтрального периода с учетом гигиенических аспектов.

**Научная новизна.**

Впервые проведен многофакторный анализ результатов социально-гигиенических данных, клинических наблюдений, данных генетических и микробиологических

(культурально-независимых) исследований у девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде полового развития.

Определена роль влияния ряда социально-гигиенических параметров на возникновение вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития.

Изучен микробиологический статус пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом и в зависимости от клиники проявления вульвовагинита.

Впервые установлен диагностический стандарт нормоценоза микрофлоры влагалища у девочек в нейтральном периоде полового развития, характеризующийся общей бактериальной массой микроорганизмов  $4,83 \pm 0,70$  lg с высоким многообразием микроорганизмов, превалированием облигатных анаэробов над факультативными анаэробами и тремя лидирующими представителями индигенной микрофлоры: *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp..

Впервые выявлен дисбаланс микробиологических параметров пристеночной микрофлоры влагалища у девочек с вульвовагинитом в виде уменьшения общей бактериальной массы микроорганизмов, снижения многообразия микроорганизмов с изменением соотношения облигатные/факультативные анаэробы, отсутствия *Peptostreptococcus* spp., что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.

Подробное изучение микробиологического статуса при вульвовагините у девочек, дифференцированное по клинике вульвовагинита, представляет блок новых данных, раскрывающих новые микробиологические механизмы развития данной патологии.

Получены корреляционные связи между особенностями микробиоты пристеночной микрофлоры влагалища и социального-гигиеническим аспектами.

Получены новые данные, отражающие отсутствие генетически детерминированных особенностей развития вульвовагинита с определенным полиморфизмом гена лактазы *С/Т-13910*, а также отсутствие взаимосвязи между генетической предрасположенностью к лактазной недостаточности и частотой потребления молока и субъективными симптомами непереносимости лактозы у девочек в возрасте 3-6 лет.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Полученные данные позволят по-новому подойти к оценке индивидуальных колебаний микробиоты, составляющих микробиологическую основу конституциональной специфики у девочек в нейтральном периоде полового развития.

На основании полученных результатов исследования, раскрывающих ассоциированность социально-гигиенических параметров с особенностями микробиологического статуса пристеночной микрофлоры влагалища у девочек нейтрального периода полового развития, предложен алгоритм выявления групп риска по развитию воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в нейтральном периоде полового развития.

Впервые разработаны логистические регрессионные модели, позволяющие формировать группы риска по развитию вульвовагинита в нейтральном периоде полового развития и позволяющие отнести девочек с наличием аллергии, не приложенных к груди в родильном зале, не принимающих поливитаминные комплексы, со сниженным количеством

общей бактериальной массы и отсутствием *Peptostreptococcus* spp., в группу риска по развитию вульвовагинита.

Применение в акушерско-гинекологической практике разработанной системы профилактико-корректирующих мероприятий у матерей девочек на этапе беременности и кормления грудью, на основе выявленных гигиенических аспектов, позволит улучшить состояние микробиоты влагалища у девочек нейтрального периода полового развития.

Впервые разработанная схема принятия решений позволила выделить ряд гигиенических мероприятий, способствующих профилактике развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития на этапе раннего детства: профилактика простудных и аллергических заболеваний, недопущение развития у ребенка избыточной массы тела и ожирения и прием поливитаминных комплексов ребенком.

Определены микробиологические предпосылки развития вульвовагинита, ассоциированные с гигиеническими аспектами, направленная коррекция которых позволит индивидуализировать терапевтические вмешательства, предупредить вероятность возникновения вульвовагинита.

Полученные данные об отсутствии генетически детерминированных взаимосвязей между генетической предрасположенностью к лактазной недостаточности и частотой потребления молока, и субъективными симптомами непереносимости лактозы у девочек в возрасте 3-6 лет, дают основание рекомендовать рациональное питание девочек без ограничения использования молока.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологической основой диссертационного исследования явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного наблюдательного когортного исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом требований российских и международных законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Факторами риска возникновения вульвовагинита в возрасте 3-6 лет с учетом социально-гигиенических и клинико-anamnestических особенностей являются: отсутствие разнообразного питания на этапе беременности и кормления грудью у матерей девочек, отсутствие прикладывания новорожденной девочки к груди в родильном зале, наличие дополнительного допаивания водой, кормление по режиму, а не по требованию на этапе грудного вскармливания, наличие ожирения у девочек в возрасте 3-6 лет, аллергии и, прежде всего, сенсibilизация к продуктам питания, простудные заболевания в количестве 3 и более за год. Прием поливитаминных комплексов девочкой в нейтральном периоде полового развития уменьшает риск возникновения вульвовагинита.

2. У девочек, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля *13910-T* гена лактазы составила 29,6%. Гомозиготы *C/C* выявлены у 51,4%, гетерозиготы *C/T* — у 37,9% и гомозиготы *T/T* — у 10,7%. Отсутствует взаимосвязь между частотой потребления молока, субъективными симптомами непереносимости лактозы (боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея), вероятностью возникновения вульвовагинита и генотипом.

3. У здоровых девочек микрофлора влагалища в нейтральном периоде полового развития характеризуется общей бактериальной массой микроорганизмов  $4,83 \pm 0,70 \lg$ , в 28,9 раз превалирует количество облигатных анаэробов над факультативными анаэробами, *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp. являются лидирующими представителями индигенной микрофлоры.

4. У девочек с вульвовагинитом уменьшается общая бактериальная масса микроорганизмов, снижается многообразие микроорганизмов с изменением соотношения облигатные/факультативные анаэробы до 10,9:1; уменьшается количество *Peptostreptococcus* spp.

#### **Степень достоверности результатов проведенного исследования.**

Обоснованность и достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным объемом клинических и молекулярно-генетических методов исследования, однородностью выборки участников исследования, применением необходимых методов статистического анализа с привлечением доказательной медицины.

#### **Апробация результатов исследования.**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на пятом Поволжском научно-образовательном форуме по вопросам охраны женского и детского здоровья «Мы и наши дети» ( Самара, 24-25 апреля 2018 г.), XII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва 26-28 июня 2019 г.), шестом Поволжском научно-образовательном форуме по вопросам охраны мужского, женского и детского здоровья «Мы и наши дети» (Самара, 9-10 апреля 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета «Аспирантские чтения – Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 10 октября 2019 г.), 72-й международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 12-13 мая 2020 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2020 Samara International Medical Science» (Самара, 15 октября 2020 г.).

Апробация работы состоялась на совместной научной конференции кафедр акушерства и гинекологии института профессионального образования, акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии №2, кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков и кафедры общей гигиены, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 8 сентября 2021 г., протокол № 4 .

**Внедрение результатов исследования.** Разработанные алгоритмы по оценке риска развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития, профилактические рекомендации внедрены в практическую работу ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №1», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская поликлиника №1», ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница», используются в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии ИПО и гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно проведено анкетирование законных представителей, сбор клинического и лабораторного материалы у 175 девочек, сформированы базы данных для последующего статистического анализа, произведена оценка полученных результатов. На основании полученных данных сформулированы положения, выносимые на защиту, сделаны обоснованные выводы и практические рекомендации.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Работа выполнена согласно плану комплексной НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические аспекты и медико–организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации 01201053583) и «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний и Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения гинекологических заболеваний. Клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни).

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.2.1. Гигиена (медицинские науки) (Исследования влияния факторов окружающей среды на организм детей и подростков, разработка мероприятий, направленных на охрану и укрепление их здоровья, благоприятное развитие и совершенствование функциональных возможностей организма детей).

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 12 печатных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 2 Scopus; 1 патент на изобретение РФ (патент №2671561).

