

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи
УДК 618.16-002-055.25-084(043.3)

БЕЗРУКОВА АЛИНА АНДРЕЕВНА

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

3.1.4 – акушерство и гинекология

3.2.1 – гигиена

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
профессор РАН,
доктор медицинских наук, профессор
М.И. Ярмолинская;
доктор медицинских наук, доцент
О.В. Сазонова

Самара, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Современные представления о критериях нормального состояния микроценоза девочек нейтрального периода полового развития.....	15
1.2 Современное состояние проблемы вульвовагинита у девочек препубертатного периода полового развития.....	19
1.3 Лактазная недостаточность, влияние на организм человека.....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Общая характеристика обследуемых, общеклинические и гигиенические методы исследования	41
2.2 Молекулярно-генетические методы исследования	44
2.3 Молекулярно-биологические методы исследования.....	45
2.4 Методы математического анализа результатов исследования	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Факторы риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития.....	52
3.1.1 Социально-экономический статус матерей девочек изучаемых групп.....	52
3.1.2 Особенности течения беременности и родов у матерей девочек, антропометрические данные ребенка при рождении.....	53
3.1.3 Прием лекарственных препаратов во время беременности матерями девочек изучаемых групп.....	55

3.1.4	Особенности грудного вскармливания девочек изучаемых групп.....	56
3.1.5	Антропометрические данные девочек на момент проведения исследования и взаимосвязь антропометрических данных с продолжительностью грудного вскармливания.....	62
3.1.6	Соматическое здоровье девочек и прием ребенком лекарственных препаратов (витамина D, поливитаминовых комплексов, препаратов железа, антибиотиков) и проведение вакцинации в изучаемых группах.....	64
3.1.7	Вклад влияния аллергии на риск возникновения вульвовагинита.....	66
3.1.8	Распространенность аллельных вариантов гена лактазы С/Т13910 как фактор риска возникновения вульвовагинита.....	68
3.2	Молекулярно-биологическая характеристика биоценоза влагалища у девочек с вульвовагинитом и здоровых девочек нейтрального периода полового развития.....	74
3.2.1	Признаки и симптомы вульвовагинита у девочек в нейтральном периоде	74
3.2.2	Характеристика состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек в нейтральном периоде полового развития.....	76
3.2.3	Сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде полового развития.....	77
3.2.4	Сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клинических проявлений вульвовагинита в нейтральном периоде	87

3.3 Прогнозирование воспалительных заболеваний наружных половых путей у девочек нейтрального периода.....	96
3.3.1 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по клинико-anamнестическим данным.....	96
3.3.2 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по ОБМ, виду микроорганизмов.....	100
3.3.3 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по клинико-anamнестическим данным, по виду микроорганизмов.....	107
3.3.4 математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по клинико-anamнестическим данным, включая возраст, видам микроорганизмов и ОБМ.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

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 (О. 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. Jarienė и соавт., 2019; Wu Xiaoming 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. Cemek 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 клинико-anamnestических 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 *C/T-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 поливитаминовые 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-анамнестических 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 $4,83 \pm 0,70 \text{ Lg}$, 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) паспорта специальности.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.2.1. Гигиена (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 печатных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 2 Scopus. Получен 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о критериях нормального состояния микроценоза девочек нейтрального периода полового развития

Нейтральный период в жизни девочек занимает несколько лет. К 2–4 месяцам жизни младенца секреция гонадотропных гормонов возвращается к имеющемуся уровню накануне родов, а содержание эстрогенов становится минимальным. Архетипически низкий эстрогенный фон приводит к тому, что эпителиальные клетки влагалища теряют способность к пролиферации и синтезу гликогена, поэтому тонкий влагалищный эпителий оказывается представлен базальными и парабазальными клетками [76].

Несмотря на четкую гистологическую архитектуру, эпидермис вульвы относительно рыхлый, имеет тонкий роговой слой и нестабильную связь между эпидермисом и дермой вследствие слабости базальной мембраны и сглаженности сосочков дермы, а также относительно низкое содержание влаги. Кроме того, несовершенное кровоснабжение, слабый уровень развития и функционирования потовых желез, неадекватный уровень функционирования сальных желез и относительно высокий уровень испарения влаги через истончённый роговой слой кожи делают кожу детей раннего возраста особо чувствительной к воздействию различных раздражающих веществ. [45].

До настоящего времени вопрос о критериях нормального состояния микроценоза девочек является предметом изучения поскольку результаты исследований расходятся [19, 20, 22, 23, 31, 37, 39]. Отсутствует однозначное мнение по физиологическому уровню общей микробной обсемененности. Так, в исследовании Е.В. Уваровой и соавт. (2008) общая микробная обсемененность у здоровых девочек составила 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. [48].

В исследовании И.В. Садолиной (2000) общее микробное число колебалось от 10^2 КОЕ/мл до 10^5 КОЕ /мл [36, 213].

Расходится мнение по видам выявляемых микроорганизмов, участвующим в формировании колонизационной резистентности влагалища. [3, 34, 58, 72, 213]. Так, в работе Т. Yamamoto (2009) показано, что при слабощелочном рН среды влагалища девочки доминируют строго анаэробные бактерии. [213], что подтверждает и исследование S. Srinivasan и соавт. (2016). Авторами было обнаружено, что на уровне рода во влагалищной флоре у здоровых девочек преобладали преимущественно *Prevotella*, *Ezakiella*, *Peptoniphilus* и *Fusobacterium* [152]. Новое исследование Wu Xiaming и соавт. (2021) также подтвердило, что в здоровом вагинальном тракте у препубертатных девочек преобладали виды *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Peptoniphilus*. [72].

Однако, по данным А.С. Анкирской (2000), в формировании колонизационной резистентности влагалища у детей периода детства лидирующую роль берут на себя бифидобактерии. [3]. Для жизнедеятельности этих микроорганизмов оптимален рН 6,0–7,0, ниже рН 4,5 и выше рН 8,5 рост прекращается. Бифидобактерии активно синтезируют витамины группы В, аскорбиновую кислоту, витамин К, образуя из неорганических соединений азота некоторые незаменимые аминокислоты (например, аланин, валин, аспарагин) [2].

Не только бифидобактерии, но и факультативные анаэробы-кокки (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus*, *Enterococcus spp.*), коринобактерии, псевдомонады, реже протеи и бифидобактерии создают колонизационную резистентность половых путей девочек периода детства, по мнению U. Forsum (2005). Он предлагает рассматривать *Gardnerella vaginalis* в качестве одного из нормальных обитателей влагалища и считает частью индигенной микрофлоры у здоровых девочек (с частотой от 47 до 68 %) в возрасте от 2 месяцев до 15 лет при отсутствии каких-либо клинических проявлений [87].

На взгляд З.К. Батыровой и соавт. (2018), у здоровых девочек микроценоз слизистой влагалища в возрасте от 1 года до 8 лет характеризуется количественным балансом геномов *Lactobacillus spp.* и *Gardnerella vaginalis*, выраженным их соотношением, равным $Lg0.3$ или $-0,5$ [3]. Напротив, по данным исследования А.К. Мухре, проведенного в 2002 году, у девочек периода детства *Gardnerella vaginalis* не характерна для резидентной микрофлоры влагалища. Также автор указал на редкую возможность ее обнаружения в составе кишечной микробиоты [58].

Однако существуют и более давние исследования, где для определения значимости выделения *Gardnerella vaginalis* из влагалища у детей препубертатного возраста было обследовано 256 детей. 1-я группа состояла из 137 детей, ставших жертвами сексуального насилия; 2-я группа – из 48 детей с жалобами на мочеполовую систему и без жалоб на сексуальное насилие в анамнезе; 3-я группа – из 71 ребенка без жалоб на мочеполовую систему и без жалоб на сексуальное насилие в анамнезе. *Gardnerella vaginalis* была выделена у 20 пациентов (14,6 %) 1-й группы и у пяти (4,2 %) из 119 контрольных пациентов 2-й и 3-й групп. В 1-й группе *G. vaginalis* чаще выделялась у детей с множественными эпизодами сексуального насилия в анамнезе, чем у детей с одним эпизодом. *Gardnerella vaginalis* не была связана с какими-либо другими историческими, физическими или лабораторными данными, включая вагинальную эритему или вагинальные выделения [65].

Вероятно, возможным объяснением столь разных данных может быть работа А. Swidsinski и соавт. (2010) [90], в которой с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) обследовали частоту и распространение *Gardnerella vaginalis* у 374 пациентов и обнаружили, что она существует в двух разных формах: сплоченной и дисперсной. В сплоченной форме гарднереллы прикреплялись к эпителиальным клеткам группами с высокой концентрацией бактерий. В дисперсной форме одиночные гарднереллы смешивались с другими группами бактерий. В ежедневных продольных исследованиях в течение 4 недель не наблюдалось перехода

между сплоченной и дисперсной формами *Gardnerella* и наоборот, и авторы пришли к выводу, что сплоченная биопленка *Gardnerella* – это отдельный, четко определяемый объект, который включает оба пола и передается половым путем, а дисперсная форма *Gardnerella* – это иной вид микроорганизмов, присущий здоровым детям, здоровым женщинам и мужчинам и не имеет связи с сексуальными контактами.

Е.В. Уварова и соавт. (2008) показали, что во влагалище здоровой девочки до периода полового созревания сосуществуют ассоциациями 4–5 видов микроорганизмов. В составе микроорганизмов доминируют бифидобактерии (84,2 %), при низком содержании других строгих анаэробов (26,3 % бактероидов и пептострептококков). Среди факультативных анаэробов преобладают коагулазоотрицательные стафилококки (78,9 %), стрептококки (78,9 %) и коринебактерии (63,2 %), содержание энтерококков, кишечной палочки и гарднерелл не превышает 10,5 %, микоплазм – 5,3 % [48].

По данным И.В. Садолиной (2000), изучившей микроценоз влагалища у здоровых девочек 5–8 лет, наиболее часто в качестве представителей аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры встречались эпидермальный и сапрофитный стафилококки, реже – кишечная палочка и энтеробактерии, в единичных случаях – бифидо- и лактобактерии. В состав индигенной микрофлоры влагалища у 70 % здоровых девочек входили бактерии с гемолитическими свойствами [36].

А.В. Рутинская и соавт. (2014) во влагалищной микробиоте девочек препубертатного возраста среди факультативных анаэробов обнаружили преобладание коагулазоотрицательных стафилококков (78,9 %), стрептококков (78,9 %) и коринебактерий (63,2 %). Авторы отмечают низкое содержание строгих анаэробов (26,3 % бактероидов и пептострептококков), других факультативных анаэробов (по 10,5 % энтерококков и кишечной палочки), гарднерелл (10,5 %) и микоплазм (5,3 %) [34].

По исследованию А.В. Казаковой (2018), нормофлора влагалища у девочек до 7 лет характеризуется сообществом облигатных анаэробов, нехарактерны *Lactobacillus spp.*, которые встречаются лишь у 12,2 % [14].

Основные проблемы в диагностике нормальной микрофлоры заключаются в том, что некоторые микроорганизмы не могут быть выделены культурой, и необходимо использовать культурально-независимые технологии. И безусловно, необходимо вспомнить работы по изучению вагинального микробиома женщин репродуктивного возраста с современными культурально-независимыми технологиями, в которых было доказано, что вагинальный микробиом представляет собой сложную и динамичную экосистему, содержащую более 200 видов бактерий [103] и что микробиота влагалища у женщин с бессимптомным репродуктивным возрастом может быть разделена на пять основных групп бактериальных сообществ с различным разнообразием и видовым составом [73]. Возможно, среди девочек препубертатного возраста существуют те же особенности, поэтому исследования в данном направлении необходимо продолжить.

Таким образом, до настоящего времени существует мало исследований вагинальной микрофлоры у девочек препубертатного возраста [89], а вопрос о критериях нормального состояния микроценоза влагалища девочек является предметом изучения.

1.2 Современное состояние проблемы вульвовагинита у девочек препубертатного периода полового развития

Вульвовагинит является распространенной гинекологической проблемой у девочек препубертатного возраста и часто вызывает беспокойство у ребенка и его родителей [42, 66]. Девочки препубертатного возраста подвержены повышенному риску воспаления вульвы и вагины из-за анатомических, физиологических и поведенческих факторов [140, 175, 205].

С одной стороны, это анатомическая близость прямой кишки, отсутствие губных жировых подушечек и лобковых волос, слабо выраженные малые половые губы, которые имеют тенденцию раскрываться, когда ребенок приседает, обнажая наиболее чувствительные ткани внутри перепончатого кольца, в сочетании к склонности детей к плохой местной гигиене и исследованию своего тела [82], с другой – распространение респираторных бактерий из рук в промежность и местные раздражители, такие как загрязнение мочой и фекальным материалом [86, 186].

Кроме того, механизмы местного иммунитета (секреторные иммуноглобулины, лизоцим, система комплемента, фагоцитоз) недостаточно сформированы, неустойчивы, и любое снижение иммунологической реактивности организма может привести к нарушению равновесия хрупкой вагинальной микрофлоры [36].

В рамках исследований установлено, что девочки в возрасте от 4 до 6 лет были подвержены самому высокому риску детского вульвовагинита, при этом имелось сезонное распределение с очевидными пиками летом и зимой [74]. Также сезонные особенности, однако в виде пиковой частоты инфекции зимой и весной, установлены в исследовании N.P. Mogielnicki и соавт. (2000) [149], но в другом исследовании не было продемонстрировано каких-либо отчетливых сезонных особенностей в случаях вульвовагинита [182].

Много исследований посвящено причинным факторам возникновения вульвовагинита. Так, склонность к нарушению местной гигиены у девочек препубертатного возраста как основную причину предрасположенности к неспецифическому детскому вульвовагиниту выдвигает ряд исследователей. [33, 86, 160, 206]. Кроме того, использование пенной ванны и история болезни инфекции верхних дыхательных путей были зарегистрированы как факторы риска детского вульвовагинита в ранних исследованиях [206], что подтверждено в работе J. Cuadros и соавт. (2004) [186].

В исследовании, проведенном в Корее в 2016 году, авторы также установили, что недавняя инфекция верхних дыхательных путей в анамнезе,

плавание и использование пенных ванн были зарегистрированы у 37,5, 15,8 и 10,0 % пациентов соответственно. Однако недавняя инфекция верхних дыхательных путей достоверно не коррелировала с обнаружением респираторных патогенов в образцах гениталий ($P > 0,05$) [74].

Диагноз вульвовагинита у девочек препубертатного возраста обычно ставится на основании клинического анамнеза и осмотра наружных половых органов. [66, 140]. Нарушения, связанные с вагинальной флорой, обычно вызывают инфекционные клинические синдромы с раздражающими симптомами, такими как выделения из влагалища, эритема наружных половых органов, болезненность, зуд, раздражение, дизурия, боль и кровотечение [66, 74, 75, 76, 159, 175, 207]. Микроскопическая оценка и культивирование вульвовагинального секрета считаются дополнительными инструментами в рутинной клинической практике [175, 205].

Хотя клинические симптомы и признаки, связанные с вульвовагинитом у девочек препубертатного возраста, относительно легко поддаются измерению, трудно добиться последовательного выявления причины вульвовагинита [100]. Однако большинство исследований единообразно считают, что вульвовагинит, скорее всего, вызван нарушением равновесия микробиоты влагалища [137].

Проведен ряд исследований по определению вагинальной флоры здоровых препубертатных девочек и дисбиоза вагинальной флоры у девочек с вульвовагинитом традиционными методами бактериальной культуры. Однако, учитывая, что состав вагинальной флоры у препубертатных девочек определен недостаточно, на основании микробиологических данных в большинстве случаев вульвовагинит является неспецифическим, поскольку смешанные культуры роста наблюдаются чаще, чем изолированный возбудитель из большинства полученных вагинальных мазков [82, 175].

Диагностика детского вульвовагинита осложняется неопределённостью в классификации нормальной микрофлоры и потенциальных патогенов. Нормальная микрофлора влагалища у девочек препубертатного возраста

установлена недостаточно хорошо, но в нескольких исследованиях сообщалось о преобладании определенной микрофлоры в нижних отделах половых путей здоровых детей [86, 143, 204, 208].

Примечательно, что из-за того, что существует мало исследований нормальной микрофлоры влагалища у здоровых девочек препубертатного возраста, трудно определить, может ли изолированный тип бактерий быть возбудителем вульвовагинита [82]. При этом у 25–75 % девочек препубертатного возраста с симптомом вульвагинита генитальные микробиологические исследования указывают на наличие нормальной микрофлоры влагалища или непатогенных бактерий [74, 86, 140, 159, 175, 214], а в исследовании Н. Kim и соавт. (2016) нормальная флора или непатогенные организмы были выделены у 83,3 % ($n = 100$) пациентов, совместимые со случаями неспецифического вульвовагинита [74].

Однако о наличии специфических патогенов сообщается в исследованиях R.A. Cox и соавт. (1997) [77], H.C. Kim и соавт. (1999) [114], T. Stricker и соавт. (2003) [182], A.E. Yilmaz и соавт. (2012) [76] и других. Частота и сущность специфических микроорганизмов, ассоциированных с детским вульвовагинитом, изучаются с 1950-х годов. Ранние исследования сообщали о различных показателях, варьирующихся от 10 до 50 %, а также о различных сущностях специфических патогенов [134]. Интересно, что в более ранних исследованиях сообщалось об относительно высоких показателях гонореи [86, 134, 174, 206] или заражении острицами (что может отражать социально-экономические условия того времени) [160].

Между тем исследования, проведенные за последние 20 лет, выявили более стабильные показатели, варьирующиеся от 20 до 40 % случаев заболевания специфическими патогенами, главным образом респираторными бактериями, такими как *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus* [76, 182].

Причинно-следственная связь между золотистым стафилококком и вульвовагинитом остается спорной [82, 140, 181]. В большинстве случаев

золотистый стафилококк выявлялся в смешанной культуре и не считался основным возбудителем [75]. Данные других исследований показали, что золотистый стафилококк был исключен лишь у 2,5–7 % пациентов [82, 202, 214].

Высокая распространенность дифтероидов, эпидермальных стафилококков и кишечных бактерий в культурах симптоматических девочек с вульвовагинитом была отмечена у A. Jaquery и соавт. (2019) [208]. В другом исследовании N. Sikanić-Dugić и соавт. (2009) сообщалось, что среди девочек 115 препубертатных девочек с вульвовагинитом возбудители были выделены из вагинальных культур в 38 (33 %) случаях, из которых 21 указывал на β -гемолитическую группу А Стрептококка, 5 указывали на *Haemophilus influenzae*, 3 случая – на *Escherichia coli*, 2 случая – на *Enterococcus spp.* и по одному каждому обозначенному – *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* и *Streptococcus pneumoniae* [141].

В корейском исследовании 2016 года специфические патогены были обнаружены у 16,7 % (n = 20) испытуемых, а респираторные патогены составили 80 % случаев специфического вульвовагинита. Частота обнаружения *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, и *Haemophilus influenzae* составила 60, 15 и 5 % соответственно [74]. Уровень специфической инфекции в этом исследовании аналогичен тому, который определен в предыдущем корейском исследовании, опубликованном в 1999 году [114], но относительно низкий по сравнению с другими исследованиями [77, 182].

Об этой разнице во времени сообщалось и в других источниках. В исследовании 1992 года было сказано, что *Haemophilus influenzae* были обнаружены как наиболее частые специфические бактерии у 200 девочек с генитальными выделениями [160].

Однако с 2000 года *Streptococcus pyogenes* стал наиболее часто идентифицируемым специфическим патогеном в большинстве исследований, посвященных детскому вульвовагиниту [76, 138, 142, 181, 182, 186] и иногда наблюдается в сопровождении или после симптоматического фарингита [181, 186], при этом частота выявления *Streptococcus pyogenes* различна. Так,

в исследовании M. Joishy и соавт. (2005) [82] он был выделен в 47 % случаев, в исследовании G. Randelovic и соавт. (2012) [140] – в 8 % и в исследовании K. Jarienè (2019) [75] – у 17,3 % девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом. Течение вульвовагинита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, как правило, острое, с серозно-гнойными или кровянистыми выделениями, эритемой, в том числе в области промежности, жжением кожи и дизурией. Аномальные гнойные, густые выделения и эритема промежности были обнаружены у всех девочек с вульвовагинитом, ассоциированным с чистой культурой *Streptococcus pyogenes* [205].

Многие исследования подтвердили гипотезу о передаче инфекции верхних дыхательных путей в область промежности путем аутоинокуляции или желудочно-кишечного распространения. [149, 180, 181, 182]. Частота совпадения результатов инфекции верхних дыхательных путей с результатами посева промежности варьирует и достигает 92 % [149]. Наблюдаемая вариабельность, вероятно, связана с интервалом между экспрессией инфекции верхних дыхательных путей и временем постановки диагноза, поскольку респираторные патогены могут со временем элиминироваться из верхних дыхательных путей [74].

В одном из последних исследований Wu Xiaoming и соавт. (2021) в микробиоте, ассоциированной с вульвовагинитом, преобладали *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus*, and *Granulicatella* с меньшим разнообразием, чем у здоровых девочек. Группа девочек с вульвовагинитом имела большее обилие *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria* и меньшее обилие *Bacteroidetes*. На уровне рода в выборках из группы девочек с вульвовагинитом по сравнению с группой здоровых девочек, некоторые из 30 лидирующих бактерий (*Granulicatella*, *Streptococcus*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Atopobium*) обогатились ($P < 0.05$), в то время как другие (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Ezakiella*, *Peptoniphilus*, *Campylobacter*) были истощены [72].

В другом исследовании из 120 испытуемых специфические патогены при вульвовагините были выявлены в образцах гениталий только в 20 случаях (16,7 %). *Streptococcus pyogenes* был основной причиной специфического вульвовагинита. *Haemophilus influenzae* был выделен у одного пациента. Ни в одном случае не было представлено кишечных патогенов, таких как *Shigella* и *Yersinia* [74].

Однако в исследовании G. Randelović и соавт. (2012) у девочек с симптомами заболевания *Streptococcus pyogenes* был выделен только у 4,2 % девочек, *Staphylococcus aureus* – у 5,8 %, *Haemophilus influenzae* – у 0,4 %, чаще всего выявляли *Proteus mirabilis* (14,4 %), *Enterococcus faecalis* (12,2 %) и *Escherichia coli* (7,0 %) [140].

В ряде исследований установлено, что у девочек с вульвовагинитом присутствует не только относительное обилие стрептококков, но и гемофильных бактерий [75, 108]. Сообщалось, что гемофильный грипп является вторым наиболее часто выделяемым патогеном, вызывающим вульвовагинит среди девочек препубертатного возраста [207].