**Структура и объем диссертационного исследования.** Диссертация содержит в себе следующие элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, итоги выполненного исследования, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, библиографический список, представленные на 168 страницах машинописного текста. Работа проиллюстрирована 42 рисунками и 31 таблицами. Библиографический список содержит в себе 214 источников, из них 53 отечественных и 161 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Настоящее исследование проведено на базе детской поликлиники Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н. Ивановой. Законные представители испытуемых были проинформированы о цели исследования и дали письменное информированное добровольное согласие на анкетирование и медицинское вмешательство. Были обследованы 175 девочек в возрасте 3 - 6 лет с I стадией пубертатного периода полового развития по Таннеру, рожденные и проживающие в г. Самаре. Основную группу составили 73 девочки с клиническими признаками вульвовагинита, группу сравнения - 102 практически здоровые девочки, обследованные на плановом профилактическом осмотре, без симптомов или признаков вульвовагинита (Рисунок 1). Девочки обеих групп не имели острых инфекционных заболеваний или обострения соматических заболеваний, наличия иммуносупрессивных заболеваний, не применяли антибиотики в течение последних 6 месяцев. Пациентки с подозрением на сексуальное насилие или подозрением на инородное тело влагалища были исключены из исследования.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

В рамках опроса законных представителей ребенка и выкопировки данных из амбулаторных карт на первом этапе работы нами определялись факторы риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития с учетом социально-гигиенических и клинико-анамнестических параметров.

Для выявления роли полиморфизма гена лактазы *C/T-13910* во взаимосвязи с вульвовагинитом и особенностями питания девочек, зависимости между массой тела девочек по центильным коридорам и ростом с соотношением аллельных вариантов полиморфизма гена лактазы *C/T - 13910*, 103 девочкам (34 девочки из основной группы и 69 девочек из группы сравнения) брали образцы буккальных клеток с помощью метода ПЦР с использованием прямого праймера 5'-ССТСГТТААТАСССАСТГАССТА-3' и обратного праймера 5'-GТСАСТТТGАТАТGАТGАGАGСА-3', который покрывал около 400 п.н. областей с обеих сторон варианта *C/T-13910*. Проверено равновесие по Харди-Вайнбергу для общей группы ( $\chi^2=0,87$ ,  $p=0,352$ ), соответственно, мы можем принять нулевую гипотезу о соответствии наблюдаемых частот генов теоретически ожидаемым.

Для определения микробного состава биоценоза влагалища 175 девочкам произведено взятие мазка пристеночного эпителия влагалища методом ПЦР в режиме реального времени, определяли количество геном-эквивалентов в образце (Гэ/образец) микроорганизмов, диагностическая панель включала в себя *Lactobacillus* spp., абсолютно- или условно-патогенные микроорганизмы, в частности, факультативные анаэробные микроорганизмы: семейство *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., и облигатные анаэробные микроорганизмы: *Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp.+*Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp.+*Veilonella* spp.+*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp.+ *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+ *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, а также *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium* («Фемофлор – 16», ООО «НПО ДНК-Технология»). Клинический материал получали стерильным урологическим зондом с боковой стенки влагалища через гименальное отверстие.

После исключения с учетом правильности сбора биоматериала на основе подсчета общей бактериальной массы, микробиологический анализ проводился у 98 пациенток группы сравнения и у 70 девочек с вульвовагинитом. Помимо непосредственно выявляемых в ПЦР-анализе видов микроорганизмов и групп микробов, у каждой девочки рассчитывали содержание облигатных и факультативных анаэробов как десятичных логарифм суммы абсолютного содержания каждой группы микроорганизмов. Кроме сравнительной оценки микробного сообщества у пациенток с вульвовагинитом и без вульвовагинита, нами проведена сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клинических проявлений вульвовагинита в нейтральном периоде. Учитывая, что у части девочек симптомы и признаки вульвовагинита множественно сочетались, нами выделены подгруппы девочек для оценки состава пристеночной микрофлоры влагалища при моносимптомной форме вульвовагинита: только с наличием эритемы – 26 девочек, только с наличием выделений – 7 девочек, и у девочек с наличием эритемы в сочетании с выделениями – 24 девочки.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (лицензия № 5725-А54). Количественные признаки представлены в работе в виде среднего и его ошибки:  $M \pm m$  либо в виде медианы и квартилей:  $Me (Q1-Q3)$ . Для сравнения групп применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, критерии Манна-Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, точный метод Фишера. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Строили комбинации диаграмм типа «усатый ящик» и скрипичного графика (*boxplot & violinplot*) с помощью модуля *ggplot2* пакета R 4.0 (<http://cran.r-project.org>). Применяли моделирование с помощью логистической регрессии с последующим ROC-анализом оцененных вероятностей. Строили деревья решений методом CART (*Classification and regression tree*). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При изучении факторов риска возникновения вульвовагинита у девочек в возрасте 3-6 лет с учетом социально-гигиенических и клиничко-анамнестических особенностей нами установлено, что семейное положение матери (замужем/гражданский брак, не замужем, разведена и не живет с мужем, вдова) ( $p=0,230$ ), уровень полученного образования матери (высшее, среднее специальное, среднее) ( $p=0,099$ ), и количество дохода на одного члена семьи ( $p=0,091$ ) не являлись факторами риска возникновения вульвовагинита.

Изученные особенности течения беременности и родов у матерей девочек также не служили вероятными факторами риска возникновения вульвовагинита. Оценивалось наличие или отсутствие раннего токсикоза ( $p=0,940$ ), угрозы прерывания беременности ( $p=0,512$ ), преэклампсии ( $p=0,361$ ), кольпита ( $p=0,596$ ), сопутствующего сахарного диабета ( $p=1,000$ ), использование ВРТ, в частности ЭКО ( $p=0,337$ ), наличие госпитализаций при беременности ( $p=0,180$ ), роды в срок или преждевременные ( $p=0,661$ ), через естественные родовые пути или родоразрешение путем операции кесарева сечения ( $p=0,640$ ), наличие второго этапа выхаживания новорожденного ( $p=0,175$ ).

Нами установлено, что фактором риска возникновения вульвовагинита в возрасте 3-6 лет являлось отсутствие разнообразного питания матери на этапе беременности и кормления грудью, так 48% мам в основной группе и лишь 10,8% в группе сравнения ограничивали себя в выборе продуктов питания ( $p < 0,001$ ). Отсутствовала взаимосвязь приема медикаментов матерью во время беременности и последующим развитием вульвовагинита у девочек: использование гестагенов ( $p=0,305$ ), антибиотиков ( $p=0,661$ ), поливитаминов ( $p=0,118$ ), а также не выявлено взаимосвязи между курением во время лактации ( $p=0,128$ ) и в настоящее время ( $p=0,997$ ).

Грудное вскармливание является золотым стандартом для питания детей грудного возраста, обеспечивая немедленные и пожизненные выгоды для младенцев, матерей, общества, экономики и окружающей среды. Большинство матерей кормили ребенка грудью как в основной группе – 90,4%, так и в группе сравнения – 90,1%, продолжительность лактации не отличалась в сравниваемых группах, однако при проведении корреляционного анализа установлено, что жалобы на выделения обратно коррелировали с длительностью лактации ( $r=-0,251$ ,  $p=0,044$ ). 17,8% детей основной группы не приложили к груди в родильном зале и лишь 5% - в группе сравнения ( $p=0,012$ ). При построении одномерной логит-

модели установлено, что отсутствие прикладывания новорожденной девочки к груди в родильном зале увеличивает риск развития вульвовагинита в нейтральном периоде в 4,16 раза (95% ДИ: 1,41-12,26). Прикладывание новорожденной к груди в родильном зале снижает риск возникновения вульвовагинита у девочек в нейтральном периоде на 88% (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,07–0,71,  $p=0,011$ ). Девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде на этапе грудного вскармливания чаще кормили по режиму, а не по требованию ( $p<0,001$ ) и допаивали ( $p<0,001$ ).

Нами установлено наличие взаимосвязи между продолжительностью грудного вскармливания и образованием матерей ( $\chi^2=11,25$ ,  $p=0,024$ ) и их доходом ( $\chi^2=11,5$ ,  $p=0,022$ ). Высшее образование, по сравнению со средне-специальным или средним, увеличивало вероятность грудного вскармливания более 6 месяцев в 2,6 раза (95% ДИ 1,18–5,73,  $p=0,018$ ). Средняя продолжительность грудного вскармливания составила при среднем либо среднем специальном образовании 4,0 (2,0–14,0) месяца и 12,0 (4,0–18,0) месяцев - при высшем образовании ( $p=0,012$ ). Доход семьи женщины свыше одного прожиточного минимума на каждого члена семьи по сравнению с меньшим увеличивает вероятность грудного вскармливания свыше 6 месяцев в 2,18 раза (95% ДИ 1,03–4,60,  $p=0,041$ ).

Мы провели изучение взаимосвязи антропометрических данных девочек при рождении и в возрасте 3-6 лет с развитием вульвовагинита. В группе с вульвовагинитом реже встречались девочки с весо-ростовым коэффициентом при рождении менее 3 центиля ( $p=0,044$ ) и девочки с ожирением (в центильном коридоре свыше 97%) преобладают в группе с вульвовагинитом (23,3% против 9,8%,  $p=0,026$ ), что увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита в 2,79 раза (95% ДИ: 1,2-6,53). При этом не выявлено взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания в течение 4 и 6 месяцев и вероятностью развития ожирения у девочек.

При оценке сопутствующей соматической патологии установлено, что если девочка имела в течение года 3 и более простудных заболеваний, риск развития вульвовагинита увеличивался в 3,12 раза (95% ДИ: 1,22-7,96); наличие аллергии (ОШ=2,27, 95% ДИ: 1,18-4,36) и, прежде всего, сенсibilизация к продуктам питания (ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,28-5,30), также увеличивает риск возникновения вульвовагинита. При анализе вида встречаемых аллергий в группе девочек с вульвовагинитом выше процент девочек с пищевой аллергией - 34,3% против 16,7% у здоровых ( $p=0,012$ ).

При анализе принимаемых медикаментов ребенком, установлено, что среди детей когда-либо принимали антибиотики каждый второй (50,0% - группа сравнения и 58,9% - основная группа), но взаимосвязи с вульвовагинитом нет, однако прием поливитаминных комплексов ребенком служил протективным фактором развития вульвовагинита, снижая риск развития патологии на 76% (ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,11-0,52) при построении одномерной логит-модели и на 75% (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,10-0,65) в многомерном анализе. Отсутствовала взаимосвязь между приемом витамина D ребенком и риском возникновения вульвовагинита ( $p=0,895$ ).

На следующем этапе исследования мы оценили распространенность нестабильного генотипа лактазы *C/T-13910* в популяции девочек 3-6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре. Генотип *T/T* наблюдался у 11 девочек (10,7% случаев), генотип *C/T* — у 39 девочек (37,9%) и генотип *C/C* — у 53 девочек (51,4%). Отсутствует взаимосвязь между генетической

предрасположенностью к лактазной недостаточности и вероятностью возникновения вульвовагинита (Рисунок 2). Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между частотой потребления молока и генотипом: 51% девочек с генотипом *C/C*, 59% девочек с генотипом *C/T* и 73% девочек с генотипом *T/T* потребляли молоко 4 и более раз в неделю и между субъективными симптомами непереносимости лактозы (боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея) и генотипом ( $\chi^2=0,6$ ,  $p=0,738$ ), между генотипом и антропометрическими данными ребенка ( $\chi^2=12,8$ ;  $p=0,387$ ).

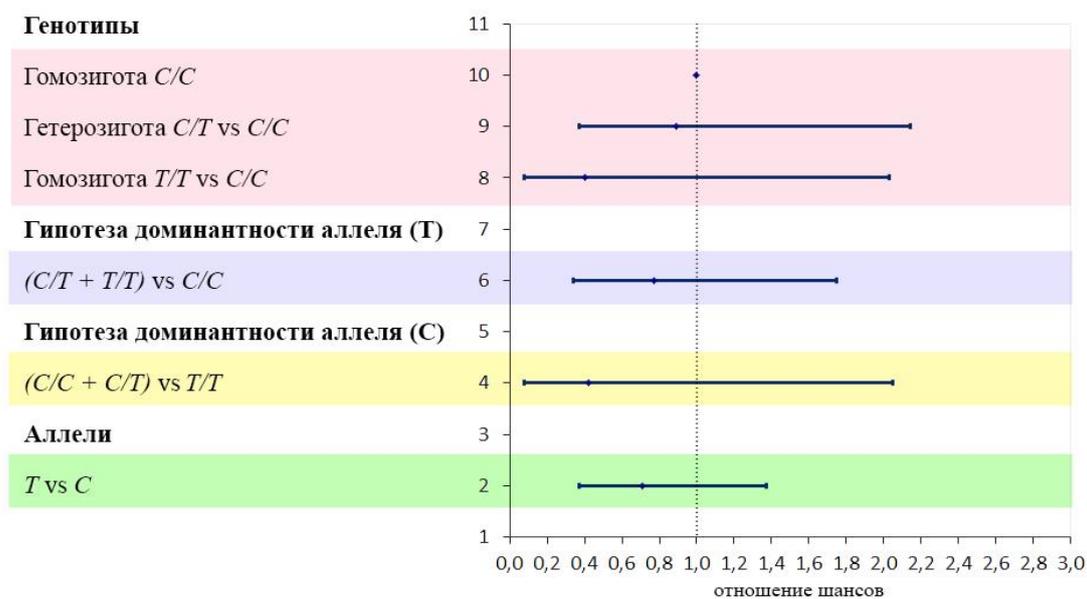


Рисунок 2 - Отношение шансов риска развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода в зависимости от полиморфизма гена лактазы *C/T-13910*

На следующем этапе нашей работы мы проанализировали клинику проявлений вульвовагинита у девочек и провели сравнительную оценку состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом, а также в зависимости от клинических проявлений вульвовагинита в нейтральном периоде. Анализ клинического течения вульвовагинита не выявил каких-либо особенностей, отличных от описанных ранее другими исследователями. Наиболее частым симптомом в этой группе пациенток явилась эритема наружных половых органов - у 71,2% девочек. Выделения из влагалища и зуд были зарегистрированы у 46,6% и 26,0% пациентов соответственно. Генитальное кровотечение или кровянистые выделения не были зарегистрированы, преобладали серозные (70,6%), молочные (26,5%) и гнойные выделения (2,9%). У большинства девочек с вульвовагинитом симптомы сочетались, наиболее часто встречалось сочетание генитальной эритемы с выделениями или сочетание генитальной эритемы с выделениями и жжением. При проведении корреляционного анализа установлено, что жалобы на выделения прямо коррелировали с посещением детского сада ( $r=0,233$ ,  $p=0,047$ ) и обратно коррелировали с образованием матери ( $r=-0,253$ ,  $p=0,031$ ), длительностью лактации ( $r=-0,251$ ,  $p=0,044$ ).

Общая бактериальная масса микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища у здоровых девочек в возрасте 3-6 лет с Таннер I стадией полового развития составила

$10^{4,83 \pm 0,70}$ , преобладали облигатные анаэробы, их соотношение в логарифмированных величинах было  $5,03 \pm 0,67$  lg, факультативные анаэробы -  $3,57 \pm 0,49$  lg, то есть в 28,9 раз количество облигатных анаэробов превалировало над факультативными анаэробами, наблюдалось высокое разнообразие микроорганизмов, что хорошо характеризуют индексы Шеннона (более высокий индекс Шеннона у здоровых девочек -  $1,37 \pm 0,03$  из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный) и индекс Симпсона (более низкий индекс Симпсона у здоровых девочек -  $0,33 \pm 0,02$  из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный). Лидирующими представителями индигенной микрофлоры у девочек в нейтральном периоде являются *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp.. *Lactobacillus* spp. не выявлена ни у одной девочки.