Однако в исследовании, проведенном в Литве в 2014 году, напротив, выявлена низкая частота гемофильного гриппа, что авторы объясняют вакцинацией против гемофильного гриппа типа В, которая доступна в Литве с 2004 года, и обеспечивает защиту не только от инфекций дыхательных путей, но также от вульвовагинита [142, 202]. Вполне возможно, что вакцинация против *Haemophilus influenzae*, широко принятая с 1980-х годов, снизила заболеваемость вульвовагинитом, вызванным этим микроорганизмом, и по мнению T. Stricker и соавт. (2003) [182].

Роль фекальных бактерий в патогенезе вульвовагинита у девочек препубертатного возраста до сих пор остается неясной. В ряде исследований сообщалось, что фекальная флора является значимой причиной этого состояния, что может быть объяснено плохой гигиеной, анатомической близостью вульвы к анусу и способностью фекальной флоры выживать в различных рН-средах.

По мнению N. Šikanić-Dugić и соавт. (2009) и A.E. Yilmaz и соавт. (2012), *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* обычно являются наиболее распространенными условно-патогенными микроорганизмами у девочек с аномальными выделениями [76, 141].

Бактерии фекального происхождения также выделены у одной трети девочек с симптомами вульвовагинита (почти во всех случаях были выделены чистые культуры) в работе G. Randelović и соавт. (2012), чаще всего *Proteus mirabilis* (14,4 %), *Enterococcus faecalis* (12,2 %) и *Escherichia coli* (7,0 %). Обнаружение фекальной флоры было более частым по сравнению с контролем, достигая статистической значимости ($p < 0.001$) у девочек в возрасте до 6 лет [140].

Несмотря на высокую частоту неспецифической инфекции, частота *Escherichia coli* была относительно низкой (25 %, $n = 30$) в исследовании H. Kim и соавт. (2016) при вульвовагините [74], что было аналогично тому, что сообщалось в другом более раннем исследовании G.J. Gerstner и соавт. (1982) [204]. Напротив, превалирующая фекальная флора была выявлена не только в более раннем исследовании 1999 года [208], но и в исследовании 2019 года K. Jariene и соавт. (2019) у 61,5 % девочек с вульвовагинитом обнаружена фекальная микрофлора [75].

В работе Ž. Vumbulienė и соавт. (2014) подчеркивается, что положительные микробиологические результаты были обнаружены у 100 % девочек с симптомами заболевания и у 60 % здоровых девочек, а фекальные бактерии были выделены не только у 53 % девочек с вульвовагинитом, но и у 25 % здоровых девочек. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, коагулаза-отрицательная Стафилококк, α -гемолитический Стрептококк и β -гемолитическую группу А Стрептококка приходилось 66 % всех выделенных микробов [142].

Частое присутствие фекальной флоры в культурах здоровых препубертатных девочек согласуется и с другими исследованиями [205, 207]. С учетом того, что кишечная микробиота у младенца выглядит

неструктурированной и к 3 годам начинает напоминать взрослую, имея в своем составе в основном бактероиды, фирмикуты, актинобактерии и протеобактерии [167], представляет большой интерес работа Wu Xiaming и соавт. (2021), изучавших одновременно состояние микробиоты влагалища и фекальной микробиоты девочек препубертатного возраста. Авторами установлено, что микробиота влагалища, ассоциированная с вульвовагинитом, резко отличалась от нормальной микробиоты, кроме того, бактерии фекального происхождения не могут быть патогеном, ответственным за вульвовагинит у девочек препубертатного возраста [72].

Поскольку многие клиницисты все еще верят в грибковое происхождение вульвовагинита у девочек препубертатного возраста, остается в практике чрезмерное использование противогрибковых средств, повышающих риск резистентности [138]. При этом *Candida albicans* – редкая находка в гениталиях девочек препубертатного возраста [82, 140, 159]. *Candida albicans* был обнаружен только один раз в основной группе и дважды среди контрольных участников с низкой интенсивностью роста в исследовании K. Jarieniè и соавт. (2019) [75] и у лишь 2,4 % девочек с симптомами вульвовагинита в исследовании G. Randelović и соавт. (2012) [140].

Таким образом, так как большинство условно-патогенных микроорганизмов можно считать частью нормальной микрофлоры влагалища у девочек препубертатного возраста, вагинальные бактериальные культуры у пациентов с вульвовагинитом следует осторожно оценивать при определении причины воспаления и рассмотрении вопроса о специфическом антибактериальном лечении. [75, 89, 175, 205].

Точно так же трудно связать клинические особенности вульвовагинита с конкретными патогенами, которые могли вызывать это заболевание, но проявление болезни было более острым, по данным исследователей, когда были обнаружены отдельные или доминирующие бактерии [142, 214].

Специфическое лечение вульвовагинита показано при обнаружении изолированной высокоразвитой бактерии в чистой культуре [66, 205]. Что

касается образцов смешанных культур, то некоторые авторы сообщают, что доминирующие и быстрорастущие микроорганизмы также следует рассматривать как потенциальные возбудители воспаления, которые как таковые оправдывают лечение [82], но, поскольку изолированные или доминирующие бактерии также в избытке присутствуют у здоровых девочек, тяжесть симптомов должна определять стратегию лечения [75].

Таким образом, на данном этапе проведенных исследований основные проблемы в диагностике и лечении вульвовагинита заключаются в том, что некоторые патогены не могут быть выделены культурой и трудно определить, являются ли бактерии, выявленные в вагинальных выделениях пациенток, фактической причиной симптомов или являются частью нормальной флоры.

1.3 Лактазная недостаточность, влияние на организм человека

Лактоза является уникальным компонентом грудного молока, многих детских смесей и молочных продуктов, а также широко используется в фармацевтической продукции [54]. Известно, что она способствует всасыванию в кишечнике кальция, минеральных веществ, размножению кисломолочных бактерий. Для младенцев и детей раннего возраста лактоза – наиболее предпочтительный углевод. Так, было доказано, что она служит источником медленного высвобождения энергии, способствует синтезу сложных гликозилированных макромолекул путем обеспечения их глюкозой и галактозой, не вызывает побочных эффектов, имеет низкий кариогенный эффект и способствует формированию сахаролитической кишечной микробиоты [132].

В желудочно-кишечном тракте лактоза расщепляется до глюкозы и галактозы под воздействием фермента лактазы. Этот фермент вырабатывается в тонком кишечнике и появляется уже в 12–14 недель внутриутробного развития, достигая максимума активности на сроке 39–40 недель

беременности. Дети с момента рождения, включая недоношенных, характеризуются высокой активностью лактазы и способны хорошо усваивать материнское молоко. После отлучения детей от грудного вскармливания с возраста 3–8 лет активность лактазы постепенно снижается и остается на низком уровне у большинства (68 % случаев) взрослых людей [55]. На фоне сниженной активности данного фермента метаболизм лактозы может быть нарушен, что и ведет к проявлению гастроинтестинальных симптомов непереносимости при потреблении молока.

LCT-ген, кодирующий лактозу (расположен на 2 хромосоме 2q21-22). Участок ДНК в интроне 13 гена *MCM6*, располагающегося рядом с геном *LCT*, где цитозин (С) заменяется на тимин (Т) в позиции -13910, обозначается как генетический маркер *C(-13910)T*. В результате такого замещения происходит изменение активности транскрипции гена *LCT*. Генетический маркер *C(-13910)T* связан с изменением активности фермента лактазы и исследуется для выявления генетической предрасположенности к лактозной непереносимости (лактазной недостаточности).

Ген *MCM6* находится в непосредственной близости к гену *LCT* и регулирует его экспрессию, являясь энхансером (регуляторный участок ДНК, усиливающий транскрипцию (процесс синтеза РНК на матрице ДНК) гена). Ген *LCT* кодирует белок лактазу – фермент, имеющий лактазную и флоризингидролазную активности. По данным Р. Gerbault (2013) [98], выделяют 3 варианта генотипа, связанных с активностью лактазы:

- *C/C* – генотип, связанный с непереносимостью лактозы у взрослых (не способны усваивать лактозу);
- *C/T* – генотип, связанный с переменным уровнем активности лактазы (риск развития вторичной лактазной недостаточности);
- *T/T* – генотип, связанный с хорошей переносимостью лактозы у взрослых (легко усваивают молочные продукты).

При этом ряд авторов считает, что генотип *T/T* является мутантным вариантом, ответственным за сохранение у взрослых повышенной лактазной активности [105].

Способность расщеплять лактозу передается по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Снижение лактазной активности – по аутосомно-рецессивному типу [52]. Для этого маркера не существует понятия «норма» и «патология», так как исследуется полиморфизм гена [156].

Лактаза вырабатывается в тонком кишечнике. Появляется в 12–14 недель внутриутробного развития, достигается максима в 39–40 недель [35]. «Гиполактазия» – непереносимость лактозы – термин для описания патологических состояний, вызванных снижением фермента лактазы. Мальабсорбция лактозы – непереносимость лактозы – обусловлена дисбалансом между количеством поглощенной лактозы и способностью лактозы гидролизовать дисахарид (дефект всасывания в кишечнике). Дефицит первичной лактазы (гипогалактаза взрослого типа) – относительное или абсолютное отсутствие лактазы (причина мальабсорбции). Дефицит вторичной лактазы – дефицит, возникающий вследствие химиотерапии, энтеритов.

Дефицит врожденной лактазы встречается крайне редко, и с XX века нет младенцев с таким заболеванием. Чаще наблюдается относительный дефицит лактазы у недоношенных детей, рожденных раньше 34 недель беременности.

Активность кишечной лактазы снижается в детстве у большинства людей, что приводит к гиполактазии взрослого типа, ограничивающей использование свежего молока из-за непереносимости лактозы. Возраст начала снижения активности лактазы у детей с генотипом *C/C* отличается в разных исследованиях. Так, по мнению R.A. Kuchay и соавт., возраст начала снижения активности лактазы – 3–5 лет, авторы считают, что гиполактазия взрослого типа очевидна у всех лиц старше 8 лет [117].

На взгляд E. Schirru (2007), гипогалактазия взрослого типа становится фенотипически очевидной у всех лиц старше 9 лет. Следует считать это минимальным возрастом, при котором должен применяться генетический тест на непереносимость лактозы [81].

Безусловный интерес представляет и распространенность приобретенного дефицита первичной лактазы. Процент встречаемости варьируется в зависимости от этнической принадлежности и использования в регионе молочных продуктов. При этом важность применения рационального питания у детей подтверждена большим количеством работ [1, 8, 15, 24, 25, 38, 43, 50, 51]. Рядом исследований были выделены группы народностей, среди которых преобладает дефицит лактазы. К ним относятся выходцы из Средиземноморья и Ближнего Востока (арабы, ашкеназские евреи, киприоты греки, южные итальянцы) [55, 81, 94, 119, 128, 191], а также выходцы из Азии (тайцы, индонезийцы, китайцы, корейцы) и Африки (южные нигерийцы, хауса, банту) [131].

Высока встречаемость приобретенного дефицита первичной лактазы в Северной и Южной Америке (чернокожие американцы, латиноамериканцы) [62, 64, 106, 165, 173, 189, 210] и крайне высока у эскимосов, канадских и американских индейцев и индейцев хама [64, 179]. Однако у некоторых людей, особенно в популяции с историческим преобладанием в рационе молочной продукции, может наблюдаться лактазная персистенция, когда высокая активность лактазы сохраняется и во взрослом возрасте. Так, было показано, что у людей с европейской родословной лактазная персистенция связана с определенной генной мутацией (-13910 * T) [98]. И к ним в первую очередь относятся северные европейцы [118, 127, 163, 191], часть Африканского континента: Хима, Тусси, Кочевник Фулани [91, 122, 138, 170, 186] и Индии: выходцы из Пенджаба и Нью-Дели [109].

Хотя первичный дефицит лактазы может проявляться с относительно острым началом непереносимости молока, его начало обычно является незаметным и прогрессирующим на протяжении многих лет. Большинство

пациентов с дефицитом лактазы испытывают появление симптомов в позднем подростковом возрасте и в зрелом возрасте [139]. И с учетом самовосприятия молочных продуктов до 45 % лиц с генотипом *C/C* ограничивают их употребление [171]. Т.Н. Bayless утверждает, что среди стран с высокой распространенностью лактазы самое низкое потребление молока – в США [67].

Изучение полиморфизма генов у студентов-медиков российского происхождения от 17 до 26 лет не показало влияния генотипа на потребление молочных продуктов, что можно объяснить низким потреблением молочных продуктов среди всего исследуемого населения [164]. 25 граммов лактозы в любой момент времени обычно могут потребляться человеком с лактазной недостаточностью, но его привычки питания, микробиотические характеристики, возраст и другие факторы могут изменить переносимость [88].

Когда взрослым, страдающим дефицитом лактазы, было дано 2 стакана молока в день, гидролизованного лактозой, в двойном слепом исследовании, статистические различия в симптомах непереносимости лактозы не были обнаружены. Взрослые с непереносимостью лактозы допускали нормальным выпить 1 стакан молока, таким образом, симптомы могут меняться в зависимости от вида молочного продукта [198]. Пациенты с непереносимостью лактазы без синдрома раздраженного кишечника могут потреблять стакан молока с едой без каких-либо симптомов впоследствии. Все учебно-коммерческие усилия направлены на стимулирование потребления переносимого количества молока с едой, использование продуктов с низкой концентрацией лактозы (твердые сыры, йогурт, кисломолочные продукты) [67].

Изучению взаимосвязи генотипа лактазы и различных видов заболеваемости и смертности посвящен ряд исследований.

Так, ученые из Швеции, обследовав 103 256 взрослых (женщины 51 %), выявили, что потребление неферментированного молока и масла связано с более высокой смертностью от всех причин, а потребление

ферментированного молока и сыра связано с более низкой смертностью от всех причин [153]. Однако изучение 82 964 человек, умерших в Дании и генотипированных по мутации *C(-13910)T* не показало взаимосвязи между генотипом лактазы и смертностью от всех причин [125, 126].

Влиянию молочных продуктов на риск развития рака посвящен ряд исследований. Европейское проспективное интервенционное исследование по изучению взаимосвязи рака и питания изучало опросник по потреблению молока и взаимосвязь с полиморфизмом лактазы у 630 мужчин с раком предстательной железы и 873 участников контроля. Установлено, что носители полиморфизма *T/T* потребляли молока почти в 2 раза больше – 82,3 грамма в день в сравнении с полиморфизмом *C/C* – 44,4 грамма молока в день, при *C/T* – 69,8 грамма молока в день. Мужчин с полиморфизмом *T/T* было 7 % в Греции и 79 % в Дании. При этом полиморфизм лактазы не оказывает большого влияния на риск возникновения рака предстательной железы [96].

Исследование, проведенное в Швеции и Финляндии, также было нацелено на полиморфизм генов и особенности питания с прицельным изучением анализа потребления молока. Генотипировали 1229 финских и 2924 шведских пациентов с раком предстательной железы и 473 финских и 1842 шведских пациентов группы контроля. Было обнаружено, что потребление обезжиренного молока связано с повышенным риском рака предстательной железы [123].

Взаимосвязи потребления молока и рака почек изучались N. Timpson (2010). Потребление молока во время взрослой жизни было связано с повышенным риском рака почек [отношение шансов (OR), 1,35; 95 % доверительный интервал (95 % ДИ), 1,03-1,76; $P = 0,03$]. Среди контролей потребление молока было связано с генотипом устойчивости лактазы при *rs4988235* (OR, 2,39, 95 % ДИ, 1,81–3,15, $P = 6,9 \times 10^{-10}$); однако тот же генотип не был связан с раком почек (OR, 1,01, 95 % ДИ, 0,83-1,22, $P = 0,9$) [70].

Карцинома яичника является четвертой по распространенности причиной смерти от рака у женщин. Причина и патогенез этого заболевания остаются неясными. Предполагается, что галактоза токсична для клеток эпителия яичников, и потребление молочных продуктов и стойкость лактазы, по мнению ряда авторов, считается фактором риска развития карциномы яичников. Авторы гипотезы, чтобы выяснить, связано ли сохранение лактазы с риском развития карциномы яичников, определили генотип *C/T-13910* в когорте из 782 женщин с карциномой яичников. Авторы не подтвердили гипотезу о том, что стойкость лактазы увеличивает риск развития карциномы яичников. Напротив, стойкость лактазы может снизить риск развития карциномы яичников, по крайней мере у финского населения [121].

Разные данные исследований получены при изучении взаимосвязи генотипа лактазы и риском возникновения и прогрессией рака кишечника. В Венгрии было проведено исследование у 278 пациентов с колоректальным раком и 260 здоровых. Обнаружено, что у пациентов с колоректальным раком более высокая частота генотипа *C/C*. Полиморфизм *C(-13910)T* может влиять на прогрессию или/и частоту колоректального рака [84].

Изучение 2766 человек выявило, что полиморфизм *C/C* значительно ассоциируется с риском колоректального рака у британцев и испанцев. Среди финнов [188] и турков взаимосвязь не обнаружена [63]. Также не выявлена взаимосвязь между генотипом *C/C* и риском развития колоректального рака учеными из Италии. Они изучили 793 субъекта (306 с колоректальным раком, 176 с полипами и 311 контроля). 60 % из 793 пациентов – генотип *C/C*. Мальабсорбция лактозы, связанная с генотипом *C/C*, не ассоциируется с повышенным риском развития колоректального рака. Полиморфизм *13910 C > T* не связан с риском развития колоректального рака или полипов, [136] что подтверждает предшествующее исследование А. Pieroli (2007) [97].

Влиянию потребления молочных продуктов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний посвящен ряд исследований. Рандомизированное исследование по взаимосвязи диеты и риска гипертензии проведено у

17 1231 участника исследования. Пациенты анкетировались по полиморфизму генов лактазы и опроснику питания. Установлено, что потребление молочных продуктов не оказывает существенного влияния на изменение систолического артериального давления [80]. Датское исследование 98 529 взрослых установило, что потребление молока не связано с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда и с генотипом *C/T-13910* [125, 146].

Противоречивые данные получены по риску развития атеросклероза у пациентов с гиполактазией. Так, изучение 2109 взрослых (24–39 лет 45 % мужчины) установило, что потребление молока у *C/C*-генотипа было самым низким, а потребление алкоголя – самым высоким. При этом гиполактазия взрослого типа не подтверждает взаимосвязи в патогенезе раннего атеросклероза [116]. А исследование ARIC, которое продолжалось 20 лет у 13 751 человек, оценивало анкеты по питанию. Доказано, что потребление более 1 стакана молока в день снижает риск атеросклероза за 20-летний период [145].

Отсутствие взаимосвязи потребления молока и развития диабета обнаружено в 2 исследованиях. Исследование в Дании 97 811 пациентов не установило риска диабета при высоком потреблении молока [125, 147]. Финское исследование 1455 взрослых показало, что полиморфизм *C/T-13910* не является фактором риска развития диабета I и II типа у финского населения [190]. Однако в бразильском исследовании установлено, что гиполактазия повышала риск резистентности к инсулину у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [104].

Найдена ассоциация гипогалактазы взрослого типа с чувствительностью к СПКЯ. Более того, гипогалактоза взрослого типа может влиять на более высокие соотношения талии к бедрам, гликированного гемоглобина, а также уровня витамина D. Более высокое потребление кальция ассоциировалось с более низким уровнем андрогенов и более высоким уровнем ЛПВП [56].

Не обнаружено каких-либо наблюдательных или генетических связей между потреблением молока и акне у 20 416 взрослых лиц Дании (20–96 лет) [124].

Множество исследований подтверждают взаимосвязь потребления молока и генотип лактазы с риском развития остеопороза. Мужчины (1551 человек) с полиморфизмом *T/T* имели плотность трабекулы костей выше, по сравнению с *C/C* и *C/T* ($p = 0,03$ и $0,02$); из 200 человек 63 (34,5 %) – *C/C*, 137 (68,5 %) [116]. 358 человек от 20 до 29 лет с генотипом *C/C* были более склонны к потере костной массы в исследовании М. Laaksonen (2009), но потребление кальция предсказывает изменения в костной ткани выше, чем генотип *C/C* [61].

Найдена взаимосвязь между снижением витамина D и мальабсорбцией лактозы и риском развития остеопороза [172]. Частота разрушения кости была значительно связана с генотипом *C/C* ($p = 0,001$) у 258 женщин в постменопаузе. Потребление кальция у *C/C* ниже – 55 % ($p = 0,004$). Отторжение потребления молока у *C/C* составило + 166 % ($p = 0,01$) [93].

Другое исследование 595 женщин в постменопаузе (267 остеопоротических, 200 остеопенических и 128 здоровых лиц) с проведением генотипирования, остеоденситометрии и лабораторных измерений установило, что полиморфизм *LCT-13910 C/T* связан с уменьшением уровня кальция в сыворотке крови и снижением минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе [135].

Риск переломов и полиморфизм лактазы и уровень потребления молока был взаимосвязан с возрастом. Изучение 192 девочек-подростков определило, что после менархе минеральное содержание поясничной кости, минеральная плотность костной ткани, сывороточный инсулиноподобный фактор роста и сывороточный паратиреоидный гормон были тесно связаны с потреблением молока, но не с другими источниками кальция [148].

Изучение 109 подростков Турции не обнаружило значимой связи между полиморфизмом *-13910 C/T* и идиопатическим сколиозом [177].

У 234 новобранцев в возрасте от 18,3 до 20,6 года в Финляндии полиморфизм 13910 не является фактором риска переломов [150]. Стойкость лактазы у 97 811 пациентов ≥ 20 лет не была связана с риском перелома в исследовании Н. Bergholdt (2018) [125]. Однако при обследовании 483 человек (от 85 лет и старше) установлено, что генотип *C/C* – генетический фактор риска переломов костей для пожилых людей [95]. При этом у пожилых женщин локализация жировой массы оказывает защитное действие на минеральную плотность костей [59].

Взаимосвязь ожирения с потреблением молока и полиморфизмом генов имеет разноречивые данные. Так, изучение 184 802 взрослых установило, что более высокое потребление молочных продуктов было связано с более высоким ИМТ [79]. Однако в исследовании R. Almon (2010) увеличение потребления молока у 298 детей (средний возраст 9,6 года) и 386 подростков (средний возраст 15,6 года) генотип *C/T* и *T/T* связаны с увеличением потребления молока, но не связано с более высокой массой тела у детей и подростков [68].

Изучение полиморфизма *LCT-13910 C/T* в Португалии имело связь с ожирением [192, 193]. При генотипировании испанцев полиморфизм *LCT-13910 C > T* повышает восприимчивость к ожирению и патологиям, связанным с ожирением [57], те же данные получены в исследовании 580 португальских детей 6–12 лет. Генотип *C > T* может также предрасполагать к абдоминальному ожирению [193].