У девочек с вульвовагинитом уменьшается общая бактериальная масса (ОБМ) пристеночной микрофлоры влагалища ( $p=0,005$ ) (Рисунок 3) и степень снижения зависит от клиники вульвовагинита. Так у девочек с эритемой наружных половых органов ОБМ начинает снижаться, составляя  $4,63 \pm 0,88$  lg, у девочек с выделениями ОБМ снижается еще больше –  $4,47 \pm 1,19$  lg, минимального количества ОБМ достигает у девочек с сочетанием эритемы и выделений -  $4,44 \pm 1,01$  lg ( $p=0,021$  по сравнению с ОБМ здоровых девочек).

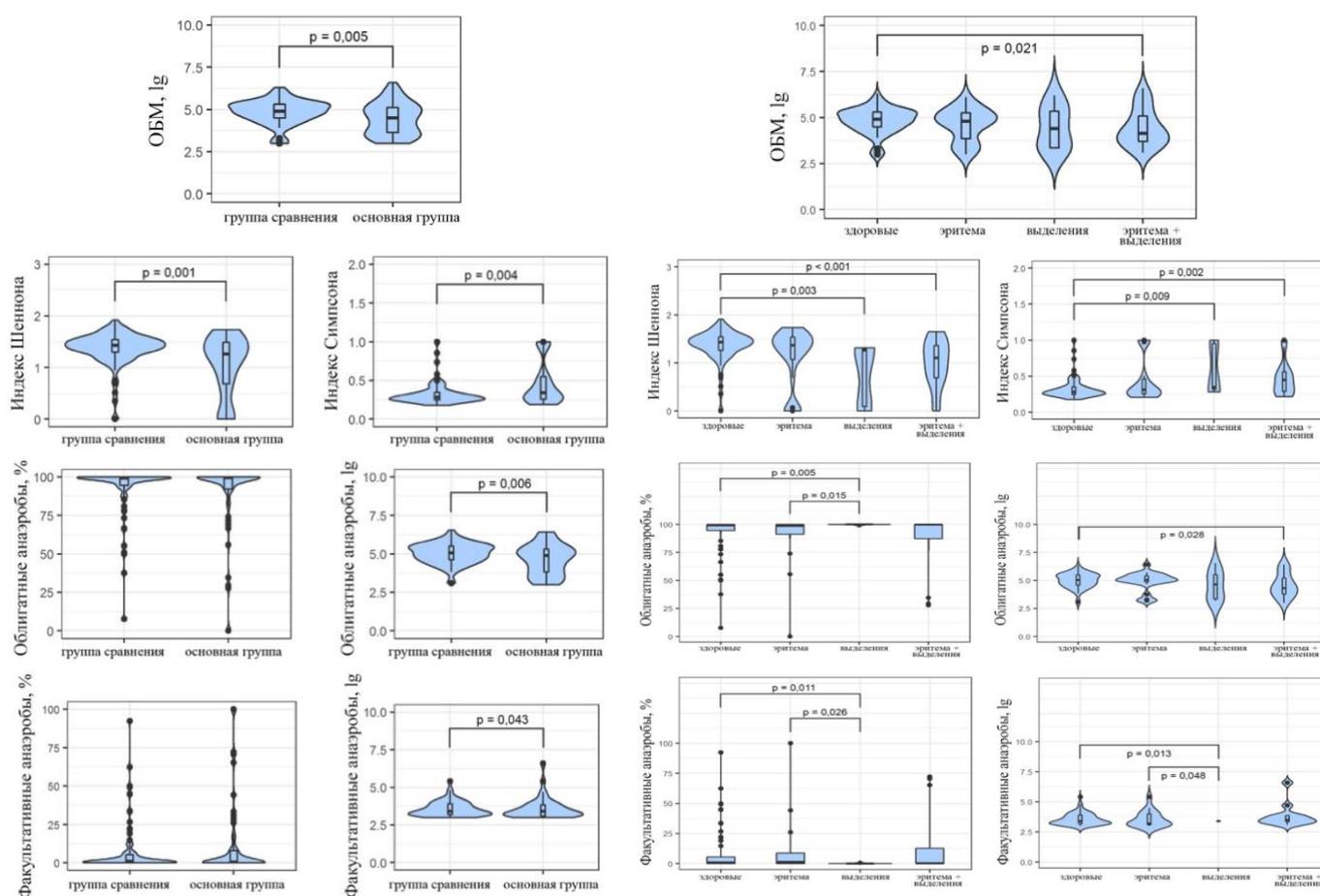


Рисунок 3 – Общая бактериальная масса, индексы многообразия микроорганизмов, относительное и абсолютное количество облигатных и факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом и в зависимости от клиники вульвовагинита

При вульвовагините меняется не только общая бактериальная масса микроорганизмов, но снижается многообразие микроорганизмов: произошло снижение индекса Шеннона ( $p=0,001$ ) и повышение индекса Симпсона ( $p=0,004$ ). В подгруппах с различной клиникой вульвовагинита наблюдалось изменение индекса Шеннона: в подгруппе с выделениями -  $0,76\pm 0,25$  ( $p=0,003$ ) и в подгруппе с сочетанием эритемы и выделений -  $1,00\pm 0,10$  ( $p<0,001$ ), и индекса Симпсона: в группе с эритемой -  $0,44\pm 0,06$ , в группе с выделениями -  $0,60\pm 0,13$  ( $p=0,009$ ), в группе с сочетанием эритемы и выделений -  $0,47\pm 0,05$  ( $p=0,002$ ) (Рисунок 3).

При вульвовагините наблюдается изменение соотношения облигатные/факультативные анаэробы с 28,9:1 - в группе здоровых девочек до 10,9:1 – при вульвовагините. При этом, при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы 83,4% пула микроорганизмов представлены облигатными анаэробами, 16,6% - факультативными анаэробами и соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы составляет 21,9:1; при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде выделений - 15,5:1; а при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в сочетании с выделениями - 5,4:1.

Из обследуемого перечня микроорганизмов максимальное снижение при вульвовагините наблюдалось *Peptostreptococcus* spp., как процентного содержания в общем пуле микроорганизмов ( $p=0,002$ ), так и абсолютной концентрации ( $p=0,001$ ). Не изменялся вклад *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. в общий пул микроорганизмов ( $p=0,379$ ), однако наблюдалось снижение их абсолютной концентрации ( $p=0,006$ ); не изменялся вклад *Eubacterium* spp. в общий пул микроорганизмов ( $p=0,666$ ), однако наблюдалось снижение их абсолютной концентрации ( $p=0,009$ ) (Рисунок 4).

В зависимости от клиники вульвовагинита происходило уменьшение частоты встречаемости *Peptostreptococcus* spp., так у здоровых девочек данная группа микроорганизмов встречалась у 90% девочек, в подгруппе девочек с эритемой - только у 73%, в подгруппе с выделениями – у 57% девочек и в подгруппе с выделениями и с эритемой - у 54% девочек. Также в подгруппе с эритемой в сочетании с выделениями уменьшалось относительное содержание *Peptostreptococcus* spp. в общем пуле микроорганизмов ( $p=0,005$ ) и снижалась их абсолютная концентрация ( $p=0,002$ ). Многомерным регрессионным анализом вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода, на основе наличия бактерий в градации есть/нет, как предсказывающего фактора, доказано, что наличие *Peptostreptococcus* spp. у девочки снижает вероятность возникновения вульвовагинита на 82% (ОШ=0,18; 95% ДИ 0,08-0,41;  $p<0,001$ ) (Рисунок 5).

При построении модели возникновения вульвовагинита по ROC-кривым, при количественном анализе данного вида, содержание *Peptostreptococcus* spp. меньше 4,25 Ig увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита (площадь под графиком, AUC = 0,65; стандартная ошибка, SE = 0,04;  $p=0,001$ ; 95% ДИ 0,56-0,74), при этом автоматические алгоритмы, при которых максимальная чувствительность и специфичность, выбирают точку 3,85 Ig, ниже которой увеличивается вероятность возникновения вульвовагинита.

В выборке из группы девочек с вульвовагинитом по сравнению с группой здоровых девочек уменьшилась концентрация *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., как в абсолютном количестве ( $p=0,002$ ), так и в относительном содержании в общем пуле

микроорганизмов ( $p=0,002$ ), и увеличилась концентрация *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ( $p=0,042$ ), *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. ( $p=0,012$ ), со снижением относительного вклада в общий пул микроорганизмов ( $p=0,048$  и  $p=0,030$  соответственно).

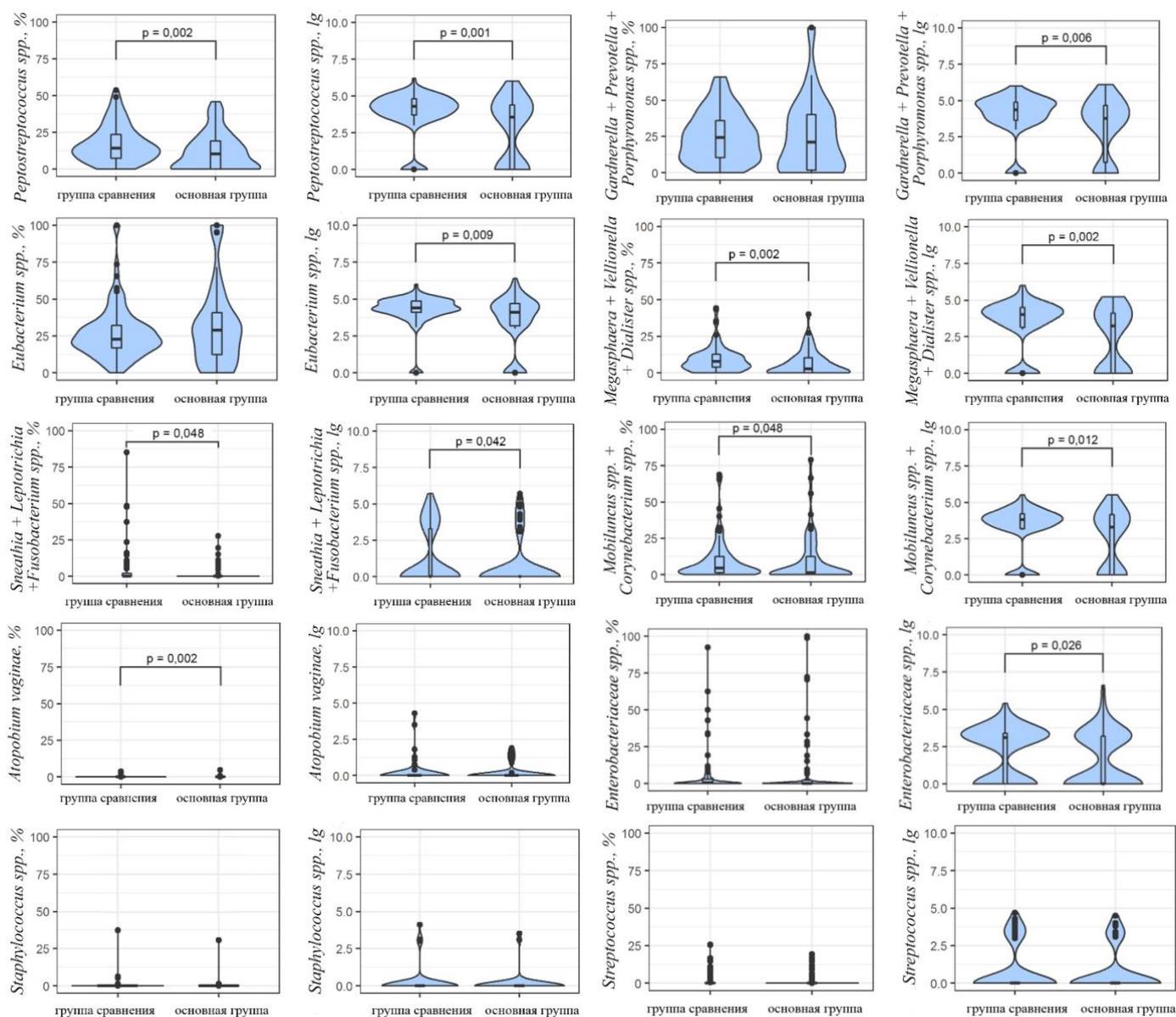


Рисунок 4 - Относительное и абсолютное содержание микроорганизмов в пристеночной микробиоте влагалища у девочек с вульвовагинитом и здоровых девочек в нейтральном периоде

В ряде работ сообщалось, что бактерии, характерные для микробиоты кишечника, являются значимой причиной возникновения вульвовагинита у девочек препубертатного возраста. В нашем исследовании, несмотря на то, что абсолютная концентрация семейства *Enterobacteriaceae* выше у девочек с вульвовагинитом ( $p=0,026$ ), однако данные бактерии были выявлены у большинства здоровых девочек (61,2%) и лишь у 32 (45,7%) девочек с вульвовагинитом, и их процентное содержание в общем пуле микроорганизмов было менее 10% при вульвовагините и менее 5% в группе сравнения ( $p=0,281$ ). При построении многофакторной модели для прогнозирования развития вульвовагинита по качественному

содержанию бактерий, нами установлено, что, если у девочки есть *Peptostreptococcus* spp., но нет семейства *Enterobacteriaceae*, то есть риск развития вульвовагинита.

*Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. обнаружены у 29,6% здоровых девочек препубертатного периода полового развития в количестве  $3,45 \pm 0,33$  lg, при вульвовагините их встречаемость и концентрация не изменилась – 25,7% и  $3,40 \pm 0,72$  lg соответственно ( $p=0,621$ ). Не изменился статистически и относительный вклад содержания *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. в общем пуле микроорганизмов  $0,30 \pm 0,07\%$  - у здоровых девочек и  $2,03 \pm 1,50\%$  - при вульвовагините ( $p=0,712$ ). Однако, использование многомерной математической модели - построение дерева решений прогнозирования вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития по качественному содержанию бактерий, позволило установить, что, если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus* spp., есть бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, то в случае наличия *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. риск развития вульвовагинита выше, в сравнении с отсутствием *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp..

Причинно-следственная связь между специфическими патогенами, такими как *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, и возникновением вульвовагинита остается спорной. В нашем исследовании *Staphylococcus* spp. выявлялся у 3 (4,3%) девочек с вульвовагинитом и у 7 (7,1%) девочек в группе сравнения ( $p=0,446$ ). Абсолютная концентрация *Staphylococcus* spp. осталась неизменной, не изменилось и процентное содержание *Staphylococcus* spp. в общем пуле микробиоты ( $p=0,446$ ). При изучении подгрупп девочек в зависимости от клиники вульвовагинита установлено, что в подгруппе с выделениями в сочетании с эритемой наблюдалось увеличение относительного количества *Staphylococcus* spp. в общем пуле микроорганизмов до  $1,36 \pm 1,33\%$  по сравнению с  $0,56 \pm 0,41\%$  у здоровых девочек ( $p=0,038$ ).

Начиная с 2000 года *Streptococcus pyogenes* стал наиболее часто идентифицируемым специфическим патогеном в большинстве исследований, посвященных детскому вульвовагиниту. В нашем исследовании *Streptococcus* spp. выявлялся у 14 (20,0%) девочек с вульвовагинитом и у 24 (24,5%) девочек в группе сравнения ( $p=0,446$ ). Абсолютная концентрация *Streptococcus* spp. осталась неизменной и не изменилось и процентное содержание *Streptococcus* spp. в общем пуле микробиоты в изучаемых группах девочек ни в совокупной группе ( $p=0,622$ ), ни в подгруппах в зависимости от клиники вульвовагинита.

*Candida* spp. была выявлена у 1 (1,4%) девочки в группе с вульвовагинитом и у 1 (1,0%) девочки из группы сравнения в низкой концентрации.