При этом потребление молока у 597 шведских детей положительно связано с ростом тела у подростков [120]. Исследование 6216 детей показало, что у тех, у кого генотип *C/C-13910*, имеется предпочтение к низколактозному молоку и молочным продуктам, и это может увеличить риск недостаточного потребления кальция [92].

В случае наличия феномена лактазной персистенции предоставляется возможность усваивать молоко и во взрослом возрасте, в результате чего организм обеспечивается белками, витаминами и минералами, в том числе

кальцием [78]. В таких случаях у взрослых и детей старшего возраста дозозависимое брожение лактозы происходит практически всегда без симптомов непереносимости. Кроме того, лактоза в молоке имеет низкий гликемический индекс, что рассматривается как метаболическое преимущество. В последнее время были выявлены и другие преимущества потребления лактозы, входящей в состав молока, такие, как формирование полезной кишечной микробиоты, поддерживающей иммунную функцию и облегчающей усвоение минеральных веществ [54, 158, 185].

Однако в настоящее время в различных странах, включая и Россию, все чаще стали использоваться детские смеси свободные от лактозы или со сниженным содержанием таковой. Такие смеси используются даже при кормлении здоровых младенцев и маленьких детей с высокой активностью лактазы, способных хорошо усваивать молоко. Одним из факторов, приводящих к этому явлению, может быть и диагноз функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей, ошибочно связанный с плохим усвоением лактозы [133].

Страх перед «неблагоприятными» последствиями потребления молока / лактозы в раннем возрасте может повлиять на рацион питания таких детей и на более поздних этапах детства и отрочества в виде сокращения или исключения молока, что может привести к недостаточному потреблению важных питательных веществ. В случаях транзиторной лактазной недостаточности, причинами которой могут быть как вирусные инфекции, так и лучевая и химиотерапия, недолгое время может применяться ограниченная по лактозе диета. В таких случаях, как правило, исключают потребление лактозосодержащих молочных продуктов в течение 2–4 недель до ремиссии симптомов. Затем рекомендуется постепенное введение молочных продуктов с низким содержанием лактозы до пороговой дозы индивидуальной переносимости [130].

Известно, что активность лактазы зависит от внутренних и внешних факторов: особенностей питания, перенесенных заболеваний кишечника

(инфекционных, аллергических, целиакии, лямблиоза, болезни Крона и других), от расы [131]. При снижении активности фермента в просвете толстой кишки накапливается нерасщепленная лактоза, вызывающая такие желудочно-кишечные симптомы, как боль, вздутие, метеоризм и диарею [161].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что элиминация лактозы из рациона питания детей раннего возраста является неблагоприятной как для развития здорового микробиоза кишечника, так и общего метаболического профиля [83, 162].

Безлактозная диета должна назначаться только при достижении истинного диагноза непереносимости лактозы. Полное исключение молочных продуктов из рациона питания может оказать значительное негативное влияние на состояние здоровья. Важно подчеркнуть, что в случаях исключения молочных продуктов необходимо обеспечить другие пищевые источники кальция. В настоящее время рекомендации по потреблению кальция составляют 700 мг/сут для детей в возрасте 4–9 лет и 1300 мг/сут в течение 10 лет, согласно рекомендациям Европейского агентства по безопасности продуктов питания EFSA [169].

Образовательные и коммерческие усилия по улучшению потребления кальция и витамина D в настоящее время сосредоточены на стимулировании потребления молока и пищевых продуктов с пониженным содержанием лактозы, включая твердые сыры, йогурты и другие молочные продукты. «Бесплатные» диеты сейчас в моде. В супермаркетах можно легко найти тонны продуктов, помеченных как безлактозные. Все больше открывается кафе, пекарен и ресторанов, предлагающих специальные меню с исключением лактозы. Потребление молока снижается в США и является самым низким в странах с высокой распространенностью непереносимости лактозы [67]. Так, в национальном обследовании здоровья и питания (NHANES) сообщается, что в США с 2003 по 2010 год приблизительно 5 % младенцев получали продукты с пониженным содержанием лактозы, и эта тенденция усиливается [168]. Основанием для использования безлактозных детских смесей является

утверждение, что младенцы не переносят лактозу. Однако на данный момент не существует доказательств того, что уменьшенные лактозой формулы являются полезными [133], и самовольное ограничение родителями приема ребенком молока возможно приведет в последующем к негативным последствиям. И даже у лиц с низкой активностью лактазы на развитие симптомов могут влиять ряд индивидуальных особенностей: доза лактозы в рационе, время кишечного транзита, уровень активности лактазы, распределение и ферментативная активность микробиоты кишечника, чувствительность к химической и механической стимуляции кишечника, а также психологические факторы [113, 129].

Изучая литературу, посвященную лактазной недостаточности, мы не встретили работ, выявляющих взаимосвязь частоты потребления молочных продуктов девочкой и вероятностью возникновения вульвовагинита, полиморфизма гена лактазы и вероятности возникновения вульвовагинита.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследуемых, общеклинические и гигиенические методы исследования

Для решения поставленной цели были обследованы 175 девочек в препубертате в возрасте 3 - 6 лет с Таннер I стадией пубертатного периода развития, рожденные и проживающие в г. Самаре с декабря 2017 года по декабрь 2018 года. Диагноз вульвовагинит был выставлен 73 девочкам – основная группа, и 102 практически здоровые девочки, обследованные на плановом профилактическом осмотре в детской поликлинике Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н. Ивановой, без симптомов или признаков вульвовагинита составили группу сравнения (Рисунок 2.1)



Рисунок 2.1. Дизайн исследования

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 в анамнезе или подозрением на инородное тело влагалища были исключены из исследования.

Законные представители испытуемых были проинформированы о цели исследования и дали письменное информированное добровольное согласие. 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 особенностей. Нами оценивался социально-экономический статус матерей: возраст, наличие образования (высшее, среднее специальное, среднее), семейное положение (замужем/гражданский брак, не замужем, разведена и не живет с мужем, вдова), количество дохода на одного члена семьи.

Изучены особенности течения беременности и родов у матерей девочек. Оценивались наличие или отсутствие физиологического течения беременности, раннего токсикоза, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, кольпита, сопутствующего сахарного диабета, использования ВРТ, в частности ЭКО, наличие госпитализаций при беременности, роды в срок или преждевременные, через естественные родовые пути или родоразрешение кесаревым сечением, наличие второго этапа выхаживания новорожденного.

Проанализирована зависимость наличия или отсутствия вульвовагинита в зависимости от соотношения массы тела и роста девочки при рождении и массы тела и роста девочки на момент проведения исследования с использованием центильных таблиц М. Дементьевой и Б.И. Ильиной.

Оценен факт приема лекарственных препаратов во время беременности матерью девочек изучаемых групп на вероятность возникновения вульвовагинита: прием гестагенов (дидрогестерон, микронизированный прогестерон и их сочетание), поливитаминных комплексов во время беременности, антибиотиков. Нами проанализирован факт курения матери во время беременности и лактации, а также на момент обследования девочек.

Нами изучены особенности грудного вскармливания девочек изучаемых групп, а также факт прикладывания к груди в родильном зале. Создавалось несколько градаций: укрупнение градации грудного вскармливания «было – не было», продолжительность грудного вскармливания (до 2 месяцев, до 4 месяцев, до 6 месяцев, 7 и более месяцев), укрупненная градация 5 и более месяцев и 7 и более месяцев. Затем оценивалась взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения (соотношение массы тела и роста на момент обследования свыше 97 центилей) с продолжительностью грудного вскармливания менее 6 месяцев и 7 и более месяцев и зависимость массы тела и роста девочек в возрасте 3–6 лет от наличия и продолжительности грудного вскармливания. Кроме того, изучались сроки прикорма и наличие допаивания ребенка водой на этапе грудного вскармливания, кормление грудью по требованию или по режиму, причины прекращения лактации, а также нами проанализированы взаимосвязь продолжительности грудного вскармливания и уровня дохода на одного члена семьи в укрупненной градации более или менее одного прожиточного минимума и взаимосвязь с уровнем образования матери. Кроме того, нами проанализирована зависимость продолжительности лактации от посещения ребенком детского сада в последующем или непосещением.

Исследовано соматическое здоровье девочек (наличие стигм дисэмбриогенеза, отклонения в развитии ребенка в периоды новорожденности и младенчества, наличие хронических заболеваний, хирургических вмешательств на органах брюшной полости, воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, частота простудных заболеваний и прием ребенком лекарственных препаратов (витамина D, поливитаминных комплексов, препаратов железа, антибиотиков)) и проведение вакцинации в изучаемых группах.

Оценен вклад влияния аллергии на риск возникновения вульвовагинита, проанализированы виды встречаемых аллергий (эпидермальная, бытовая, лекарственная, пищевая, пыльцевая, грибковая, неуточненная).

Нами проанализированы аспекты питания ребенка: частота употребления сладостей (конфет, варенья, мёда, кондитерских изделий) и частота потребления ребенком молока в неделю, а также наличие желудочно-кишечных симптомов у детей, таких как боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея, и предполагаемое отношение симптомов к потреблению молока (по мнению родителей) и взаимосвязь с генотипом.

2.2 Молекулярно-генетические методы исследования

103 девочкам (34 девочки из основной группы и 69 девочек из группы сравнения) брали образцы буккальных клеток для генетического исследования на полиморфизм гена MCM6: *LCT-13910 C/T*.

ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Используемый прямой праймер представлял собой 5'-ССТСГТТААТАСССАСТГАССТА-3', а обратный праймер представлял собой 5'-ГТСАСТТТГАТАТГАТГАГАГСА-3', который покрывал около 400 п. н. областей с обеих сторон варианта *C/T-13910*.

Нами 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 анализа генетической предрасположенности и вероятности вульвовагинита применяли анализ таблиц сопряженности и дополнительно рассматривали гипотезы доминантности одного или другого аллеля, суммируя гетерозигот с гомозиготами по более частому или редкому гомозиготному варианту, кроме того, проанализирована зависимость между массой тела девочек по центильным коридорам и ростом с соотношением аллельных вариантов полиморфизма *LCT-13910 C/T* гена лактазы.

2.3 Молекулярно-биологические методы исследования

175 девочкам произведено взятие мазка пристеночного эпителия влагалища методом ПЦР в реальном времени, определяли количество геном-эквивалентов в образце (Гэ/образец) микроорганизмов, диагностическая панель включала в себя *Lactobacillus spp.*, абсолютно- или условно-патогенные микроорганизмы, в частности аэробные микроорганизмы: *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, и анаэробные микроорганизмы: *Prevotella bivia*/*Porphyromonas spp.*/*Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*/*Leptotrihia spp.*/*Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*/*Veilonella spp.*/*Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*/*Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*/*Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium* («Фемофлор-17»). Клинический материал получали стерильным урологическим зондом с боковой стенки влагалища через гименальное отверстие.

Набор реагентов Фемофлор включает: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (для определения общей бактериальной массы), смесь, специфичную для лактобацилл (*Lactobacillus spp.*), и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов. ПЦР в реальном времени проводили согласно инструкции производителя в амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»). После амплификации общее количество бактериальной массы, лактобацилл и каждого из условно патогенных микроорганизмов автоматически рассчитывалось программным обеспечением к тесту.

Подсчет общей бактериальной массы является контролем для правильности взятия объема клинического материала. После исключения с учетом правильности сбора биоматериала на ПЦР-исследование получили:

- 98 исследований на фемофлор-17 в группе сравнения;
- 70 исследований на фемофлор-17 среди девочек с вульвагинитом.

Помимо непосредственно выявляемого в ПЦР-анализе 21 вида

микроорганизмов и групп микробов, у каждой девочки рассчитывали содержание облигатных и факультативных анаэробов как десятичный логарифм суммы абсолютного содержания каждой группы микроорганизмов. Абсолютное содержание микроорганизмов находили путем возведения числа 10 в соответствующее значение Lg числа данной группы микробов.

К факультативным анаэробам относили:

- сем. *Enterobacteriaceae*;
- *Streptococcus spp.*;
- *Staphylococcus spp.*

К облигатным анаэробам относили:

- *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*;
- *Eubacterium spp.*;
- *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.*;
- *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.*;
- *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.*;
- *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.*;
- *Peptostreptococcus spp.*;
- *Atopobium vaginae*.

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 только с наличием эритемы – 26 девочек, с наличием выделений – 7 девочек и с наличием эритемы в сочетании с выделениями – 24 девочки.

2.4 Методы математического анализа результатов исследования

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: IBM SPSS Statistics software Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA, лицензия № 5725-A54). Проверку закона распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку были выявлены значительные отклонения от нормальности, сравнения нескольких групп выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, межгрупповые и парные сравнения – по критерию Манна-Уитни.

Количественные признаки представлены в работе в виде среднего и его ошибки: $M \pm m$ либо в виде медианы и квартилей: $Me (Q1-Q3)$.

Значительная часть признаков, изучаемых в настоящей работе, оценена в номинальной шкале. Это и факторы образа жизни обследованных девочек и их семей (социально-экономические и демографические характеристики, особенности питания), и клинико-anamnestические, и генетические данные. Для сравнения их частот в группах выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат). При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 использовали поправку Йетса на непрерывность либо точный метод Фишера (ТМФ). Описательные статистики для качественных признаков включают абсолютное значение и проценты по группе.

Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. В работе приведены значения коэффициентов корреляции (r) и их статистическая значимость.

Особенности статистической обработки данных о составе пристеночной микрофлоры влагалища. Количественные характеристики микробиома влагалища по отдельным видам или по группам видов бактерий имеют резко отличное от нормального распределение, так как у значительной части девочек может не быть какого-либо представителя микрофлоры,

а у других девочек этот же вид может быть доминантным. Поэтому в работе для описания микробиоты использованы и проценты девочек, у кого выявлен данный вид микроорганизмов, и среднее содержание микроорганизмов у тех девочек, у кого они выявлены.

Дополнительно к абсолютному содержанию микроорганизмов в логарифмированных величинах у каждой девочки вычисляли и относительное количество каждого вида бактерий в процентах от их общего количества. Для этого переходили от логарифмов к абсолютным величинам, возведя число 10 в соответствующую степень, суммировали количество всех выявленных групп видов бактерий, делили абсолютное количество каждого вида на общее количество бактерий и полученное число умножали на 100 %. Вычисляли долю факультативных и анаэробных бактерий.

Исходя из практики современных микробиологических исследований учитывать не только качественный и количественный состав бактерий, но и давать оценку их биоразнообразия [72, 203], из относительного содержания бактерий рассчитывали индексы разнообразия Шеннона и Симпсона по формулам [157]:

$$Shannon = - \sum_k p_k \ln(p_k) ;$$

$$Simpson = \sum_k p_k^2,$$

где p_k – частота изученного вида. В случае наличия одного доминантного вида и отсутствия других видов бактерий индекс Шеннона будет равен 0, а индекс Симпсона – 1. В гипотетическом случае полностью равномерного представительства всех видов бактерий частота каждого вида будет $1/n$, где n – число изученных видов (в настоящей работе $n = 11$) и, следовательно, значения индексов разнообразия будут у Шеннона – 2,30, а у Симпсона – 0,09.

Для графического представления микробиома влагалища использовали комбинацию диаграмм типа «усатый ящик» и скрипичного графика (*boxplot & violinplot*), которые строили с помощью модуля *ggplot2* пакета R 4.0

(<http://cran.r-project.org>). «Усатый ящик» отражает медиану, квантили, минимальное и максимальное значение, а скрипичный график – плотность распределения.

Особенности статистической обработки генетических данных. Исследовали соответствие частоты встречаемости различных генотипов полиморфного участка гена лактазы у обследованных девочек равновесию Харди-Вайнберга по критерию хи-квадрат, методика вычисления которого для данной ситуации описана в книге Л.А. Животовского [10].

Сравнивали частоту встречаемости различных генотипов гена лактазы в группах и подгруппах обследованных девочек с помощью таблиц сопряженности 3 на 2. Вычисляли отношение шансов развития изучаемого состояния у носителей гетерозиготного состояния изучаемого гена и у гомозигот по редкому аллелю – T по отношению к гомозиготам по более частому аллелю C : то есть генотип T/T по отношению к C/C и C/T по отношению к C/C .

Рассматривали возможность доминирования одного или другого аллеля. Так, если предположить, что аллель C доминантный, то свойства гетерозигот не будут отличаться от свойств гомозигот C/C , и тогда носителей генотипов C/T и C/C можно рассматривать как единую подгруппу. И таблица сопряженности с изучаемым клиническим признаком будет 2 на 2. Если же предположить доминантность аллеля T , то вместе рассматривали генотипы C/T и T/T и сопоставляли их с гомозиготами T/T .

Помимо сравнения частот генотипов анализировали частоты отдельных аллелей. Так, если в какой-либо группе выявлено n_1 девочек с генотипом C/C , n_2 девочек с генотипом C/T и n_3 девочек с генотипом T/T , то абсолютное количество аллелей C можно вычислить по формуле

$$n(C) = 2n_1 + n_2,$$

а абсолютное количество аллелей T по формуле

$$n(T) = 2n_3 + n_2.$$

Поделив полученное абсолютное количество аллелей на удвоенное количество девочек в изучаемой группе (удвоенное, потому что в каждом гене по два аллеля), получали относительное содержание каждого аллеля. Распределение частот аллелей в изучаемых группах сравнивали по критерию хи-квадрат.

Особенности статистической обработки в целях классификации и прогнозирования. Для оценки риска неблагоприятных событий, в частности раннего прекращения лактации матерями обследованных девочек или возникновения вульвовагинита у девочек, использовали одномерную или многомерную логистическую регрессию. В случае многомерного варианта применяли пошаговое включение предикторов (факторов риска) по алгоритму Вальда. По результатам моделирования в работе представлены экспоненциальные коэффициенты регрессии и их 95 %-ные доверительные интервалы (95 % ДИ). Их трактуют как отношения шансов (ОШ), при этом значение больше 1 показывает, что данный фактор увеличивает риск моделируемого события, а меньше 1 – что уменьшает данный риск и играет протективную роль.

Оценку качества прогнозирования проводили по статистической значимости предикторов, вошедших в модель, по показателям чувствительности и специфичности, а также с помощью анализа ROC-кривых. ROC-кривая (англ. *receiver operating characteristic*) – это график, позволяющий оценить качество бинарной классификации. ROC-кривая отображает соотношение между долей верных положительных классификаций от общего числа положительных значений с долей ошибочных положительных классификаций от общего числа отрицательных значений при варьировании пороговой вероятности, или точки деления (*cut off*). Выбор оптимальной точки деления проводили по критерию максимальной полусуммы чувствительности и специфичности при минимальной их разнице. Для сравнения прогностических возможностей различных моделей и построенных по ним ROC-кривых использовали показатель AUC (*Area under*

curve) – площадь под графиком. AUC в диапазоне 0,5–0,6 характеризует качество классификации как низкое, а значения 0,8–1,0 – как очень хорошие. В качестве дополнительного многомерного прогностического алгоритма использовали метод построения деревьев решений (*CART – Classification and regression tree*).

Для всех видов статистического анализа критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

Статистическая обработка данных проведена совместно с доцентом кафедры радиотехники и медицинских диагностических систем Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева к.б.н. Комаровой Мариной Валерьевной.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Факторы риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития

3.1.1. Социально-экономический статус матерей девочек изучаемых групп

Средний возраст матерей на момент рождения изучаемых девочек составил 30 лет, и возраст матери на риск развития вульвовагинита не влиял (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Возраст матерей девочек изучаемых групп

Показатель	Группа сравнения	Основная группа	P
Возраст матери, лет (дети 3–4 лет)	33,29±4,34	31,91±3,77	0,123
Возраст матери, лет (дети 5–6 лет)	35,99±5,15	35,26±4,47	0,499

В изучаемых нами группах большинство матерей девочек имели высшее образование, были замужем или в гражданском браке и имели доход выше прожиточного минимума на одного члена семьи (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Социально-экономический статус матерей девочек изучаемых групп

Показатель	Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи ²	P	P межгр
		Абс.	%	Абс.	%			
Образование матери	Среднее	8	7,8	3	4,1	4,6	0,099	0,492
	Среднее специальное	18	17,7	6	8,2			0,118
	Высшее специальное	76	74,5	64	87,7			0,051
Семейное положение	Не замужем	10	9,8	2	2,7	4,3	0,230	0,129
	Замужем, гражданский брак	85	83,3	65	89,0			0,398
	Разведена, не живет с мужем	6	5,9	6	8,2			0,764
	Вдова	1	1,0					0,866

Продолжение Таблицы 3.2

Показатель	Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи ²	Р	Р межгр
		Абс.	%	Абс.	%			
Доход на одного члена семьи	Менее ½ от прожиточного минимума	3	2,9	4	5,5	6,5	0,091	0,650
	Менее 1/3 до 1/2 от прожиточного минимума	10	9,8	2	2,7			0,129
	Менее прожиточного минимума до 1/3 прожиточного минимума	16	15,7	6	8,2			0,216
	Свыше прожиточного минимума	73	71,6	61	83,6			0,096

3.1.2. Особенности течения беременности и родов у матерей девочек, антропометрические данные ребенка при рождении

Особенности течения беременности представлены в Таблице 3.3. Физиологическое течение беременности было лишь у чуть более половины женщин (50,7 % – в основной группе и 51,0 % – в группе сравнения). Обращает на себя внимание высокая частоты угрозы прерывания беременности в обеих группах (30,1 % – в основной группе и 24,5 % – в группе сравнения, $p = 0,512$). Кесарево сечение произведено было у каждой 4–5-й беременной (20,6 % – в основной группе, 24,8 % – в группе сравнения, $p = 0,640$).