При проведении корреляционного анализа у здоровых девочек установлено наличие корреляционных связей между параметрами пристеночной микробиоты влагалища и продолжительностью лактации (с количеством *Staphylococcus* spp.:  $r=-0,212$ ,  $p=0,048$ ), соотношением массы тела и роста при рождении (с количеством *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp.:  $r=0,210$ ,  $p=0,038$ ), соотношением массы тела и роста на момент обследования (с концентрацией факультативных анаэробов:  $r=-0,295$ ,  $p=0,003$ ; в частности с концентрацией семейства *Enterobacteriaceae*:  $r=-0,246$ ,  $p=0,014$  и с концентрацией *Streptococcus* spp.:  $r=-0,331$ ,  $p=0,001$ ); фактом наличия полной семьи (с общей бактериальной

массой микроорганизмов:  $r=-0,216$ ,  $p=0,033$ ; с концентрацией *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp.:  $r=-0,219$ ,  $p=0,030$ ; *Atopobium vaginae*:  $r=-0,317$ ,  $p=0,001$ ).

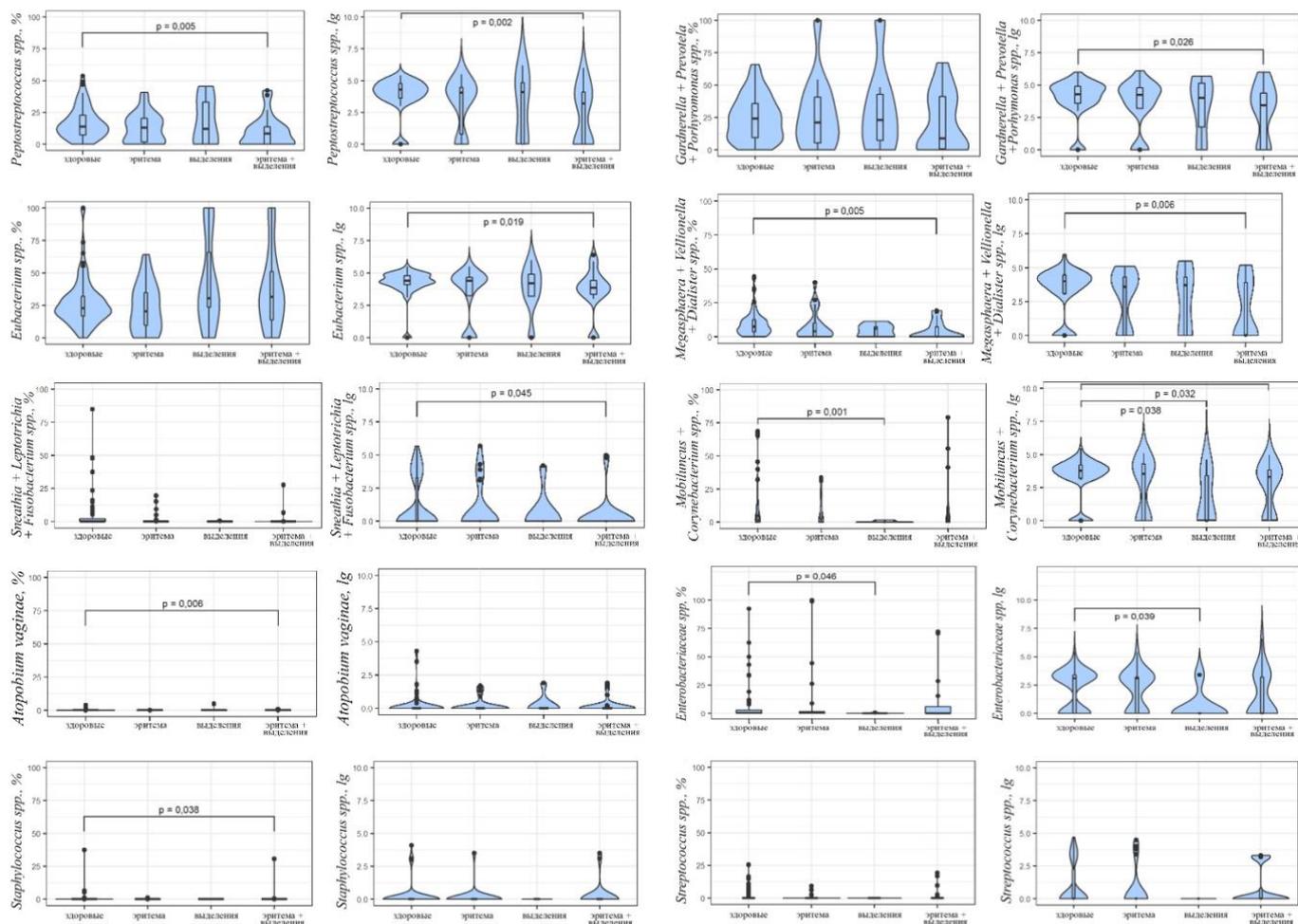


Рисунок 5 - Относительное и абсолютное содержание микроорганизмов в пристеночной микробиоте влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита в нейтральном периоде

Установлены корреляционные связи у девочек с вульвовагинитом между пристеночной микробиотой влагалища и продолжительностью лактации (с количеством *Staphylococcus* spp.:  $r=-0,259$ ,  $p=0,042$ ), соотношением массы тела и роста при рождении (с концентрацией *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp.:  $r=0,256$ ,  $p=0,032$ ), фактом посещения детского сада (с общей бактериальной массой микроорганизмов:  $r=0,253$ ,  $p=0,035$ ; количеством облигатных анаэробов:  $r=0,244$ ,  $p=0,042$ ; с концентрацией *Streptococcus* spp.:  $r=-0,314$ ,  $p=0,008$ ), с фактом наличия полной семьи (с концентрацией семейства *Enterobacteriaceae*:  $r=0,311$ ,  $p=0,009$ ).

При построении многомерного регрессионного анализа вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода нами создавалось несколько моделей: на основе клинико-anamnestических данных, без и с учетом выявляемых микроорганизмов качественно и количественно (Рисунок 6) и установлено, что увеличивают риск развития вульвовагинита наличие аллергии в 2,55 раза (ОШ=2,55; 95% ДИ 1,26–5,19;  $p=0,010$ ), наличие

3 и более инфекционно-воспалительных заболеваний в год в 2,79 раз; (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,24–6,27;  $p=0,013$ ). Напротив, уменьшали риск развития вульвовагинита прием поливитаминов в настоящее время на 78% (ОШ=0,22 (95% ДИ 0,10–0,49;  $p<0,001$ ), прикладывание к груди в родильном зале на 78% (ОШ=0,22; 95% ДИ 0,07–0,71,  $p=0,011$ ), увеличение количества ОБМ на 44% (ОШ=0,56; 95% ДИ 0,38–0,83;  $p=0,003$ ), наличие *Peptostreptococcus spp.* на 82% (ОШ=0,18; 95% ДИ 0,08–0,41;  $p<0,001$ ).

Завершая наше исследование, создав математические модели расчета риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода, нами разработаны алгоритмы принятия решения по прогнозированию развития и своевременной профилактике вульвовагинита у девочек нейтрального периода с учетом клинико-анамнестических данных (Рисунок 7) и с учетом выявляемых микроорганизмов качественно (Рисунок 8) и количественно (Рисунок 9).