Таблица 3.3 – Особенности течения беременности и родов у матерей девочек изучаемых групп

Показатель	Да/Нет/Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи ²	Р
		Абс.	%	Абс.	%		
Физиологическое течение беременности	Да	52	51,0	37	50,7	0,0	1,000
	Нет	50	49,0	36	49,3		
Ранний токсикоз	Нет	85	83,3	62	84,9	0,0	0,940
	Да	17	16,7	11	15,1		

Продолжение Таблицы 3.3

Показатель	Да/Нет/Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи2	Р
		Абс.	%	Абс.	%		
Угроза прерывания беременности	Нет	77	75,5	51	69,9	0,4	0,512
	Да	25	24,5	22	30,1		
Преэклампсия	Нет	93	91,2	70	95,9	0,8	0,361
	Да	9	8,8	3	4,1		
Госпитализации	Нет	89	87,3	69	94,5	1,8	0,180
	Да	13	12,8	4	5,5		
ЭКО	Нет	102	100,0	71	97,3	0,9	0,337
	Да			2	2,7		
Сахарный диабет	Нет	101	99,0	73	100,0	0,0	1,000
	Да	1	1,0				
Кольпит	Нет	82	81,2	56	76,7	0,3	0,596
	Да	19	18,8	17	23,3		
Приемный ребенок	Нет	101	99,0	73	100,0	0,0	1,000
	Да	1	1,0				
Особенности течения родов	В срок	94	92,2	65	89,0	0,2	0,661
	Преждевременные	8	7,8	8	11,0		
Роды	Через естественные родовые пути	76	75,3	58	79,5	0,2	0,640
	Кесарево сечение	25	24,8	15	20,6		
Второй этап выхаживания ребенка после рождения	Нет	81	80,2	65	89,0	1,8	0,175
	Да	20	19,8	8	11,0		

Средняя масса тела при рождении в подгруппе менее 3 центилей составила $2838,0 \pm 361,5$ г, а длина $52,2 \pm 3,6$ см в основной группе и $2757,6 \pm 456,3$ г при длине тела при рождении ребенка $52,2 \pm 4,2$ см – в группе сравнения ($p = 0,044$) (Таблица 3.4). На основании подсчета соотношения массы тела и роста при рождении девочек ($p = 0,038$) установлено, что в центильном интервале 25–75 была лишь треть девочек в группе здоровых – 31,4 % и четверть девочек в группе с вульвовагинитом – 24,7 %; в категории ниже 3 центилей 18,6 % детей родились с дефицитом массы тела в группе сравнения и лишь 6,9 % – в основной группе ($p = 0,044$) (Таблица 3.5).

Таблица 3.4 – Антропометрические данные девочек при рождении

Показатель	Центильный коридор	Группа сравнения			Основная группа		
		M±SD	Min	Max	M±SD	Min	Max
Вес ребенка при рождении (граммы)	<3 %	2757,6±456,3	1700	3300	2838,0±361,5	2330	3150
	3–10 %	3117,4±179,1	2795	3420	2998,5±408,9	2000	3480
	10–25 %	3234,8±514,2	900	3900	3372,8±349,6	2150	3950
	25–75 %	3565,8±336,9	2650	4300	3595,0±369,9	2540	4150
	75–90 %	3926,7±430,0	3500	4360	3614,3±445,7	2700	4070
	>97 %	3325,0±459,6	3000	3650	–		
	Итого	3254,6±504,2	900	4360	3327,0±452,3	2000	4150
Длина тела ребенка при рождении (см)	<3 %	52,2±4,2	44	62	52,2±3,6	47	56
	3–10 %	52,6±1,6	50	56	51,6±3,2	44	56
	10–25 %	52,3±4,2	34	59	53,4±2,4	48	58
	25–75 %	52,7±2,2	47	57	52,9±2,6	45	57
	75–90 %	52,7±2,5	50	55	52,1±1,2	50	53
	>97 %	45,5±0,7	45	46	–		
	Итого	52,3±3,4	34	62	52,7±2,7	44	58

Таблица 3.5 – Соотношение массы тела и роста при рождении

Показатель	Центильный коридор	Группа сравнения		Основная группа		хи2	p	P межгр
		Абс.	%	Абс.	%			
Соотношение массы тела и роста при рождении	<3 %	19	18,6	5	6,9	11,8	0,038	0,044
	3–10 %	15	14,7	17	23,3			0,211
	10–25 %	31	30,4	26	35,6			0,572
	25–75 %	32	31,4	18	24,7			0,424
	75–90 %	3	2,9	7	9,6			0,124
	90–97 %	0	0,0	0	0,0			1,000
	>97 %	2	2,0	0	0,0			0,630

3.1.3 Прием лекарственных препаратов во время беременности матерями девочек изучаемых групп

В процессе исследования мы анализировали зависимость приема матерью лекарственных средств во время беременности и вероятности возникновения вульвовагинита (Таблица 3.6). Нами не выявлено взаимосвязи использования лекарственных препаратов матерью во время беременности и развитием вульвовагинита у девочек в последующем.

Таблица 3.6 – Прием лекарственных препаратов во время беременности матерью

Препараты		Группа сравнения		Основная группа		хи ²	Р
		Абс.	%	Абс.	%		
Прием гестагенов во время беременности	Нет	70	69,3	45	61,6	3,6	0,305
	Дидрогестерон	24	23,8	18	24,7		
	Микронизированный прогестерон	3	3,0	7	9,6		
	Сочетание дидрогестерона и микронизированного прогестерона	4	4,0	3	4,1		
Прием поливитаминов во время беременности	Нет	28	27,7	12	16,4	2,4	0,118
	Да	73	72,3	61	83,6		
Прием антибиотиков матерью во время беременности	Нет	93	92,2	65	89,0	0,2	0,661
	Да	8	7,8	8	11,0		

Нами проанализирован факт курения матери во время беременности и лактации, а также на момент обследования девочек (Таблица 3.7), каждая десятая женщина в основной группе курила на этапе беременности, лактации и в данный момент. В группе сравнения на этапе беременности и лактации курили 3,0 % женщин, на этапе обследования девочек – 10,8 % женщин курили, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 3.7 – Курение у матери

Показатель	Да/Нет	Группа сравнения		Основная группа		хи ²	Р
		Абс.	%	Абс.	%		
Курение матери во время беременности или лактации	Нет	98	97,0	66	90,4	2,3	0,128
	Да	3	3,0	7	9,6		
Курение матери в данный момент	Нет	91	89,2	66	90,4	0,0	0,997
	Да	11	10,8	7	9,6		

3.1.4 Особенности грудного вскармливания девочек изучаемых групп

При анкетировании законных представителей ребенка установлено, что большинство матерей кормили ребенка грудью как в основной группе –

90,4 %, так и в группе сравнения – 90,1 %; 5 женщин продолжали кормить ребенка грудью в возрасте старше 3 лет ($\chi^2 = 0,0$; $p = 0,993$). Из 17 матерей девочек, никогда не кормивших ребенка грудью, большинство отказались от лактации из-за отсутствия молока (5 матерей (71,4 %) основной группы и 4 матери (40,0 %) группы сравнения) ($\chi^2 = 3,0$; $p = 0,556$).

Обнаружено, что продолжительность лактации не отличалась в сравниваемых группах ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,316$) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Продолжительность лактации в исследуемых группах

Продолжительность лактации	Группа сравнения		Основная группа		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
1–6 мес.	33	36,2	15	23,1	4,7	0,316
7–12 мес.	24	26,4	17	26,2		
13–18 мес.	22	24,2	19	29,2		
19–24 мес.	7	7,7	6	9,2		
25 мес. и более	5	5,5	8	12,3		

Большинство детей прикладывали к груди в родовом зале, однако 17,8 % детей основной группы не приложили к груди в родовом зале и лишь 5 % – в группе сравнения ($p = 0,012$). При построении одномерной логит-модели установлено, что отсутствие прикладывания новорожденной к груди в родовом зале – фактор риска развития вульвовагинита: ОШ = 4,16 (95 % ДИ: 1,41-12,26).

Девочкам с вульвовагинитом чаще давали на этапе грудного вскармливания дополнительное питье, и мамы считали это полезным (43,8 %, $p < 0,001$). Большинство женщин кормили новорожденных по требованию, однако 35,6 % ($p < 0,001$) мам девочек с вульвовагинитом чаще кормили детей по режиму. 48 % мам в основной группе и лишь 10,8 % в группе сравнения на этапе беременности и кормления грудью ограничивали себя в выборе продуктов питания ($p < 0,001$) (Рисунок 3.1). Не было выявлено статистически значимой разницы по особенностям и срокам начала прикорма в обеих группах.

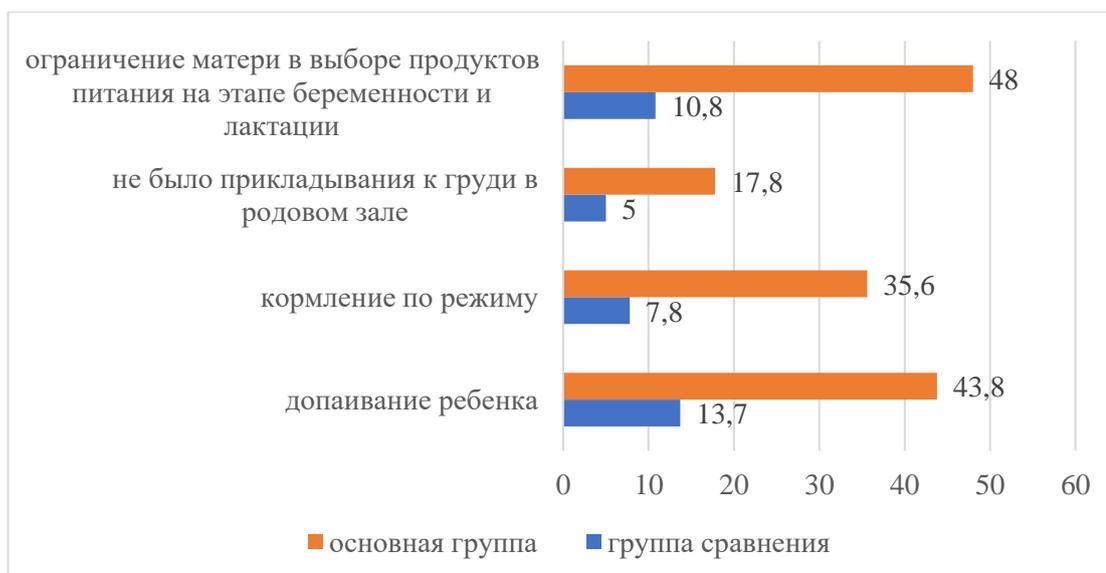


Рисунок 3.1 – Результаты опроса матерей об особенностях грудного вскармливания

При выяснении причин прекращения лактации обнаружено, что частота отказа от молока со стороны ребенка выше в группе с вульвовагинитом ($p = 0,009$) и каждая третья женщина прекратила кормить грудью из-за малого количества молока (Рисунок 3.2).

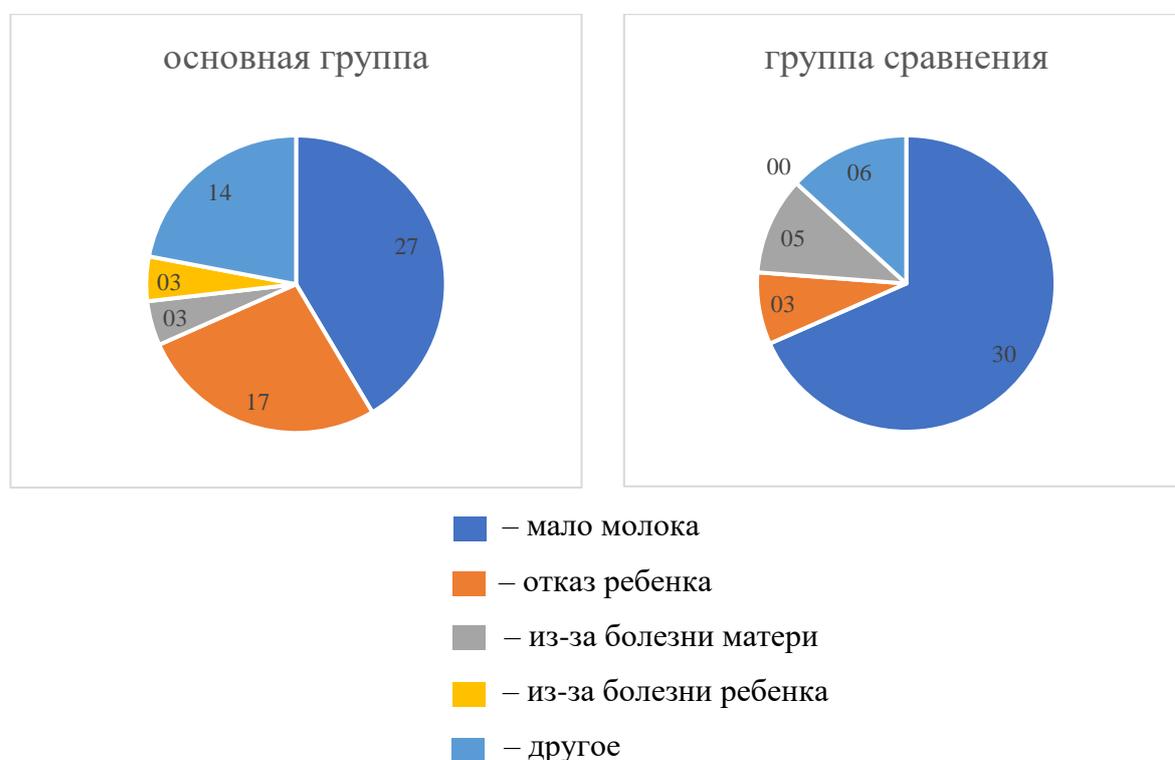


Рисунок 3.2 – Причина прекращения лактации в основной группе и группе сравнения

Нами проанализированы продолжительность грудного вскармливания и уровень дохода на одного члена семьи ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,022$) (Рисунок 3.3). Вне зависимости от уровня образования большинство матерей кормили ребенка грудью: при имеющемся высшем образовании 91,37 % (127) женщин и при среднем или среднем специальном образовании – 85,71 % (30) женщин, $p = 0,491$). При этом продолжительность грудного вскармливания зависела от уровня образования: 4,0 (2,0–14,0) месяца при среднем либо среднем специальном и 12,0 (4,0–18,0) месяцев при высшем образовании ($p = 0,012$). Всего 41 (23,56 %) женщина имела доход на одного члена семьи менее прожиточного минимума и 133 (76,43 %) – более одного прожиточного минимума на члена семьи. Нами установлено, что 67,67 % женщин с доходом свыше прожиточного минимума на одного члена семьи кормили детей грудью свыше 7 месяцев и лишь 43,9 % женщин – с доходом менее прожиточного ($p = 0,011$).

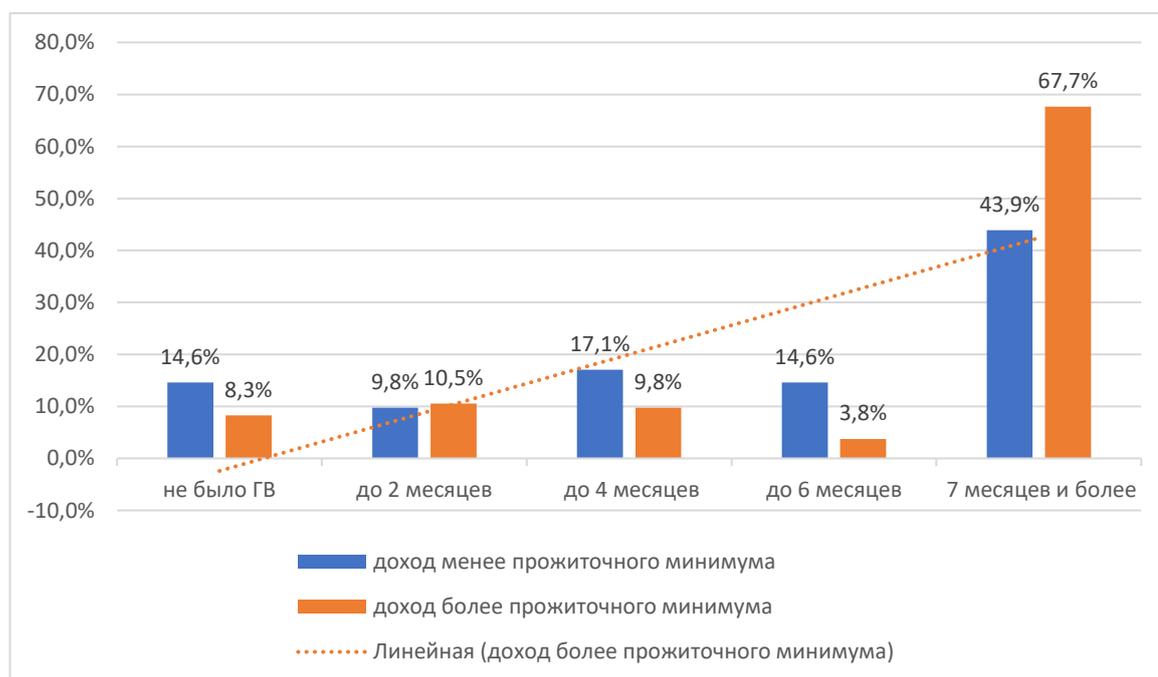


Рисунок 3.3 – Продолжительность грудного вскармливания в зависимости от уровня дохода женщины

С помощью метода множественной логистической регрессии нами установлено, что оба эти фактора: и образование, и доход выше прожиточного

минимума на каждого члена семьи – независимо друг от друга влияют на вероятность наличия лактации более полугода (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Влияние уровня образования и дохода на одного члена семьи на наличие лактации свыше полугода

Социальный фактор	ОШ (95 % ДИ)	P
Высшее образование по сравнению со средне-специальным или средним	2,60 (1,18–5,73)	0,018
Доход свыше одного прожиточного минимума на 1-го члена семьи по сравнению с меньшим	2,18 (1,03–4,60)	0,041

Нами проанализирован факт посещения ребенком детского сада и зависимость продолжительности лактации от посещения ребенком детского сада в последующем или непосещением. Распределение детей по посещению и непосещению детского сада было равномерным: большинство детей (104 – 59,4 %) посещают детский сад, 71 девочка (40,6 %) не посещает. Анализ распределения девочек в основной группе и группе сравнения в зависимости от посещаемости детского сада представлен в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Распределение девочек с вульвовагинитом (основная группа) и без вульвовагинита (группа сравнения) в зависимости от посещения детского сада

Посещает или нет детский сад	Группа сравнения		Основная группа		хи ²	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Нет	41	40,2	30	41,1	0,0	1,000
Да	61	59,8	43	58,9		

Также нами проанализирована зависимость продолжительности лактации от посещения ребенком детского сада в последующем или непосещением (Таблица 3.11). Установлено, что при доходе на одного члена семьи меньше прожиточного минимума посещали детский сад 70,7 % детей в возрасте 3–6 лет, при доходе свыше прожиточного минимума – 55,6 % ($\chi^2 = 2,955$, $p = 0,086$). При наличии у матери высшего образования 55,4 % детей посещали детский сад, при среднем или среднем специальном – 74,3 %

($\chi^2 = 3,385$, $p = 0,066$), взаимосвязи с продолжительностью лактации не установлено.

Также нами проанализирована зависимость продолжительности лактации от посещения ребенком детского сада в последующем или не посещением. Установлено, что мамы девочек, не посещавших детский сад позже, исключительно кормили грудным молоком в среднем 6,00 месяцев (2,00–7,00), а девочек, в последующем посещавших детский сад, – лишь 2,00 месяца (1,00–5,75). Возраст начала допаивания ребенка и возраста начала прикорма фруктовыми соками не отличался: 2,50 (1,75–6,00) месяцев и 6,00 (4,00–7,00) месяцев в группе не посещавших детский сад в возрасте 3–6 лет и 2,50 (1,00–6,75) месяца и 6,00 (4,00–6,00) месяцев в группе посещавших детский сад в возрасте 3–6 лет.

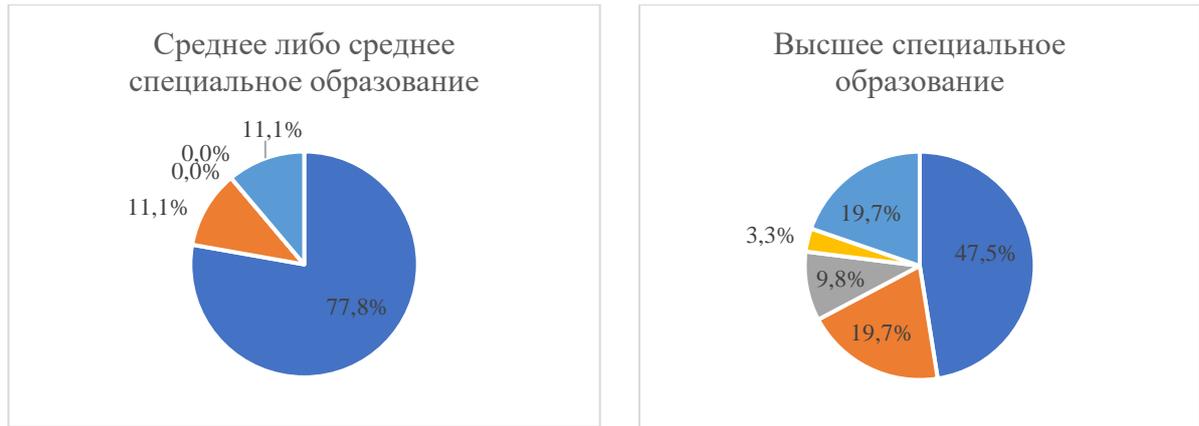
Таблица 3.11 – Продолжительность грудного вскармливания (ГВ) (в месяцах) в зависимости от посещения и непосещения ребенком детского сада

Посещение детского сада	Продолжительность грудного вскармливания									
	Не было ГВ		ГВ до 2 месяцев		ГВ до 4 месяцев		ГВ до 6 месяцев		ГВ до 7 месяцев и более	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	5	29,4	7	38,9	7	35,0	5	45,5	47	43,5
Да	12	70,6	11	1,1	13	65,0	6	54,5	61	56,5

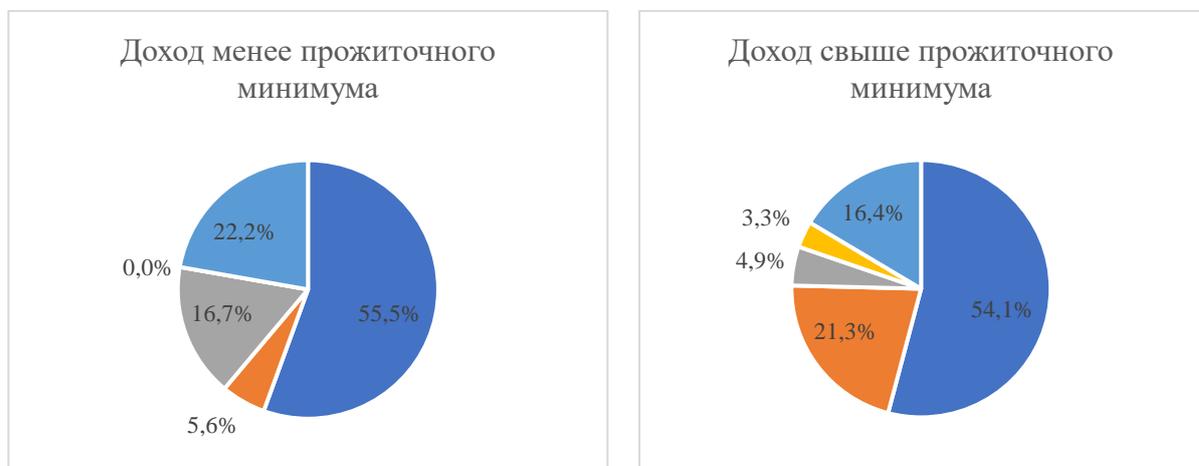
Примечание: $\chi^2 = 1,648$, $p = 0,800$.