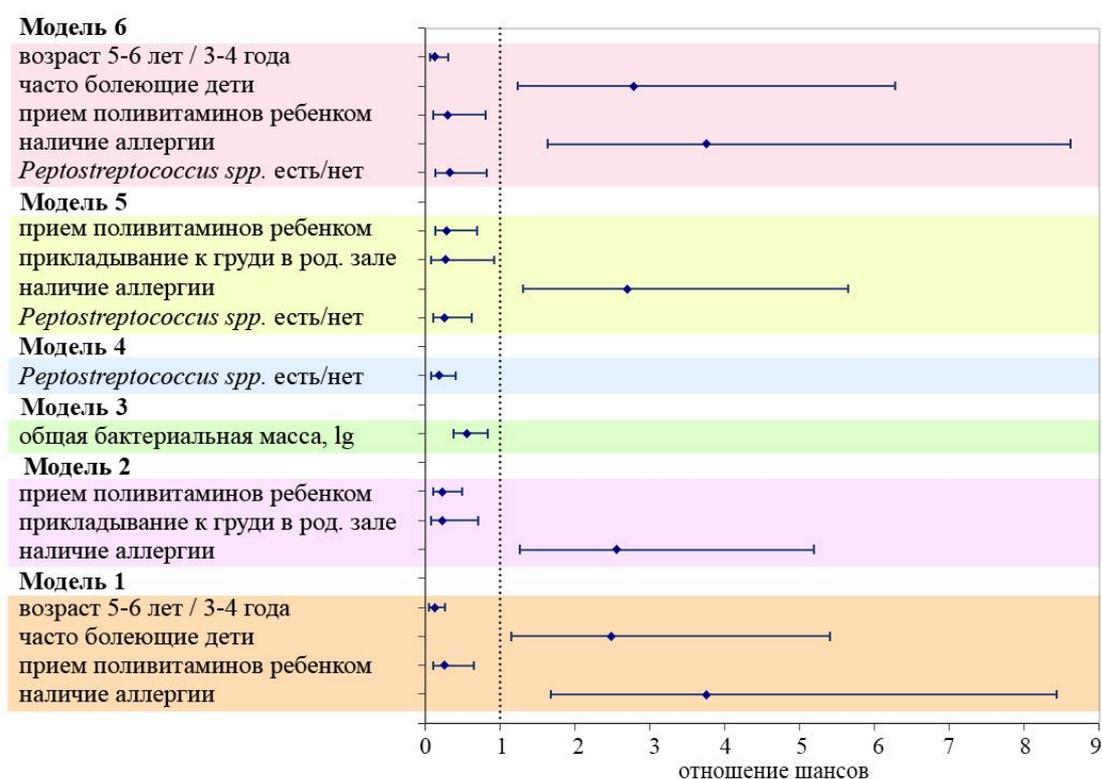


Рисунок 6 - Отношение шансов риска развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных, включая возраст (модель 1) и не включая возраст (модель 2), наличие бактерий по укрупненным группам: факультативные и облигатные анаэробы и ОБМ (модель 3), наличие бактерий в градации есть/нет (модель 4), по клинико-анамнестическим данным и видам микроорганизмов (есть/нет) (модель 5), по клинико-анамнестическим данным, включая возраст, виды микроорганизмов и ОБМ (модель 6)



## Итоги выполненного исследования

1. У девочек в нейтральном периоде полового развития на этапе грудного вскармливания установлены следующие факторы, увеличивающие вероятность развития вульвовагинита: отсутствие прикладывания новорожденной девочки к груди в родильном зале (ОШ=4,16; 95% ДИ: 1,41-12,26), допаивание водой ( $p<0,001$ ), кормление по режиму, а не по требованию ( $p<0,001$ ), а также недостаточно разнообразное питание у матерей девочек на этапе беременности и кормления грудью ( $p<0,001$ ). Прикладывание новорожденной к груди в родильном зале снижает риск возникновения вульвовагинита на 88% (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,07–0,71;  $p=0,011$ ), выявлена позитивная связь между образованием матерей и их доходом с продолжительностью грудного вскармливания.
2. Выявлены прогностические факторы, включающие антропометрические данные девочек при рождении и в возрасте 3-6 лет, связанные с риском развития вульвовагинита: весоростовой коэффициент при рождении менее 3 центиля уменьшает вероятность вульвовагинита в препубертатном возрасте ( $p=0,044$ ), а ожирение у девочек в возрасте 3-6 лет увеличивает вероятность вульвовагинита в препубертатном возрасте в 2,79 раза (95% ДИ: 1,2-6,53). Взаимосвязь между антропометрическими данными ребенка, наличием и продолжительностью грудного вскармливания отсутствует.
3. К факторам, увеличивающим риск возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития, также относятся: наличие аллергии повышает риск в 2,27 раза (95% ДИ: 1,18-4,36) и, прежде всего, сенсibilизация к продуктам питания (ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,28-5,30), простудные заболевания в количестве 3 и более за год - в 3,12 раза (95% ДИ: 1,22-7,96). Прием поливитаминных комплексов девочкой уменьшает риск возникновения вульвовагинита на 76% (ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,11-0,52).
4. На основании проведенного молекулярно-генетического тестирования установлено, что у девочек, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля *13910-T* гена лактазы составила 29,6%. Гомозиготы *C/C* выявлены у 51,4%, гетерозиготы *C/T* — у 37,9% и гомозиготы *T/T* — у 10,7%. Отсутствует взаимосвязь между генетической предрасположенностью к лактазной недостаточности и вероятностью возникновения вульвовагинита, а также не выявлено статистически значимой взаимосвязи между частотой потребления молока и генотипом и между субъективными симптомами непереносимости лактозы (боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея) и генотипом.
5. У здоровых девочек микрофлора влагалища в нейтральном периоде полового развития характеризуется общей бактериальной массой микроорганизмов  $10^{4,83\pm 0,70}$ , превалирует количество облигатных анаэробов над факультативными анаэробами в соотношении 28,9:1; *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp. являются лидирующими представителями индигенной микрофлоры. *Lactobacillus* spp. не выявлена у девочек в нейтральном периоде.
6. У девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде не только уменьшается общая бактериальная масса микроорганизмов ( $p=0,005$ ), но снижается многообразие микроорганизмов (индекс Шеннона ( $p=0,001$ ) и индекс Симпсона ( $p=0,004$ )) с изменением соотношения облигатные/факультативные анаэробы до 10,9:1. Из 16 категорий микроорганизмов, определяемых системой Фемофлор-16, установлено, что вероятность

возникновения вульвовагинита снижают наличие *Peptostreptococcus* spp. (ОШ=0,18; 95% ДИ 0,08–0,41,  $p<0,001$ ) и увеличение количества общей бактериальной массы (ОШ=0,56, 95% ДИ: 0,38–0,83,  $p=0,003$ ).

7. Вульвовагинит у девочек в возрасте 3–6 лет характеризуется уменьшением абсолютной концентрации ( $p=0,001$ ) и относительного количества в общем пуле микроорганизмов *Peptostreptococcus* spp. ( $p=0,002$ ); уменьшением абсолютной концентрации ( $p=0,002$ ) и относительного количества в общем пуле микроорганизмов *Megasphaera* spp.+ *Veillonella* spp.+ *Dialister* spp. ( $p=0,002$ ); снижением абсолютного количества *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ( $p=0,006$ ), *Eubacterium* spp. ( $p=0,009$ ); увеличением абсолютной концентрации *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. ( $p=0,042$ ) и *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. ( $p=0,012$ ).

8. При клинических проявлениях вульвовагинита у девочек в виде эритемы наблюдалась тенденция к снижению многообразия микроорганизмов, изменилось соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы до 21,9:1; увеличилось относительное количество *Staphylococcus* spp. в общем пуле микроорганизмов до  $1,36\pm 1,33\%$  ( $0,56\pm 0,41\%$  у здоровых девочек,  $p=0,038$ ), отсутствовала значимая разница микроорганизмов в абсолютных концентрациях.

9. При клинических проявлениях вульвовагинита в виде выделений наблюдалось снижение многообразия микроорганизмов (индекс Шеннона ( $p=0,003$ ) и индекс Симпсона ( $p=0,009$ )), изменяется соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы до 15,5:1, уменьшилось абсолютное количество ( $p=0,039$ ) и относительное содержание семейства *Enterobacteriaceae* в общем пуле микроорганизмов до  $0,11\pm 0,11\%$  (у здоровых девочек -  $4,97\pm 1,43\%$ ,  $p=0,046$ ) и снизилось абсолютное количество ( $p=0,038$ ) и относительное содержание *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.. до  $0,44\pm 0,24\%$  ( $10,75\pm 1,58\%$  - у здоровых девочек,  $p=0,001$ ).