Нами установлены причины прекращения лактации в зависимости от уровня образования матери и уровня дохода на одного члена семьи (Рисунок 3.4), взаимосвязи с уровнем образования матери или величиной семейного дохода не установлено ($\chi^2 = 8,750$, $p = 0,188$ и $\chi^2 = 6,672$, $p = 0,352$ соответственно). Однако при попарном сравнении прекращение грудного вскармливания вследствие малого количества молока чаще встречалось у женщин со средним или средним специальным образованием (77,8 %) по сравнению с женщинами с высшим образованием (47,5 %) ($p = 0,039$).

Причина прекращения лактации и образование матери



Причина прекращения лактации в зависимости от уровня дохода



- – мало молока
- – отказ ребенка
- – из-за болезни матери
- – из-за болезни ребенка
- – другое

Рисунок 3.4 – Причины прекращения грудного вскармливания в зависимости от уровня образования матери и величины дохода на одного члена семьи

3.1.5 Антропометрические данные девочек на момент проведения исследования и взаимосвязь развития вульвовагинита с продолжительностью грудного вскармливания

На момент проведения исследования в возрасте 3–6 лет масса тела в центильном коридоре 25–75 была выявлена у 52,1 % девочек в группе с вульвовагинитом и у 42,2 % здоровых девочек; 11 % девочек основной группы были в центильном коридоре менее 10 центилей, 11,8 % девочек – в группе

сравнения. В группе с вульвовагинитом выявлено 23,3 % девочек с массой тела более 97 % центильного коридора и лишь 9,8 % – в группе сравнения ($p = 0,026$) (Рисунок 3.5).

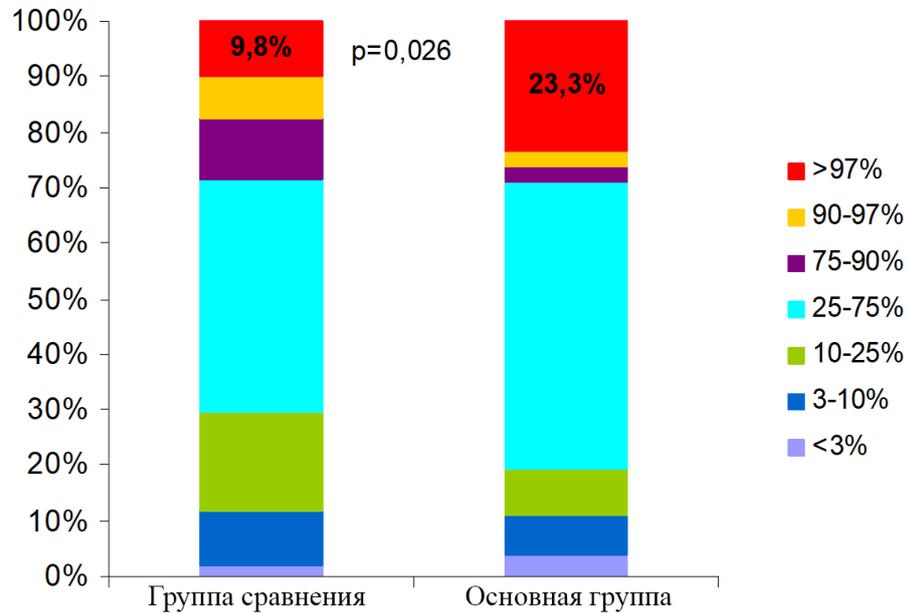


Рисунок 3.5 – Соотношение массы и роста девочек по центильным коридорам в исследуемых группах

Девочки с избыточной массой тела и 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).

Нами установлено отсутствие взаимосвязи между соотношением массы тела и роста на момент обследования и продолжительностью грудного вскармливания в укрупненной градации 5 и более месяцев (Таблица 3.12) и 7 и более месяцев (Таблица 3.13).

Мы установили, что вульвовагинит развивался чаще у девочек с избыточной массой тела и ожирением (соотношение массы тела и роста на момент обследования свыше 97 центилей), однако взаимосвязи с продолжительностью грудного вскармливания в данной группе также не выявлено. Из 27 девочек с избыточной массой тела и ожирением 40,74 %

вскармливались грудью менее 6 месяцев, 59,26 % – 7 и более месяцев (у девочек без ожирения – 37,41 и 62,59 % соответственно, $p = 0,743$).

Таблица 3.12 – Масса тела и рост ребенка по центильным коридорам в возрасте 3–6 лет в зависимости от продолжительности грудного вскармливания до 4 месяцев включительно и 5 и более месяцев

Соотношение массы тела и роста на момент обследования	Продолжительность лактации				P
	до 4 мес включительно		5 мес и более		
	Абс.	%	Абс.	%	
<3 %	1	1,9	4	3,4	0,953
3–10 %	6	11,1	9	7,6	0,633
10–25 %	11	20,4	13	10,9	0,153
25–75 %	19	35,2	61	51,3	0,072
75–90 %	4	7,4	9	7,6	0,783
90–97 %	5	9,3	5	4,2	0,332
>97 %	8	14,8	18	15,1	0,860

Таблица 3.13 – Масса тела и рост ребенка по центильным коридорам в возрасте 3–6 лет в зависимости от продолжительности грудного вскармливания до 6 месяцев включительно, 7 и более месяцев

Антропометрические данные девочек	Продолжительность лактации		P
	6 месяцев и менее	7 месяцев и более	
Масса/рост	17,48±2,94	17,56±3,31	0,800
Масса/рост ² (ИМТ)	15,50±2,23	15,62±2,44	0,430
Масса тела, кг	19,97±4,88	19,99±5,36	0,929
Рост ребенка сейчас, см	113,20±12,52	112,53±12,60	0,546

3.1.6 Соматическое здоровье девочек и прием ребенком лекарственных препаратов (витамина Д, поливитаминов, препаратов железа, антибиотиков) и проведение вакцинации в изучаемых группах

Из амбулаторных карт девочек проанализирован факт наличия соматических заболеваний (Таблица 3.14) и установлено наличие воспалительных заболеваний мочевыделительной системы у 8,2 % девочек основной группы и 2,9 % девочек группы сравнения ($p = 0,226$).

Нами анализировался факт наличия простудных заболеваний, что могло повлечь увеличение количества приема лекарственных препаратов ребенком,

и установлено то критическое количество простудных заболеваний в год у девочек, начиная с которого достоверно повышается риск развития вульвовагинита. Для этого производилось построение ROC-кривой и анализировались её координаты. Эта пороговая частота простудных болезней оказалась от 3 и выше. Если девочка имела в течение года 3 и более простудных заболеваний в год, риск развития вульвовагинита увеличивался в 3,12 раза (95 % ДИ: 1,22–7,96).

Также нами выявлена высокая частота встречаемости аллергии у девочек с вульвовагинитом – 41,1 % в сравнении с 23,5 % ($p = 0,021$), что будет далее рассмотрено подробнее.

Таблица 3.14 – Соматическое здоровье девочек изучаемых групп

Соматическое здоровье девочек		Группа сравнения		Основная группа		хи2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Наличие хронических заболеваний	Нет	92	90,2	66	90,4	0,0	1,000
	Да	10	9,8	7	9,6		
Наличие в анамнезе воспалительных заболеваний мочевыделительной системы	Нет	99	97,1	67	91,8	1,5	0,226
	Да	3	2,9	6	8,2		
Патологические анализы мочи в анамнезе	Нет	96	94,1	63	86,3	2,3	0,133
	Да	6	5,9	10	13,7		
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе	Нет	101	99,0	73	100,0	0,0	1,000
	Да	1	1,0				
Отклонения в развитии ребенка в периоды новорожденности и младенчества	Нет	101	99,0	71	97,3	0,1	0,769
	Да	1	1,0	2	2,7		
Наличие стигм дисэмбриогенеза	Нет	102	100,0	73	100,0	–	–
Частота простудных заболеваний в год	0–2 раза	46	56,8	8	29,6	4,9	0,025
	3 раза и чаще	35	43,2	19	70,4		
Наличие аллергии	Нет	78	76,5	43	58,9	5,4	0,021
	Да	24	23,5	30	41,1		

Проведен анализ приема ребенком лекарственных препаратов (витамина

Д, поливитаминов, препаратов железа, антибиотиков) и проведением вакцинации (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Потребление витамина Д, поливитаминов, препаратов железа и антибиотиков ребенком и вакцинация

Прием препаратов		Группа сравнения		Основная группа		хи ²	Р	Р межгр
		Абс.	%	Абс.	%			
Прием витамина Д в настоящее время	Нет	88	86,3	62	84,9	0,2	0,895	0,975
	Да	12	11,8	10	13,7			0,880
	Затрудняюсь ответить	2	2,0	1	1,4			0,769
Прием поливитаминов в настоящее время	Нет	59	57,8	60	82,2	14,6	0,001	0,001
	Да	41	40,2	10	13,7			<0,001
	Затрудняюсь ответить	2	2,0	3	4,1			0,703
Прием препаратов железа в настоящее время	Нет	92	90,2	68	93,2	1,6	0,446	0,679
	Да	5	4,9	1	1,4			0,399
	Затрудняюсь ответить	5	4,9	4	5,5			0,860
Применение антибиотиков у ребенка когда-либо	Нет	48	47,1	24	32,9	5,0	0,082	0,085
	Да	51	50,0	43	58,9			0,312
	Затрудняюсь ответить	3	2,9	6	8,2			0,225
Вакцинация ребенка	Нет	2	2,0	5	6,9	1,5	0,216	0,105
	Да	100	98,0	68	93,2			0,110

Обнаружено что у детей с вульвовагинитом (основная группа) употребление поливитаминов реже (13,7 %), чем у здоровых детей (группа сравнения) (40,2 %) (р <0,001). Отсутствовали различия в частоте употребления витамина Д, препаратов железа и антибиотиков и наличия или отсутствия вакцинации.

При построении одномерной логит-модели прием поливитаминов ребенком ассоциирован с меньшим риском развития ВВ: ОШ = 0,24 (95 % ДИ: 0,11–0,52).

3.1.7 Вклад влияния аллергии на риск возникновения вульвовагинита

Нами выявлена высокая частота встречаемости аллергии у девочек с вульвовагинитом – 41,1 % – в сравнении с 23,5 % (р = 0,021). При анализе вида встречаемых аллергий установлено, что в группе девочек с вульвовагинитом

выше процент девочек с пищевой аллергией – 34,3 % против 16,7 % ($p = 0,012$) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Виды встречаемости аллергий у девочек исследуемых групп

Показатель	Да/Нет	Группа сравнения		Основная группа		хи2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Наличие аллергии	Нет	78	76,5	43	58,9	5,4	0,021
	Да	24	23,5	30	41,1		
Эпидермальная аллергия	Нет	99	97,1	70	95,9	0,0	1,000
	Да	3	2,9	3	4,1		
Бытовая аллергия	Нет	101	99,0	72	98,6	0,0	1,000
	Да	1	1,0	1	1,4		
Лекарственная аллергия	Нет	100	98,0	70	95,9	0,1	0,703
	Да	2	2,0	3	4,1		
Пищевая аллергия	Нет	85	83,3	48	65,8	6,3	0,012
	Да	17	16,7	25	34,3		
Пыльцевая аллергия	Нет	99	97,1	70	95,9	0,0	1,000
	Да	3	2,9	3	4,1		
Грибковая аллергия	Нет	102	100,0	72	98,6	0,0	0,866
	Да	–	–	1	1,4		
Неуточненная аллергия	Нет	99	97,1	70	95,9	0,0	1,000
	Да	3	2,9	3	4,1		

Для количественной оценки вклада аллергии в риск развития ВВ были рассчитаны отношения шансов в одномерной логит-модели и их 95 % доверительные интервалы (ДИ). Установлено, что факт наличия аллергии к любым веществам увеличивает риск развития вульвовагинита в 2,27 раза (ОШ = 2,27, 95 %-ные ДИ: 1,18–4,36); наличие пищевой аллергии увеличивало риск в 2,6 раза (ОШ = 2,60, 95 % ДИ: 1,28–5,30).

Суммарное количество аллергий по специфичности составило у здоровых 28,4 %, а у больных 53,5 %, за счет поливалентной сенсibilизации (Рисунок 3.6). Числами на графике обозначены только доли пищевой аллергии, которая вносит основной вклад в различие групп.

Нами проанализирована частота употребления девочками сладостей: конфет, варенья, мёда, кондитерских изделий (Рисунок 3.7). Девочки из группы сравнения употребляли сладости чаще, чем девочки из основной группы, что, вероятно, взаимосвязано с исходно более высокой частотой

наличия пищевой аллергии в основной группе и более тщательным подбором питания.

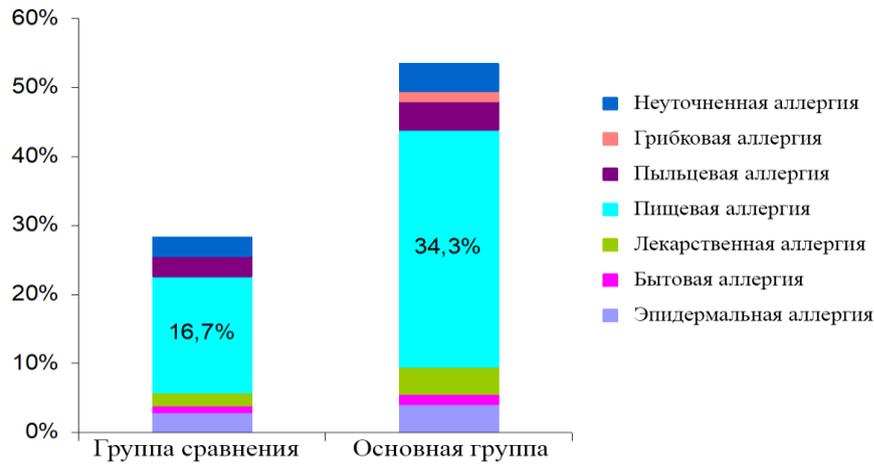


Рисунок 3.6 – Частота аллергии в группах девочек нейтрального периода

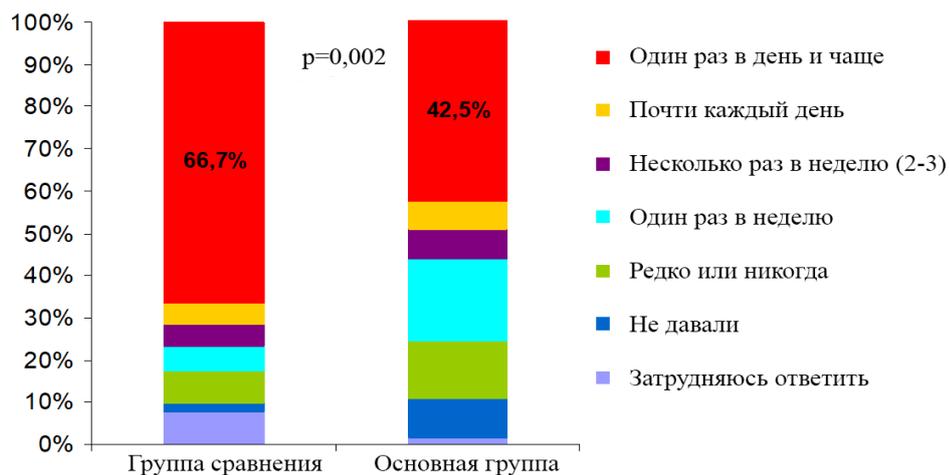


Рисунок 3.7 – Частота употребления сладостей в исследуемых группах девочек

3.1.8 Распространенность аллельных вариантов гена лактазы *C/T-13910* как фактор риска возникновения вульвовагинита

При изучении распространенности аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы выявлено, что генотип *TT* имели 11 девочек (10,7 %), генотип *CT* – 39 девочек (37,9 %) и генотип *CC* – 53 девочки (51,4 %) (Рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Соотношение аллельных вариантов полиморфизма -13910 C/T гена лактазы в популяции детей г. Самары

Нами было установлено, что у девочек с избыточной массой тела и ожирением чаще развивается вульвовагинит (ОШ = 2,79; 95 % ДИ: 1,2–6,53), и соответственно мы также проанализировали, существует ли зависимость между массой тела девочек по центильным коридорам (Таблица 3.17) с соотношением аллельных вариантов полиморфизма -13910 C/T гена лактазы.

Таблица 3.17 – Масса тела в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 C/T гена лактазы

MCM6: -13910 C/T	Масса тела, центили													
	<3 %		3–10 %		10–25 %		25–75 %		75–90 %		90–97 %		>97 %	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
CC	2	29	4	67	4	57	24	50	6	50	5	56	8	57
CT	4	57	2	33	2	29	17	35	6	50	3	33	5	36
TT	1	14	0	0	1	14	7	15	0	0	1	11	1	7

Примечание: $\chi^2 = 5,6$; $P = 0,935$.

Центильные коридоры сформированы по росту в зависимости от возраста (Рисунок 3.9).

Статистической значимости различий в росте девочек с различными полиморфизмами гена лактазы не выявлено, но можно заметить, что редкий полиморфизм TT гена лактазы MCM6 представлен только у девочек с нормальным и повышенным относительно возраста ростом (от 25-го перцентиля и выше). При

укрупнении градации роста ниже 25-го и выше 25-го перцентиля статистической значимости также выявлено не было (Таблица 3.18).

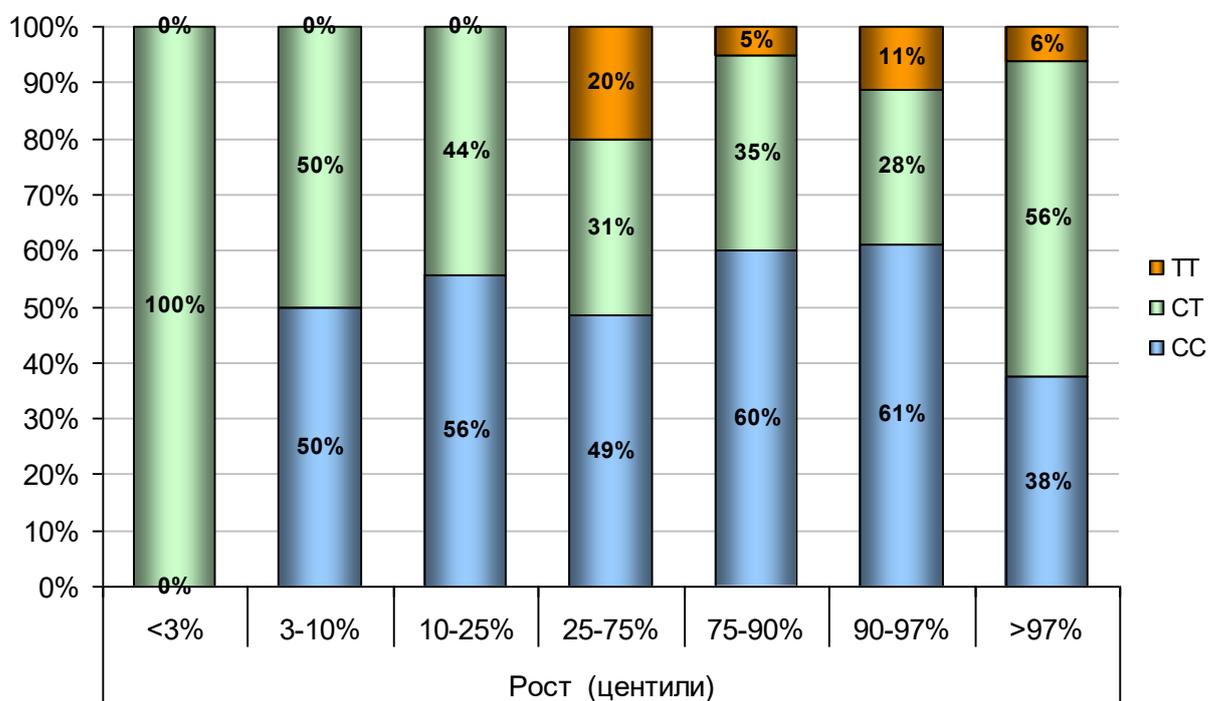


Рисунок 3.9 – Рост в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы ($\chi^2 = 10,7$; $P = 0,557$)

Таблица 3.18 – Рост в зависимости аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы

Генотип	Ниже 25 %		25 % и выше	
	Абс.	%	Абс.	%
CC	7	50,0	46	52
CT	7	50	32	36
TT	0	0	11	12

Примечание: $\chi^2 = 2,4$; $P = 0,306$.

Центильные коридоры сформированы по массе тела в зависимости от роста (Рисунок 3.10).

Учитывая увеличение риска развития вульвовагинита в 2,6 раза у девочек с пищевой аллергией (ОШ = 2,60, 95 % ДИ: 1,28–5,30), мы проанализировали зависимость частоты приема молока и наличия аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы, а также наличие желудочно-кишечных симптомов у детей, таких как боль в животе, вздутие

живота, метеоризм и диарея, и предполагаемое отношение симптомов к потреблению молока (по мнению родителей).

Из 53 девочек с генотипом *C/C* у 12 детей родители затруднились ответить на вопросы о частоте приема молока. 27 девочек с генотипом *C/C* из 41 (65,8 %) потребляли молоко 4 и более раз в неделю; потребляли молоко, но редко (3 и менее раз в неделю) – 7 (17,1 %) девочек и крайне редко (3 и менее раз в месяц) – 7 (17,1 %) девочек.

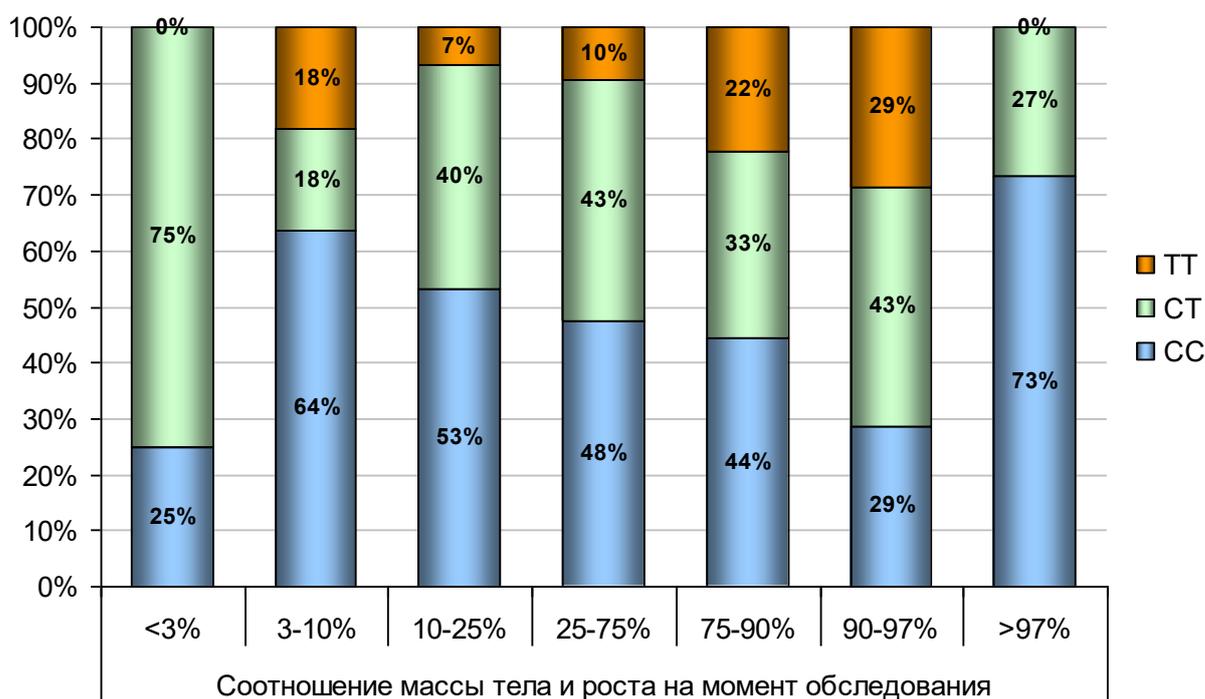


Рисунок 3.10 – Соотношение массы тела и роста в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы ($\chi^2 = 12,8$; $p = 0,387$).

Из 39 девочек с генотипом *C/T* у 37 детей родители ответили на вопросы о частоте потребления молока: 23 (62,1 %) девочки потребляли молоко 4 и более раз в неделю; потребляли молоко, но редко (3 и менее раз в неделю) – 10 (27,0 %) девочек и крайне редко потребляли молоко (3 и менее раз в месяц) – 2 (5,4 %) девочки. Двум девочкам родители никогда не давали молока (5,4 %).

Из 11 девочек с генотипом *T/T* у одной родители затруднились ответить на вопросы о частоте приема молока. 8 девочек с генотипом *T/T* из 10 (80,0 %)

потребляли молоко 4 и более раз в неделю; двум девочкам родители никогда не давали молока (20,0 %) (Рисунок 3.11).

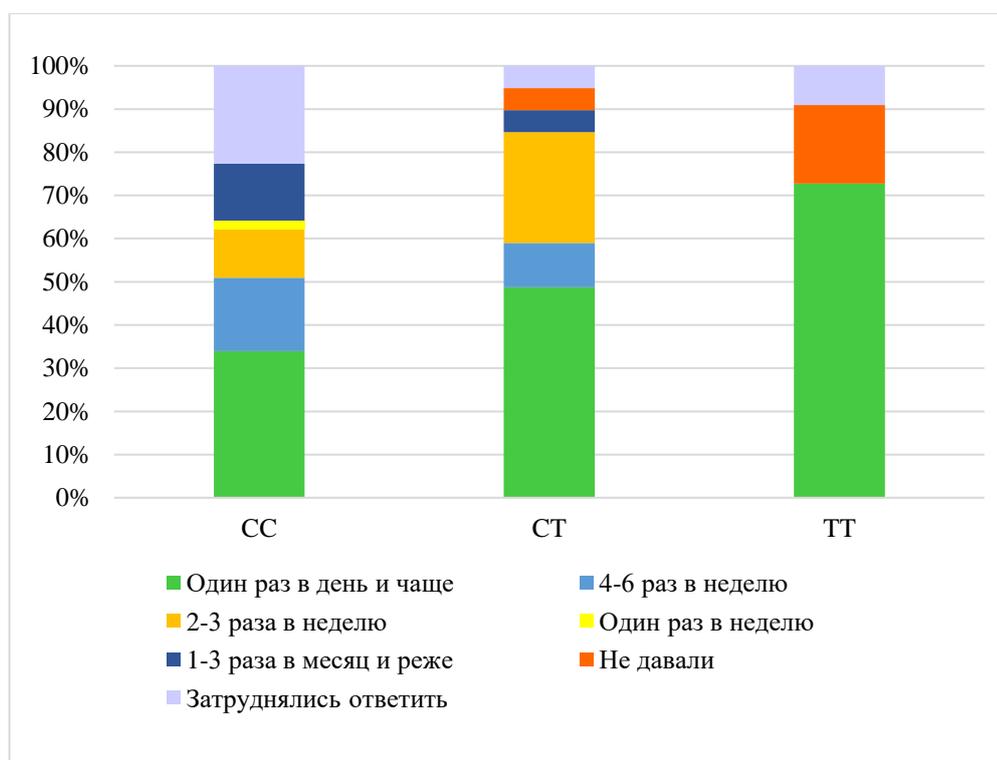


Рисунок 3.11 – Частота употребления молока девочками 3–6 лет с полиморфным локусом гена лактазы *MCM6 -13910 C/T*

Нами изучена взаимосвязь аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы с наличием желудочно-кишечных симптомов у детей, таких как боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея, и предполагаемое отношение симптомов к потреблению молока (по мнению родителей). Из 103 опрошенных родителей девочек 3–6 лет лишь у 4 родители указали на наличие субъективных симптомов непереносимости лактозы. У 99 детей отсутствовали субъективные симптомы непереносимости молочных продуктов и отсутствовала взаимосвязь распространенности аллельных вариантов полиморфизма *-13910 C/T* гена лактазы с частотой потребления молока (Таблица 3.19).

Для анализа генетической предрасположенности и вероятности вульвовагинита применяли анализ Таблиц сопряженности и дополнительно рассматриваем гипотезы доминантности одного или другого аллеля, суммируя гетерозигот с гомозиготами по более частому или редкому гомозиготному варианту (Таблица 3.20).

Таблица 3.19 – Взаимосвязь аллельных вариантов полиморфизма -13910 C/T гена лактазы с наличием желудочно-кишечных симптомов у детей

Генотип	Боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея			
	Нет		Есть	
	Абс	%	Абс	%
C/C-13910	51	51,52	2	50,00
C/T-13910	37	37,37	2	50,00
T/T-13910	11	11,11	–	–

Примечание: $\chi^2 = 0,6$, $p = 0,738$.

Таблица 3.20 – Частота употребления молока девочками 3–6 лет в укрупненной градации (частое vs редкое) с различными полиморфизмами гена лактазы MCM6 -13910 C/T

Генотип	Группа сравнения		Основная группа		ОШ (95 %ДИ) Референс – 1-й аллель	χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%			
Гомозигота 1 C/C	34	49,3	19	55,9	1	1,3	0,525
Гетерозигота C/T	26	37,7	13	38,2	0,89 (0,37–2,14)		
Гомозигота 2 T/T	9	13,0	2	5,9	0,4 (0,08–2,03)		
Итого	69	100	34	100	–	–	–
<i>Гипотеза рецессивности аллеля 1</i>							
Гомозигота 1 C/C	34	49,3	19	55,9	1	0,4	0,528
Гетерозигота + гомозигота 2 (C/T + T/T)	35	50,7	15	44,1	0,77 (0,34– 1,75)		
<i>Гипотеза доминантности аллеля 1</i>							
Гомозигота 1 + Гетерозигота (C/C + C/T)	60	87,0	32	94,1	1	1,2	0,268
Гомозигота 2 T/T	9	13,0	2	5,9	0,42 (0,08–2,05)		
Частоты аллелей							
Аллель 1 C	94	68,1	51	75,0	1	1,0	0,309
Аллель 2 T	44	31,9	17	25,0	0,71 (0,37–1,37)		

Распределения генотипов в обеих группах соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($p = 0,271$ в группе сравнения и $p = 0,909$ в основной группе).

Статистически значимых различий по частоте генотипов в изучаемых группах не найдено.

3.2 Молекулярно-биологическая характеристика биоценоза влагалища у девочек с вульвовагинитом и здоровых девочек нейтрального периода полового развития

3.2.1 Признаки и симптомы вульвовагинита у девочек в нейтральном периоде

Частота появления признаков и симптомов представлена в таблице 3.21. Генитальная эритема была наиболее частым симптомом в этой группе пациенток – у 71,2 % пациенток. 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 %).

Таблица 3.21 – Частота появления признаков и симптомов у девочек изучаемых групп

Показатель	Да/Нет/ Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Жалобы на зуд	Нет	102	100,0	54	74,0	27,8	<0,001
	Да	–	–	19	26,0		
Жалобы на жжение	Нет	102	100,0	61	83,6	15,5	<0,001
	Да	–	–	12	16,4		
Жалобы на покраснение	Нет	102	100,0	23	31,5	100,0	<0,001
	Да	–	–	52	71,2		
Жалобы на высыпания	Нет	102	100,0	73	100,0	–	–
Жалобы на расчесы	Нет	102	100,0	69	94,5	3,5	0,017
	Да	–	–	4	5,5		
Жалобы на выделения	Нет	100	98,0	41	56,2	45,0	<0,001
	Да	2	2,0	32	43,8		
Жалобы на выделения с запахом	Нет	102	100,0	71	97,3	0,9	0,337
	Да	–	–	2	2,7		
Серозные выделения	Нет	102	100,0	49	67,1	34,0	<0,001
	Да	–	–	24	32,9		
Молочные выделения	Нет	102	100,0	64	87,7	10,9	0,001
	Да	–	–	9	12,3		
Творожистые выделения	Нет	102	100,0	73	100,0	–	–

Продолжение Таблицы 3.21

Показатель	Да/Нет/ Значение	Группа сравнения		Основная группа		хи2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Гноевидные выделения	Нет	102	100,0	72	98,6	0,0	0,866
	Да	–	–	1	1,4		
Сукровичные выделения	Нет	102	100,0	73	100,0		
Объем выделений	Нет	100	98,0	41	56,2	47,9	<0,001
	Скудные	2	2,0	22	30,1		
	Умеренные			8	11,0		
	Обильные			2	2,7		

У большинства девочек с вульвовагинитом симптомы сочетались, наиболее часто встречалось сочетание генитальной эритемы с выделениями или сочетание генитальной эритемы с выделениями и жжением (Рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Характеристика клинических проявлений вульвовагинита

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 ($r = -0,251$, $p = 0,044$).

3.2.2 Характеристика состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек в нейтральном периоде полового развития

Общая бактериальная масса микроорганизмов, выявляемая у здоровых девочек, составила $10^{4,83 \pm 0,70}$. Обязательные анаэробы выявлены у 95,9 % девочек, факультативные анаэробы – у 68,4 % девочек. У здоровых девочек преобладали облигатные анаэробы, их соотношение в логарифмированных величинах было $5,03 \pm 0,67$ Lg, факультативные анаэробы – $3,57 \pm 0,49$ Lg. Разница составила $5,03 - 3,57 = 1,46$ Lg. В абсолютном отношении это составляет $10^{1,46} = 28,9$ раз (96,7 % облигатных и 3,3 % факультативных анаэробов), то есть примерно в 30 раз соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы различается.

Нами определены частоты (%) выявления у девочек микроорганизмов (Рисунок 3.13). Наиболее частыми видами микроорганизмов, встречаемых у здоровых девочек в нейтральном периоде, были: *Eubacterium spp.* – у 94,9 % девочек; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* – у 90,8 % девочек и *Peptostreptococcus spp.* – у 89,9 % девочек, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* – у 84,7 %, *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* – у 82,7 %, сем. *Enterobacteriaceae* – у 61,2 %, *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* – у 31,6 %, *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* – у 29,6 %, *Streptococcus spp.* – у 24,5 %, *Atopobium vaginae* – у 10,2 %, *Staphylococcus spp.* – у 7,1 %. *Mycoplasma hominis* выявлена у 2,0 % девочек, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – у 1,0 % девочек и *Candida spp.* – у 1 % девочек. *Lactobacillus spp.* не выявлена ни у одной девочки.

В количественном выражении преобладающими микроорганизмами были *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* – $4,45 \pm 0,72$ Lg, *Eubacterium spp.* – $4,45 \pm 0,55$ Lg, *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* – $4,15 \pm 0,64$ Lg, *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* – $4,15 \pm 0,64$ Lg, *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* – $4,07 \pm 0,69$ Lg, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* – $3,92 \pm 0,54$ Lg,

Lachnobacterium spp. + *Clostridium spp.* – $3,45 \pm 0,33$ Lg, *Mycoplasma hominis* – $2,75 \pm 0,07$ Lg, *Atopobium vaginae* – $1,94 \pm 1,51$ Lg.

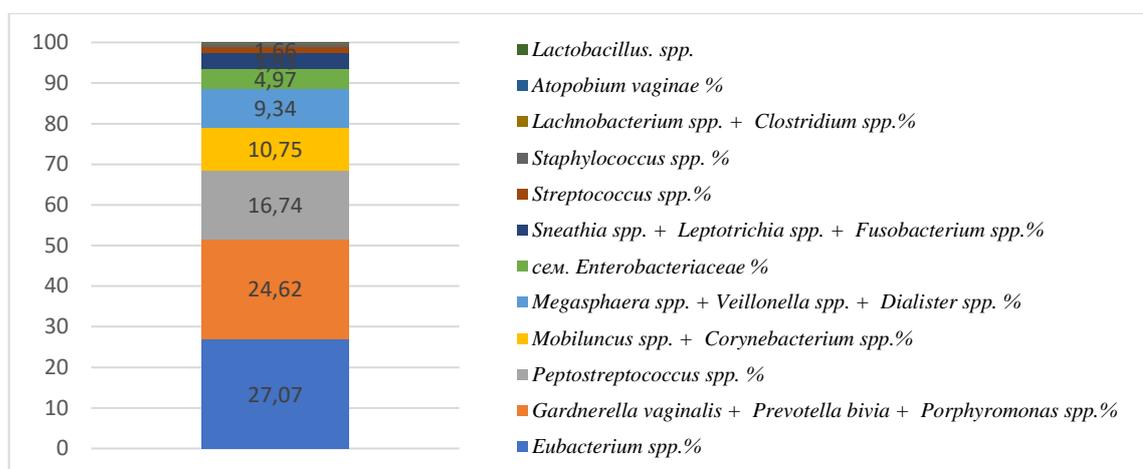


Рисунок 3.13 – Усредненное относительное (%) содержание различных микроорганизмов у здоровых девочек

В группе факультативных анаэробов наиболее часто выявлено семейство *Enterobacteriaceae* в концентрации $3,43 \pm 0,43$ Lg; *Streptococcus spp.* – в концентрации $3,56 \pm 0,44$ Lg и *Staphylococcus spp.* – в концентрации $3,23 \pm 0,39$ Lg.

3.2.3 Сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде полового развития

Общая бактериальная масса у здоровых девочек была выше, чем у девочек с вульвовагинитом ($4,84 \pm 0,71$ и $4,46 \pm 0,94$ соответственно, $p = 0,005$) (Рисунок 3.14).

При вульвовагините уменьшается не только общая бактериальная масса микроорганизмов, но и многообразие 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, $1,04 \pm 0,07$ – при вульвовагините, $p = 0,001$) и индекс Симпсона (более низкий индекс Симпсона у здоровых девочек – $0,33 \pm 0,02$ из

группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный, $0,46 \pm 0,03$ – в группе с вульвовагинитом, $p = 0,004$) (Рисунок 3.15).

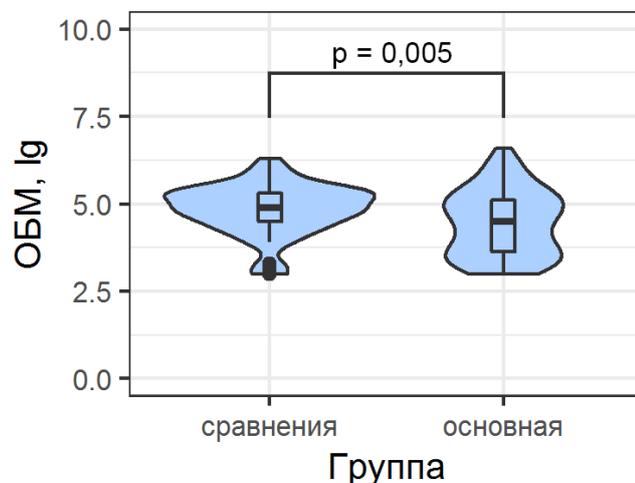


Рисунок 3.14 – Общая бактериальная масса микроорганизмов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом

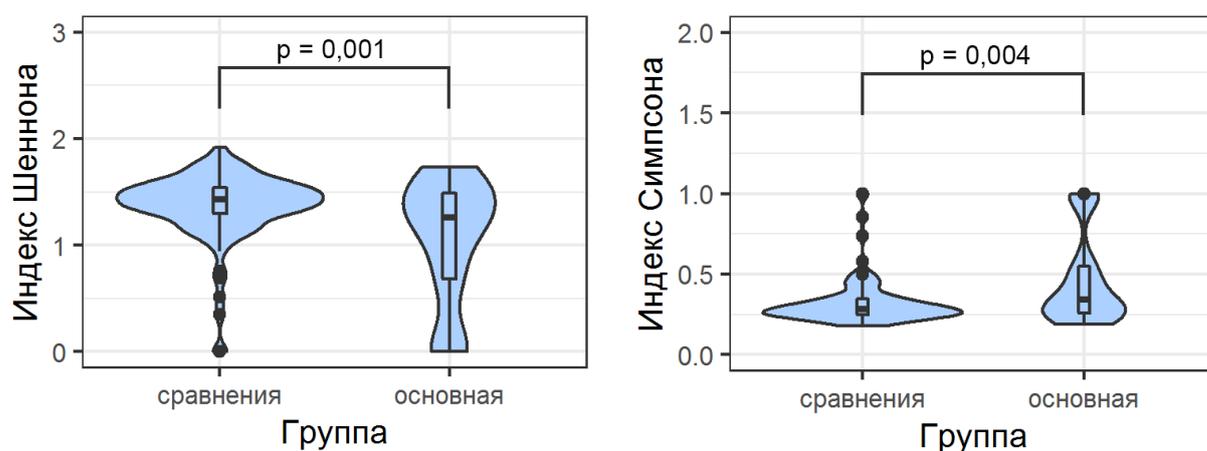


Рисунок 3.15 – Индексы многообразия микроорганизмов

В процентном содержании отдельных видов микроорганизмов преобладающими микроорганизмами у девочек были облигатные анаэробы как в группе девочек с вульвовагинитом – $88,11 \pm 3,08$ % (в абсолютном количестве $10^{4,65}$), так и в группе здоровых девочек – $92,85 \pm 1,59$ % (в абсолютной концентрации – $10^{5,03}$) ($p = 0,466$) (Таблица 3.22, Рисунок 3.16). Факультативные анаэробы у здоровых девочек группы сравнения составили $7,15 \pm 1,59$ %, в основной группе – $11,89 \pm 3,08$ % ($p = 0,758$).

Таблица 3.22 – Абсолютное содержание отдельных видов бактерий в общем пуле микробиоты в изучаемых группах девочек

Микроорганизмы	Группа сравнения		Основная группа		P
	n (%)	M±SD	n (%)	M±SD	
ОБМ, Lg	98 (100 %)	4,84±0,71*	70 (100 %)	4,46±0,94	0,005
<i>Lactobacillus spp.</i>	0 (0,0 %)	–	0 (0,0 %)	–	1,000
сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	60 (61,2 %)	3,43±0,43*	32 (45,7 %)	3,48±0,76	0,026
<i>Streptococcus spp.</i>	24 (24,5 %)	3,57±0,44	14 (20,0 %)	3,48±0,42	0,446
<i>Staphylococcus spp.</i>	7 (7,1 %)	3,23±0,39	3 (4,3 %)	3,37±0,23	0,466
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	89 (90,8 %)	4,45±0,72*	52 (74,3 %)	4,30±0,83	0,006
<i>Eubacterium spp.</i>	93 (94,9 %)	4,45±0,55*	57 (81,4 %)	4,30±0,79	0,009
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia</i> <i>spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	31 (31,6 %)	4,07±0,69*	12 (17,1 %)	4,19±0,90	0,042
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister</i> <i>spp.</i>	81 (82,7 %)	4,15±0,64*	40 (57,1 %)	4,11±0,68	0,002
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	29 (29,6 %)	3,45±0,33	18 (25,7 %)	3,40±0,72	0,621
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	83 (84,7 %)	3,92±0,54*	43 (61,4 %)	3,95±0,64	0,012
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	88 (89,8 %)	4,31±0,64*	43 (61,4 %)	4,30±0,73	0,001
<i>Atopobium vaginae</i>	10 (10,2 %)	1,94±1,51	11 (15,7 %)	1,32±0,50	0,294
<i>Mycoplasma hominis</i>	2 (2,0 %)	2,75±0,07	0 (0,0 %)	–	0,231
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0 (0,0 %)	–	0 (0,0 %)	–	1,000
<i>Ureaplasma_(urealyticum</i> <i>+ parvum)</i>	1 (1,0 %)	1,80	1 (1,4 %)	3,90	0,804
<i>Candida spp.</i>	1 (1,0 %)	3,60	1 (1,4 %)	3,00.	0,817
Облигатные анаэробы	94 (95,9 %)	5,03±0,67*	64 (91,4 %)	4,65±0,98	0,006
Факультативные анаэробы	67 (68,4 %)	3,57±0,49*	37 (52,9 %)	3,61±0,73	0,043

Примечания: в Таблице 3.22 указано, у скольких девочек выявлен каждый микроорганизм в абсолютном выражении и в процентах: n (%); средние значения

логарифмированного количества геном-эквивалентов микроорганизмов рассчитывали только по тем наблюдениям, когда они были выявлены, p - сравнения количества микроорганизмов (lg) с использованием критерия Манна-Уитни.