10. Вульвовагинит, клинически проявляющийся выделениями в сочетании с эритемой, характеризуется снижением общей бактериальной массы микроорганизмов до  $4,44\pm 1,01$  Ig ( $p=0,021$ ); снижением многообразия микроорганизмов (индекс Шеннона ( $p<0,001$ ) и индекс Симпсона ( $p=0,002$ )), изменением соотношения облигатные/факультативные микроорганизмы до 5,4:1; уменьшением частоты встречаемости, абсолютного содержания ( $p=0,002$ ) и относительного содержания *Peptostreptococcus* spp. в общем пуле микроорганизмов до  $9,98\pm 2,56\%$  ( $16,74\pm 1,24\%$  - у здоровых девочек,  $p=0,005$ ), уменьшением частота встречаемости, абсолютного содержания *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. ( $p=0,006$ ) и относительного содержания до  $4,50\pm 1,34\%$  ( $9,34\pm 0,92\%$  - у здоровых девочек,  $p=0,005$ ), снижением в абсолютных количествах концентрации *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. до  $4,24\pm 0,98$  Ig ( $p=0,026$ ), *Eubacterium* spp. до  $4,20\pm 0,93$  Ig ( $p=0,019$ ), *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. до  $3,76\pm 0,60$  Ig ( $p=0,032$ ).

11. Установлены корреляционные связи у здоровых девочек между пристеночной микробиотой влагалища и продолжительностью лактации (с количеством *Staphylococcus* spp.:  $r=-0,212$ ,  $p=0,048$ ), соотношением массы тела и роста при рождении (с количеством *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp.:  $r=0,210$ ,  $p=0,038$ ), соотношением массы тела и роста на момент обследования (с концентрацией факультативных анаэробов:  $r=-0,295$ ,

$p=0,003$ ; в частности с концентрацией семейства *Enterobacteriaceae*:  $r=-0,246$ ,  $p=0,014$  и с концентрацией *Streptococcus* spp.:  $r=-0,331$ ,  $p=0,001$ ). Выявлены корреляционные связи у девочек с вульвовагинитом между пристеночной микробиотой влагалища и продолжительностью лактации (с количеством *Staphylococcus* spp.:  $r=-0,259$ ,  $p=0,042$ ), соотношением массы тела и роста при рождении (с концентрацией *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp.:  $r=0,256$ ,  $p=0,032$ ), фактом посещения детского сада (с общей бактериальной массой микроорганизмов:  $r=0,253$ ,  $p=0,035$ ; количеством облигатных анаэробов:  $r=0,244$ ,  $p=0,042$ ; с концентрацией *Streptococcus* spp.:  $r=-0,314$ ,  $p=0,008$ ).

### Рекомендации

1. Для снижения риска развития вульвовагинита у девочки в нейтральном периоде полового развития на этапе беременности и кормления грудью необходимо рекомендовать рациональное питание маме девочки, прикладывание новорожденной девочки к груди в родильном зале, отсутствие допаивания новорожденной девочки водой, грудное вскармливание по требованию, а не по режиму.

2. На этапе раннего детства целесообразно рекомендовать проведение ряда мероприятий, способствующих профилактике развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития: профилактика простудных и аллергических заболеваний, недопущение развития у ребенка избыточной массы тела и ожирения и прием поливитаминных комплексов ребенком.

3. На основании микробиологических исследований рекомендовано относить девочек со сниженным количеством общей бактериальной массы менее  $3,85 \text{ lg}$  и отсутствием *Peptostreptococcus* spp. в группу риска по развитию вульвовагинита.

4. В возрасте 3-6 лет рекомендовано рациональное питание девочек без ограничения использования молока вне зависимости от генотипа гена лактазы *С/Т -13910*.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявленные закономерности формирования пристеночной микрофлоры влагалища в норме и при вульвовагините у девочек нейтрального периода актуализируют дальнейший поиск высокоинформативных предикторов ранней диагностики формирования дисбиотических процессов влагалища, создание компьютерных программ выделения групп риска с учетом гигиенических и микробиологических аспектов. Получение новых данных о корреляционных взаимосвязях между микробиотой пристеночной микрофлоры влагалища и гигиеническими аспектами, открывает перспективы исследований с целью расширения знаний о полученных закономерностях и создания усовершенствованных методик первичной профилактики вульвовагинита на основе гигиенических аспектов.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Безрукова, А. А. Антропометрические данные ребенка, есть ли взаимосвязь с вульвагинитом? / А. А. Безрукова // Аспирантские чтения - 2019. Материалы Всерос. научно-практической конф. с международным участием / под. ред. рек. СамГМУ, проф. РАН А. В. Колсанова, президента СамГМУ акад. РАН Г. П. Котельникова. – Самара : Офорт, 2019. – С. 153–155.

2. **Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, А. А. Безрукова, А. О. Овчинникова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1-2. – С. 47–53.**
3. **Спиридонова, Н. В. Полиморфизм гена лактазы *C/T-13910* и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре / Н. В. Спиридонова, О. В. Сазонова, А. А. Безрукова // Наука и инновации. – 2019. – Т. 4(3). – С. 15–19.**
4. **Безрукова, А. А. Взаимосвязь грудного вскармливания и вероятности развития вульвовагинита у девочек в возрасте от 3 до 6 лет / А. А. Безрукова // XII региональный научно-образовательный форум. Пленум правления Российского общества акушеров–гинекологов «Мать и Дитя» (26-28 июня 2019 года) : сборник тезисов. – Москва, 2019. – С. 55–56.**
5. **Безрукова, А. А. Антропометрические данные детей и взаимосвязь с полиморфизмом гена лактазы // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 72-й научно–практической конф. студентов и молодых учёных (12-13 мая 2020, г. Витебск) / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2020. – С. 355–357.**
6. **Спиридонова, Н. В. Влияние факторов аллергии и приема лекарственных препаратов на вероятность возникновения вульвовагинита у девочек / Н. В. Спиридонова, О. В. Сазонова, А. А. Безрукова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 889–894.**
7. **Спиридонова, Н. В. Грудное вскармливание и развитие вульвовагинита у девочек / Н. В. Спиридонова, О. В. Сазонова, А. А. Безрукова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 26(3). – С. 67–70.**
8. **Спиридонова, Н. В. Взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения у девочек с вульвовагинитом и продолжительностью грудного вскармливания / Н. В. Спиридонова, О. В. Сазонова, А. А. Безрукова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 3(103). – С. 48–53.**
9. **Безрукова, А. А. Оценка состава микробиоты влагалища у здоровых девочек нейтрального периода полового развития / А. А. Безрукова // Аспирантские чтения - 2020. «Молодые ученые: научные исследования инновации». Материалы Всероссийской научно-практической конф. с международным участием, посвящ. 90–летию з.д.н. РФ проф. А. А. Лебедева. – Самара, 2020. – С. 163–166.**
10. **Взаимосвязь грудного вскармливания с образованием матери и величиной семейного дохода / А. А. Безрукова, М. И. Ярмолинская, О. В. Сазонова, Н. В. Спиридонова, М. В. Комарова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 355–361.**
11. **Потребление молока и гастроинтестинальные симптомы у девочек дошкольного возраста с различным генотипом гена лактазы / А. А. Безрукова, М. И. Ярмолинская, О. В. Сазонова, Н. В. Спиридонова, М. В. Комарова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 330–340.**
12. **Сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде полового развития / А. А. Безрукова, М. И. Ярмолинская, О. В. Сазонова, Н. В. Спиридонова // Журнал акушерства и женских болезней. -2021.- Т.70, № 6. - С.12-18**

#### **Объекты интеллектуальной собственности**

13. **Патент № RU 2671561 С2 Российская Федерация, МПК G01N 33/569 (2006.01), G01N 33/58 (2006.01), C12Q 1/68 (2006.01). Способ центильной оценки микроценоза слизистой влагалища у девочек в зависимости от стадии полового созревания с учетом шкалы Таннера : 2016138679 : опубл. 02.11.2018 / Е. В. Уварова, А. Е. Донников, А. В. Казакова, М. В. Комарова, Л. В. Лимарева, А. А. Безрукова. – Бюл. № 13. – 19 с.**