Процентное содержание отдельных видов бактерий в общем пуле микробиоты в изучаемых группах девочек представлено в Таблице 3.23. Хотя факультативные анаэробы сем. *Enterobacteriaceae* были выявлены у девочек с вульвовагинитом в большей концентрации, чем в группе здоровых девочек, однако в процентном содержании всего пула микроорганизмов их количество составило лишь менее 10 % при вульвовагините и менее 5 % – в группе сравнения ($p = 0,281$). Не изменилось процентное содержание *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* в общем пуле микробиоты в изучаемых группах девочек.

Максимальное снижение процентного содержания облигатных анаэробов в общем пуле микроорганизмов установлено у *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,002$), а также *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ($p = 0,002$), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* ($p = 0,030$); *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* ($p = 0,048$).

Таблица 3.23 – Процентное содержание отдельных видов бактерий в общем пуле микробиоты в изучаемых группах девочек

Микробиота влагалища: процентное содержание отдельных видов бактерий	Группа сравнения, М±m	Основная группа, М±m	P
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,00±0,00	0,00±0,00	1,000
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> %	4,97±1,43	9,79±2,97	0,281
<i>Streptococcus_spp.</i> %	1,62±0,48	1,62±0,51	0,622
<i>Staphylococcus_spp.</i> %	0,56±0,41	0,48±0,46	0,446
<i>Gardnerella_vaginalis</i> + <i>Prevotella_bivia</i> + <i>Porphyromonas_spp.</i> %	24,77±1,75	25,18±3,10	0,378
<i>Eubacterium_spp.</i> %	27,15±1,82	31,42±3,34	0,666
<i>Sneathia_spp.</i> + <i>Leptotrichia_spp.</i> + <i>Fusobacterium_spp.</i> %	3,93±1,24	1,67±0,60	0,048
<i>Megasphaera_spp.</i> + <i>Veillonella_spp.</i> + <i>Dialister_spp.</i> %	9,43±0,92	6,32±1,01	0,002
<i>Lachnobacterium_spp.</i> + <i>Clostridium_spp.</i> %	0,30±0,07	2,03±1,50	0,712

Продолжение Таблицы 3.23

Микробиота влагалища: процентное содержание отдельных видов бактерий	Группа сравнения, М±m	Основная группа, М±m	P
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium_spp.</i> %	10,06±1,46	9,74±1,99	0,030
<i>Peptostreptococcus_spp.</i> %	17,13±1,27	11,66±1,54	0,002
<i>Atopobium_vaginae</i> %	0,07±0,05	0,09±0,07	0,316
Итого, %	100	100	–

Несмотря на преобладание облигатных анаэробов в обеих группах, у здоровых девочек соотношение облигатных к факультативным анаэробам в логарифмированных величинах составило: $5,03 - 3,57 = 1,46$. В абсолютном отношении это составляет $10^{1,46} = 28,9$ раза (96,7 % облигатных и 3,3 % факультативных анаэробов). В группе же с вульвовагинитом это соотношение в логарифмах составило $4,65 - 3,61 = 1,04$, что в абсолютном выражении равно $10^{1,04} = 10,9$ (в среднем 91,6 % облигатных и 8,4 % факультативных анаэробов), то есть примерно в 30 и в 10 раз соотношение облигатные/факультативные различается (Рисунок 3.16).

При вульвовагините было снижено абсолютное количество облигатных анаэробов ($10^{4,65 \pm 0,98}$ по сравнению со здоровыми девочками – $10^{5,03 \pm 0,67}$, $p = 0,006$) и увеличено абсолютное количество факультативных анаэробов (при вульвовагините – $10^{3,61 \pm 0,73}$ и у здоровых – $10^{3,57 \pm 0,49}$, $p = 0,043$).

Относительное и абсолютное количество облигатных анаэробов

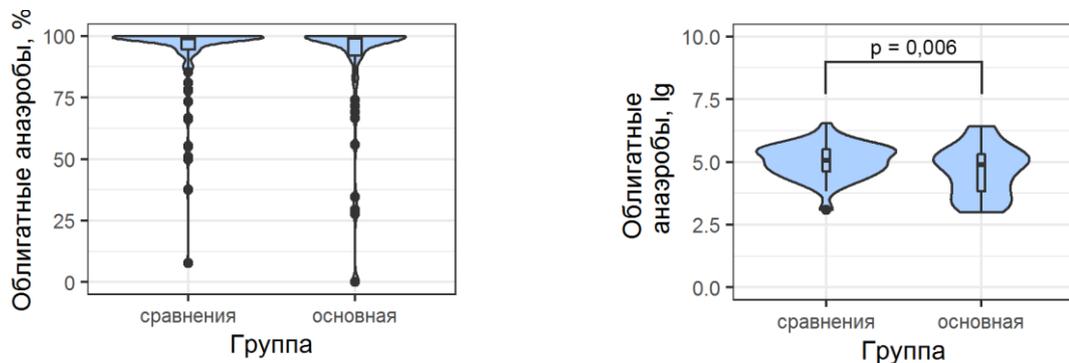
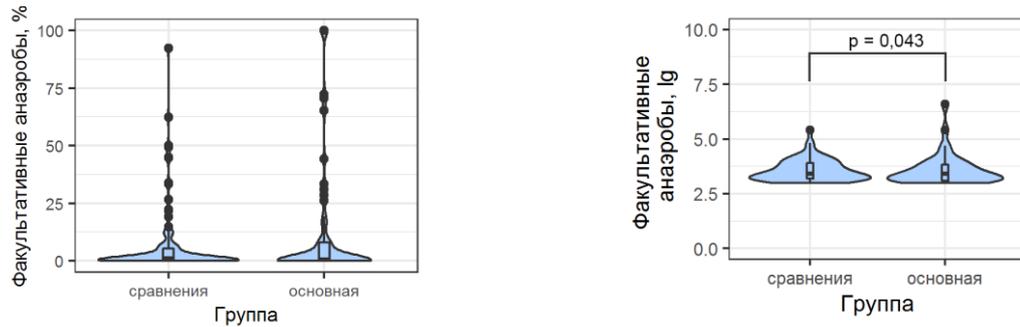


Рисунок 3.16 – Относительное и абсолютное количество облигатных и факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом

Относительное и абсолютное количество факультативных анаэробов



Продолжение Рисунка 3.16

Нами определены частоты (%) выявления у девочек микроорганизмов (у скольких процентов девочек они есть) (Рисунок 3.17).

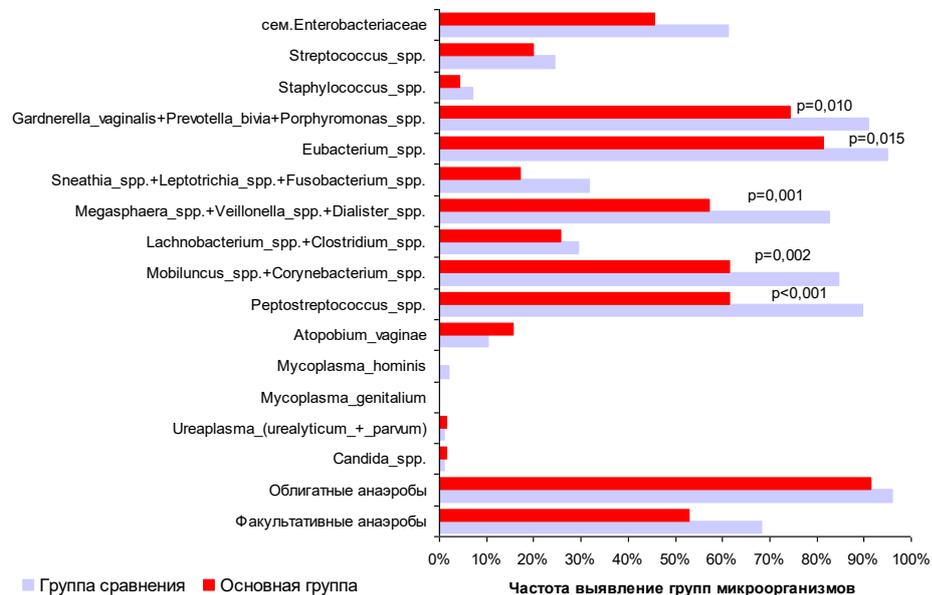


Рисунок 3.17 – Частота встречаемости различных групп микроорганизмов у девочек с наличием и отсутствием вульвовагинита

Наиболее частыми видами микроорганизмов, встречаемых у здоровых девочек в нейтральном периоде, были: *Eubacterium spp.* – у 94,9 % девочек; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* – у 90,8 % девочек и *Peptostreptococcus spp.* – у 89,9 % девочек. В количественном выражении преобладающими микроорганизмами у здоровых девочек были те же микроорганизмы *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* – $4,45 \pm 0,72$ Lg, *Eubacterium spp.* – $4,45 \pm 0,55$ Lg, *Peptostreptococcus spp.* – $4,31 \pm 0,64$ Lg. (Рисунок 3.18).

Облигатные анаэробы при вульвовагините, несмотря на их преобладание в целом, встречались реже, в частности, *Peptostreptococcus spp.* выявлены лишь у 61,4 % девочек с вульвовагинитом и 89,8 % – в группе сравнения ($p = 0,002$), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* лишь у 61,4 % девочек с вульвовагинитом и у 84,7 % – в группе сравнения ($p = 0,048$), *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* лишь у 57,1 % при вульвовагините и 82,7 % – в группе сравнения ($p = 0,004$). Увеличилась частота встречаемости *Atopobium vaginae* 15,7 % – при вульвовагините и 10,2 % – в группе сравнения ($p = 0,002$).

В абсолютной концентрации значительно уменьшилось количество *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp* ($4,30 \pm 0,83$ lg – при вульвовагините и $4,45 \pm 0,72$ lg – в группе сравнения, $p = 0,006$), *Eubacterium spp.* ($4,30 \pm 0,79$ lg – при вульвовагините и $4,45 \pm 0,55$ lg – в группе сравнения, $p = 0,006$), *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ($4,15 \pm 0,64$ Lg – при вульвовагините и $4,11 \pm 0,68$ lg – в группе сравнения, $p = 0,002$), *Peptostreptococcus spp.* ($4,31 \pm 0,64$ lg – при вульвовагините и $4,30 \pm 0,73$ lg – в группе сравнения, $p = 0,001$), *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* ($4,19 \pm 0,90$ lg – при вульвовагините и $4,07 \pm 0,69$ lg в группе сравнения, $p = 0,042$), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* ($3,95 \pm 0,64$ lg – при вульвовагините и $3,92 \pm 0,54$ lg в норме, $p = 0,012$).

Gardnerella vaginalis + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*

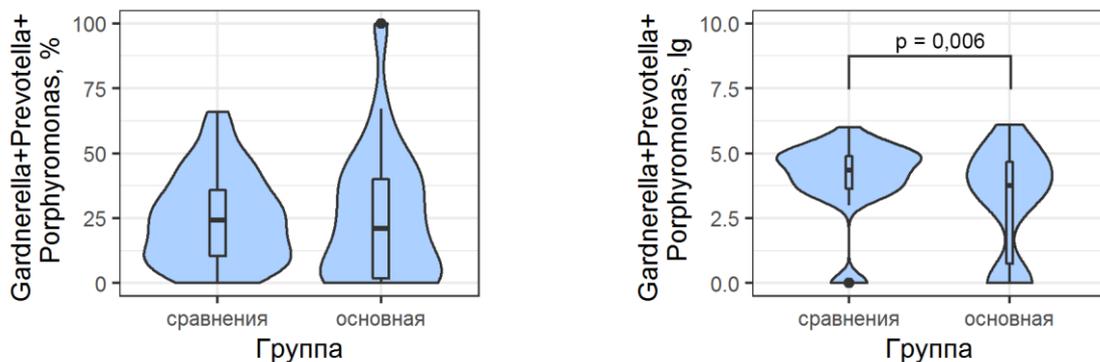
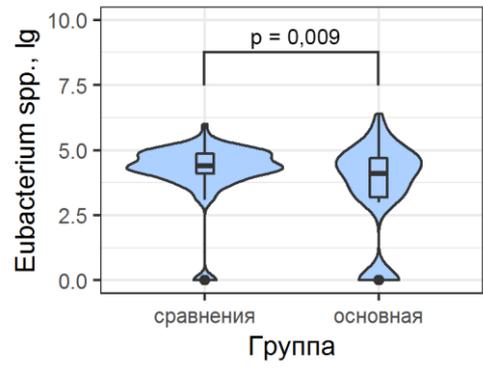
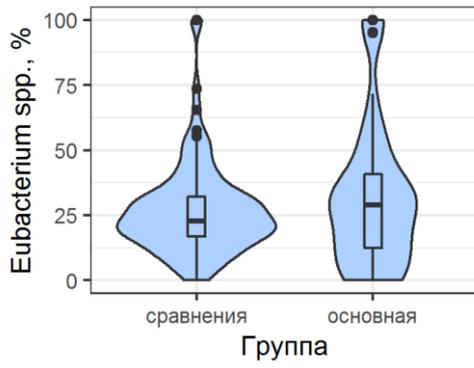
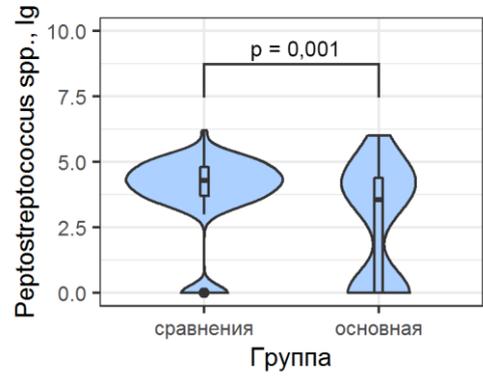
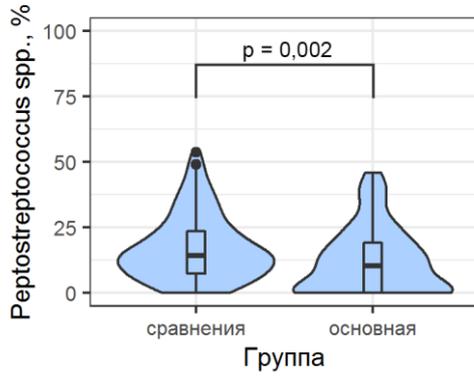
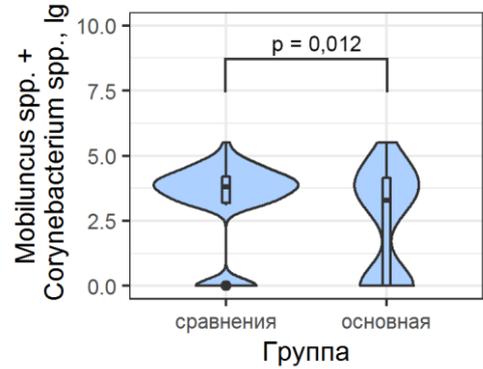
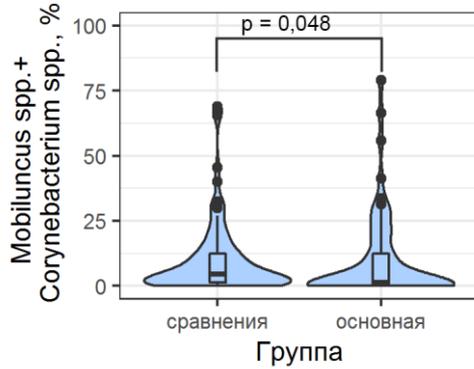
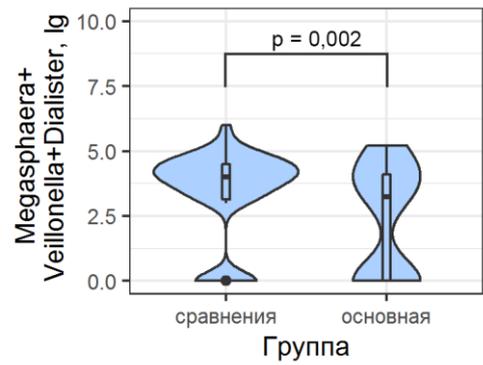
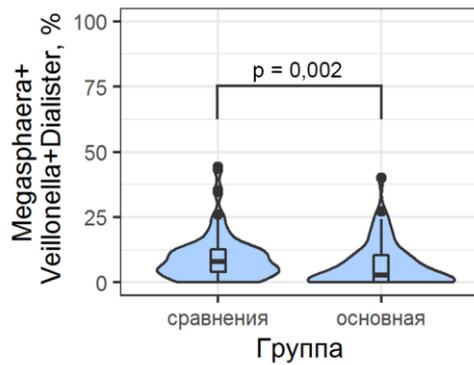
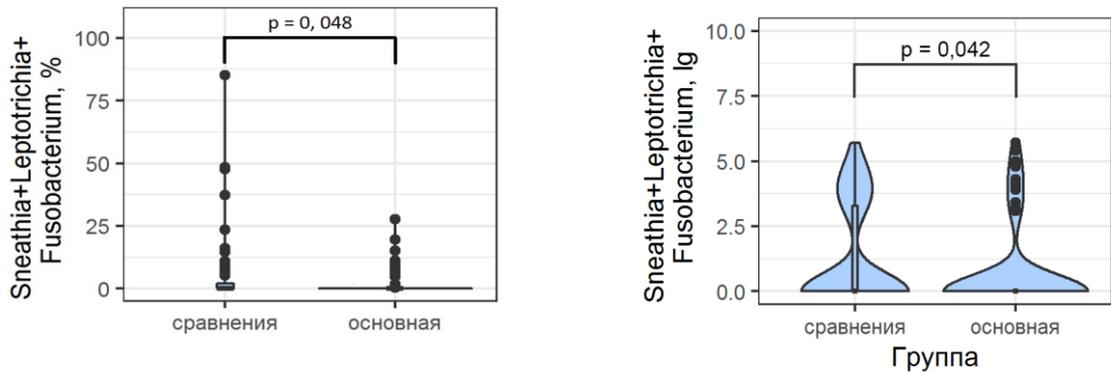


Рисунок 3.18 – Относительная и абсолютная концентрация облигатных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом

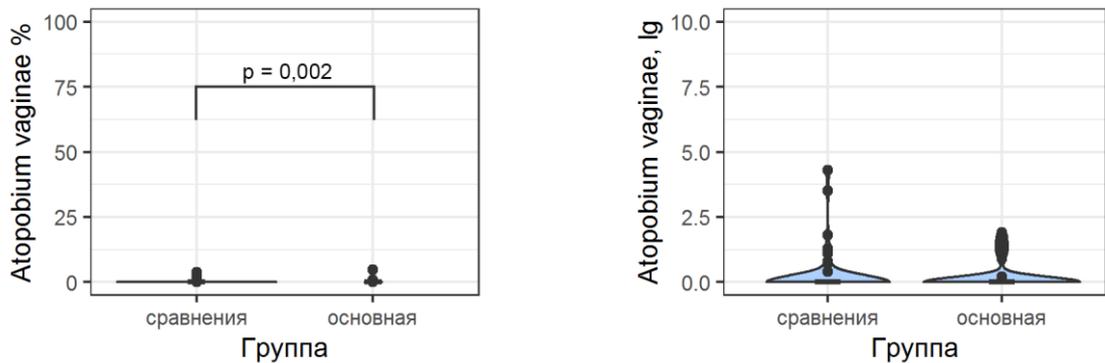
Eubacterium spp.*Peptostreptococcus spp.**Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.**Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.*

Продолжение рисунка 3.18

Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.



Atopobium vaginae



Продолжение Рисунка 3.18

В группе с вульвовагинитом на фоне снижения относительного количества облигатных анаэробов частота встречаемости факультативных анаэробов осталась практически неизменной (52,9 % – при вульвовагините и 68,4 % – в группе сравнения, $p = 0,067$) на фоне увеличения их абсолютной концентрации. В частности, сем. *Enterobacteriaceae* встречалось у 45,7 % девочек, в группе сравнения – 61,2 % ($p = 0,074$), *Streptococcus_spp.* – у 20,0 % девочек и у 24,5 % – в группе сравнения, *Staphylococcus_spp.* у 4,3 % – в группе с вульвовагинитом и 7,1 % – в группе сравнения. В абсолютной концентрации значительно увеличилось количество микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*: $10^{3,48 \pm 0,76}$ – при вульвовагините и $10^{3,43 \pm 0,43}$ – в группе сравнения, $p = 0,026$. Концентрация *Streptococcus_spp.* ($10^{3,48 \pm 0,42}$ – при вульвовагините и $10^{3,57 \pm 0,44}$ – в группе контроля) и *Staphylococcus_spp.* ($10^{3,37 \pm 0,23}$ – при вульвовагините и $10^{3,23 \pm 0,39}$ – в группе контроля) осталась неизменной (Рисунок 3.19). *Lactobacillus_spp* не выявлена ни у одной девочки обеих групп.

При проведении корреляционного анализа установлено, что количество *Staphylococcus spp.* обратно коррелировало с продолжительностью лактации как в группе сравнения ($r = -0,212$, $p = 0,048$), так и в основной группе ($r = -0,259$, $p = 0,042$). Количество *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* в группе сравнения прямо коррелировало ($r = 0,210$, $p = 0,038$) с соотношением массы тела и роста при рождении, а в группе девочек с вульвовагинитом найдены прямые корреляции с концентрацией *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ($r = 0,256$, $p = 0,032$). Соотношение массы тела и роста на момент обследования обратно коррелировало в группе сравнения с концентрацией факультативных анаэробов ($r = -0,295$, $p = 0,003$) и, в частности, с концентрацией сем. *Enterobacteriaceae* ($r = -0,246$, $p = 0,014$) и с концентрацией *Streptococcus spp.* ($r = -0,331$, $p = 0,001$).

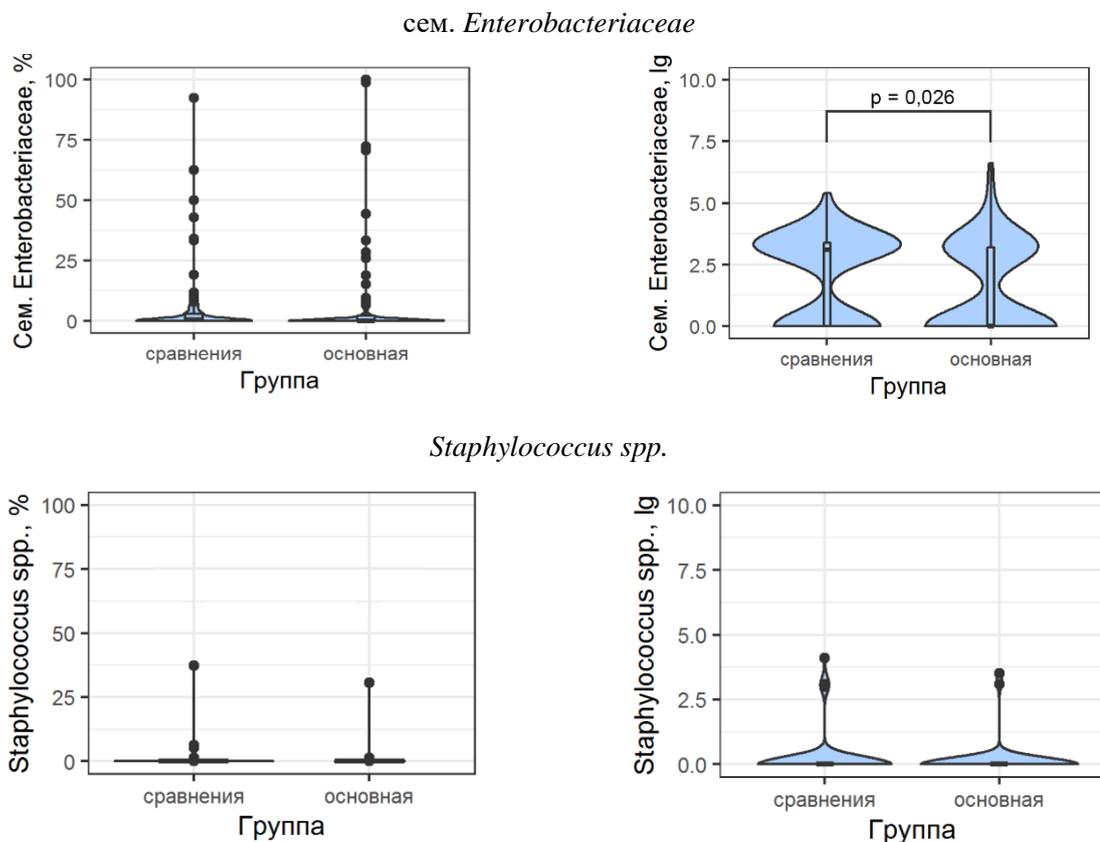
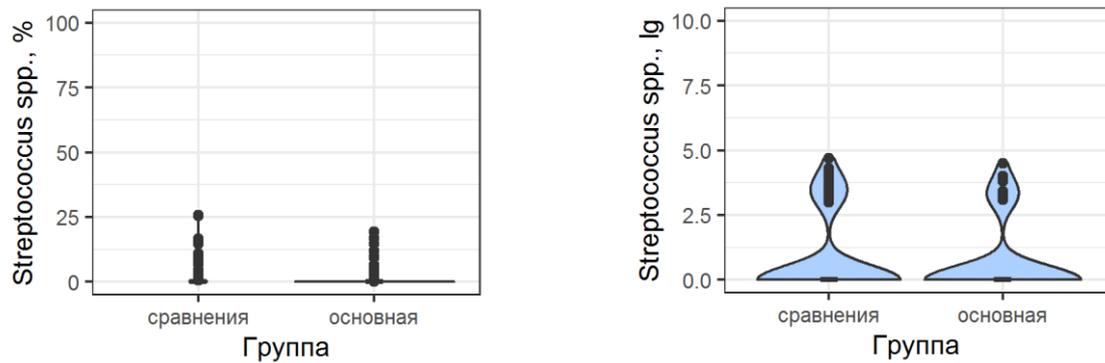


Рисунок 3.19 – Относительная и абсолютная концентрация факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом

Streptococcus spp.

Продолжение Рисунка 3.19

Факт посещения детского сада в группе девочек с вульвовагинитом прямо коррелировал с общей бактериальной массой микроорганизмов ($r = 0,253$, $p = 0,035$), количеством облигатных анаэробов ($r = 0,244$, $p = 0,042$) и обратно коррелировал с концентрацией *Streptococcus spp.* ($r = -0,314$, $p = 0,008$). В группе сравнения факт посещения детского сада не выявил корреляционных связей с концентрацией микроорганизмов.

Факт наличия полной семьи (воспитывается с мамой и папой) в группе здоровых девочек обратно коррелировал 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* ($r = -0,317$, $p = 0,001$). В группе с вульвовагинитом наличие полной семьи имело прямую корреляционную связь с концентрацией сем. *Enterobacteriaceae* ($r = 0,311$, $p = 0,009$).

3.2.4 Сравнительная оценка состава пристеночной микрофлоры влагалища у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клинических проявлений вульвовагинита в нейтральном периоде

Общая бактериальная масса пристеночной микрофлоры влагалища у 98 здоровых девочек составила $10^{4,83 \pm 0,70}$, у девочек с эритемой наружных половых органов общая бактериальная масса микроорганизмов начинается

снижаться, составляя $10^{4,63 \pm 0,88}$, у девочек с выделениями общая бактериальная масса снижается еще больше – $10^{4,47 \pm 1,19}$, минимального количества общая бактериальная масса достигает у девочек с сочетанием эритемы и выделений – $10^{4,44 \pm 1,01}$ ($p = 0,021$) (Рисунок 3.20).

При этом меняется не только общая бактериальная масса микроорганизмов, но и снижается многообразие микроорганизмов, что хорошо показывают индексы Шеннона (более высокий индекс Шеннона у здоровых девочек из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный) и индекс Симпсона (более низкий индекс Симпсона у здоровых девочек из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный) (Рисунок 3.21). В группе здоровых девочек индекс Шеннона $1,36 \pm 0,03$, в группе с эритемой – $1,12 \pm 0,12$, в группе с выделениями – $0,76 \pm 0,25$ ($p = 0,003$ по сравнению со здоровыми), в группе с сочетанием эритемы и выделений – $1,00 \pm 0,10$ ($p < 0,001$ по сравнению со здоровыми). Индекс Симпсона, соответственно: в группе здоровых девочек – $0,33 \pm 0,02$, в группе с эритемой – $0,44 \pm 0,06$, в группе с выделениями – $0,60 \pm 0,13$ ($p = 0,009$ по сравнению со здоровыми), в группе с сочетанием эритемы и выделений – $0,47 \pm 0,05$ ($p = 0,002$ по сравнению со здоровыми).

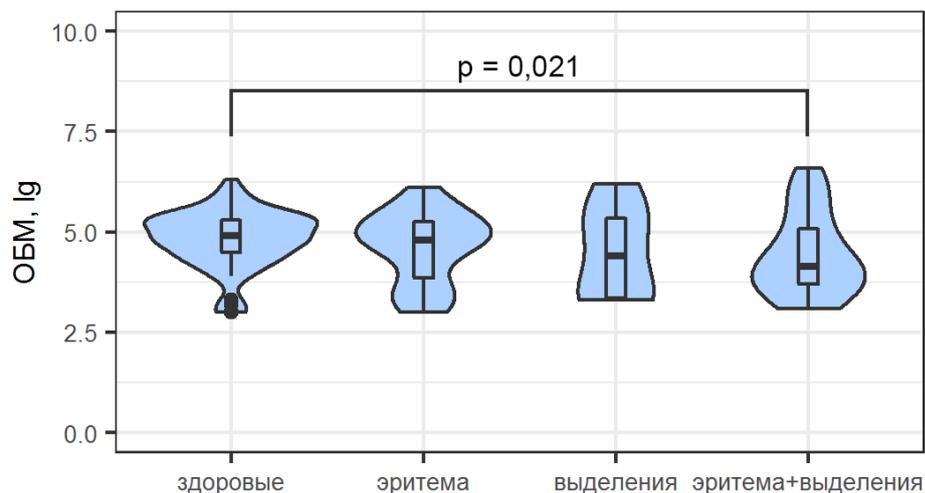


Рисунок 3.20 – Общая бактериальная масса микроорганизмов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита

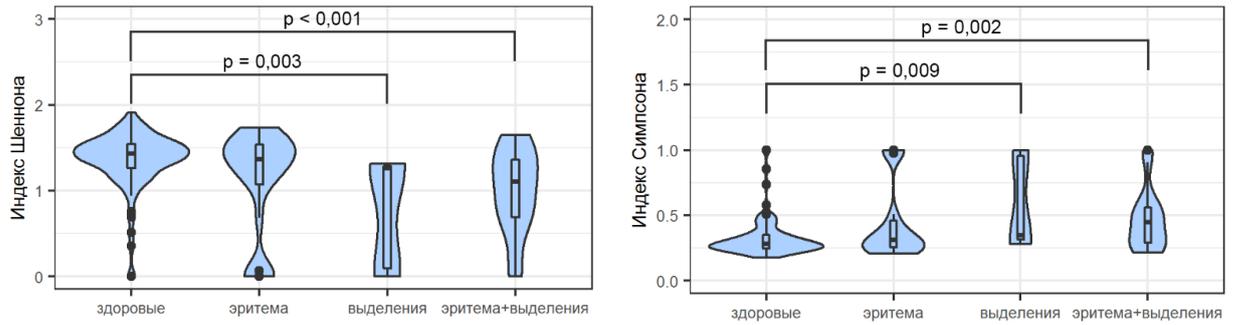
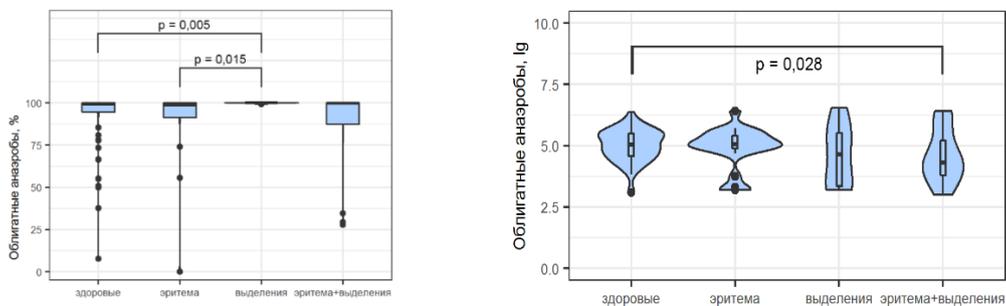


Рисунок 3.21 – Индексы многообразия микроорганизмов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита

При общей бактериальной массе микроорганизмов $10^{4,84}$, выявляемой у здоровых девочек, облигатные анаэробы выявлены у 95,9 % девочек, факультативные анаэробы – у 68,4 % девочек. У здоровых девочек преобладали облигатные анаэробы, их соотношение в логарифмированных величинах было $10^{5,03 \pm 0,67}$, факультативные анаэробы – $10^{3,57 \pm 0,49}$ (Рисунок 3.22).

Относительное и абсолютное количество облигатных анаэробов



Относительное и абсолютное количество факультативных анаэробов

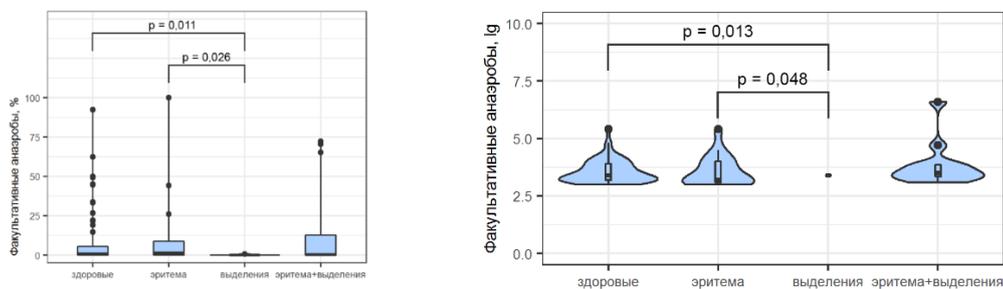


Рисунок 3.22 – Абсолютное и относительное количество облигатных и факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита

При вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы при общей бактериальной массе микроорганизмов $10^{4,63}$ облигатные анаэробы выявлены у 85 % девочек, факультативные анаэробы – у 65 % девочек. Облигатные анаэробы преобладали, их соотношение в логарифмированных величинах было $10^{4,92 \pm 0,84}$, факультативные анаэробы – $10^{3,58 \pm 0,66}$. Разница составила $4,92 - 3,58 = 1,34$ Lg. В абсолютном отношении это составляет $10^{1,34} = 21,9$ раза (83,4 % облигатных и 16,6 % факультативных анаэробов), то есть примерно в 21,9 раза соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы различается (Рисунок 3.23).

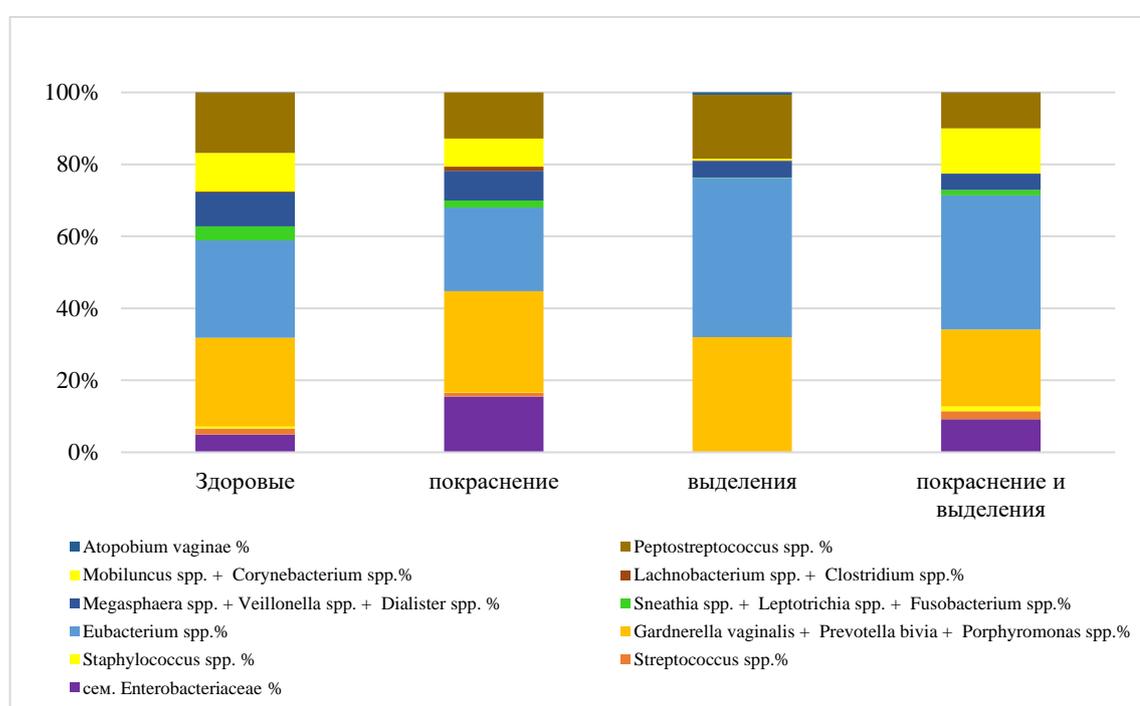


Рисунок 3.23 – Относительное количество облигатных и факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита

При вульвовагините с клиническими проявлениями в виде выделений при общей бактериальной массе микроорганизмов $10^{4,47}$ преобладали облигатные анаэробы, разница их соотношений в логарифмированных величинах составила $4,59 - 3,40 = 1,19$ Lg. В абсолютном отношении это составляет $10^{1,19} = 15,5$ раза, то есть примерно в 15,5 раза соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы различается.

При вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в

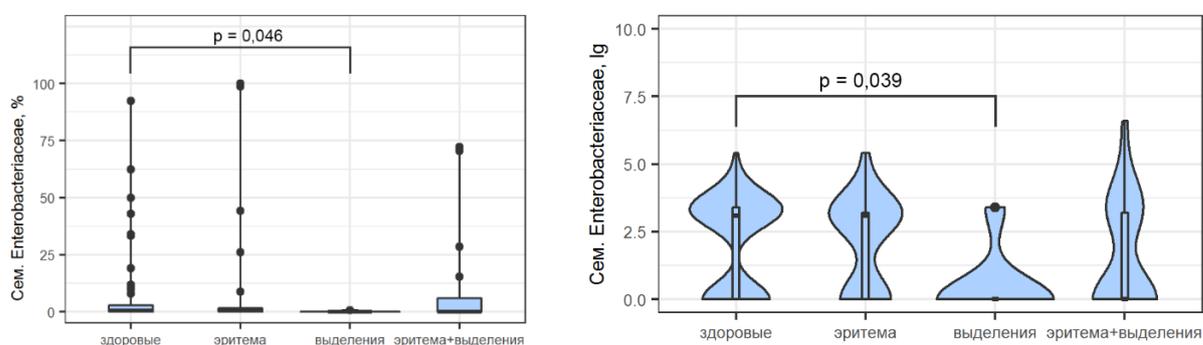
сочетании с выделениями при общей бактериальной массе микроорганизмов $10^{4,44}$ облигатные анаэробы выявлены у 96 % девочек, факультативные анаэробы – у 50 % девочек, в количественном выражении преобладали облигатные анаэробы, их соотношение в логарифмированных величинах было $10^{4,58 \pm 1,05}$, факультативные анаэробы – $10^{3,85 \pm 0,97}$. Разница составила $4,58 - 3,85 = 0,73$. В абсолютном отношении это составляет $10^{0,73} = 5,4$ раза (87,3 % облигатных и 12,7 % факультативных анаэробов), то есть примерно в 5,4 раза соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы различается.

В группе здоровых девочек среди факультативных анаэробов наиболее часто выявлено семейство *Enterobacteriaceae* в концентрации $10^{3,43 \pm 0,43}$ – у 61 % девочек; *Streptococcus spp.* в концентрации $10^{3,57 \pm 0,44}$ – у 26 % девочек и *Staphylococcus spp.* в концентрации $10^{3,23 \pm 0,39}$ – у 7 % девочек. В целом в группе с вульвовагинитом абсолютная концентрация микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* увеличилась ($p = 0,026$), однако при разделении девочек с вульвовагинитом на подгруппы в зависимости от клиники вульвовагинита в подгруппе с эритемой абсолютная концентрация не различалась с группой здоровых и имела тенденция к увеличению количества в подгруппе с эритемой в сочетании с выделениями ($p = 0,099$), а в подгруппе с выделениями без эритемы наблюдались отличия ($p = 0,039$), но подгруппа была слишком малочисленной ($n = 7$) (Рисунок 3.24).

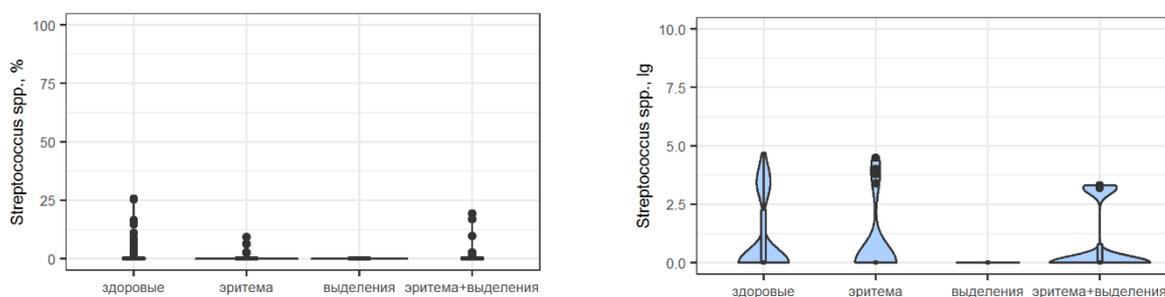
Частота выявления семейства *Enterobacteriaceae* не изменилась у девочек с разными проявлениями вульвовагинита: при наличии у девочки вульвовагинита с эритемой микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* выявлялись у 62 % девочек (61,2 % – у здоровых девочек), при выделениях в сочетании с эритемой – лишь у 42 % девочек. Не увеличился и вклад относительного содержания семейства *Enterobacteriaceae* в общий пул микроорганизмов при вульвовагините: у здоровых девочек – $4,97 \pm 1,43$ %, при вульвовагините с эритемой – $15,50 \pm 6,64$ %, при вульвовагините с выделениями – $0,11 \pm 0,11$ % ($p = 0,046$) и при сочетании эритемы с выделениями – $9,19 \pm 4,32$ %.

Абсолютное количество *Staphylococcus spp.* не изменилось ни в группе с вульвовагинитом, ни в подгруппах в зависимости от клиники вульвовагинита, однако необходимо отметить увеличение относительного количества *Staphylococcus spp.* в общем пуле микроорганизмов у девочек в подгруппе выделений в сочетании с эритемой до $1,36 \pm 1,33$ % по сравнению с $0,56 \pm 0,41$ % у здоровых девочек ($p = 0,038$). Абсолютное и относительное количество *Streptococcus spp.* не изменилось ни в группе с вульвовагинитом в целом, ни в подгруппах в зависимости от клиники вульвовагинита.

сем. Enterobacteriaceae



Streptococcus spp.



Staphylococcus spp.

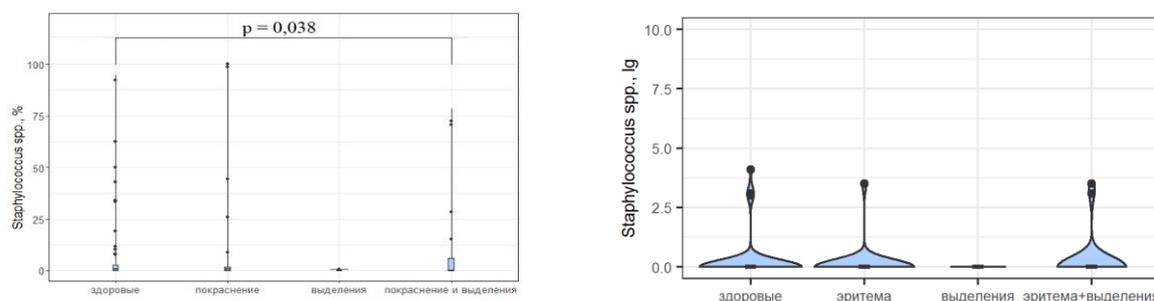


Рисунок 3.24 – Абсолютное и относительное содержание факультативных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от особенностей клинических проявлений

У девочек с вульвовагинитом с клиническими проявлениями в виде эритемы кроме незначительного увеличения количества факультативных анаэробов сохранялось преобладание облигатных анаэробов, отсутствовала значимая разница их в абсолютных количествах.

При вульвовагините с клиническими проявлениями в виде выделений не только изменялось соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы, но и установлено снижение как относительного количества *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* до $0,44 \pm 0,24$ % по сравнению с $10,75 \pm 1,58$ % у здоровых девочек ($p = 0,001$), так и в абсолютных концентрациях – $3,80 \pm 0,75$ Lg по сравнению с $3,92 \pm 0,54$ Lg – у здоровых ($p = 0,038$) (Рисунок 3.25).

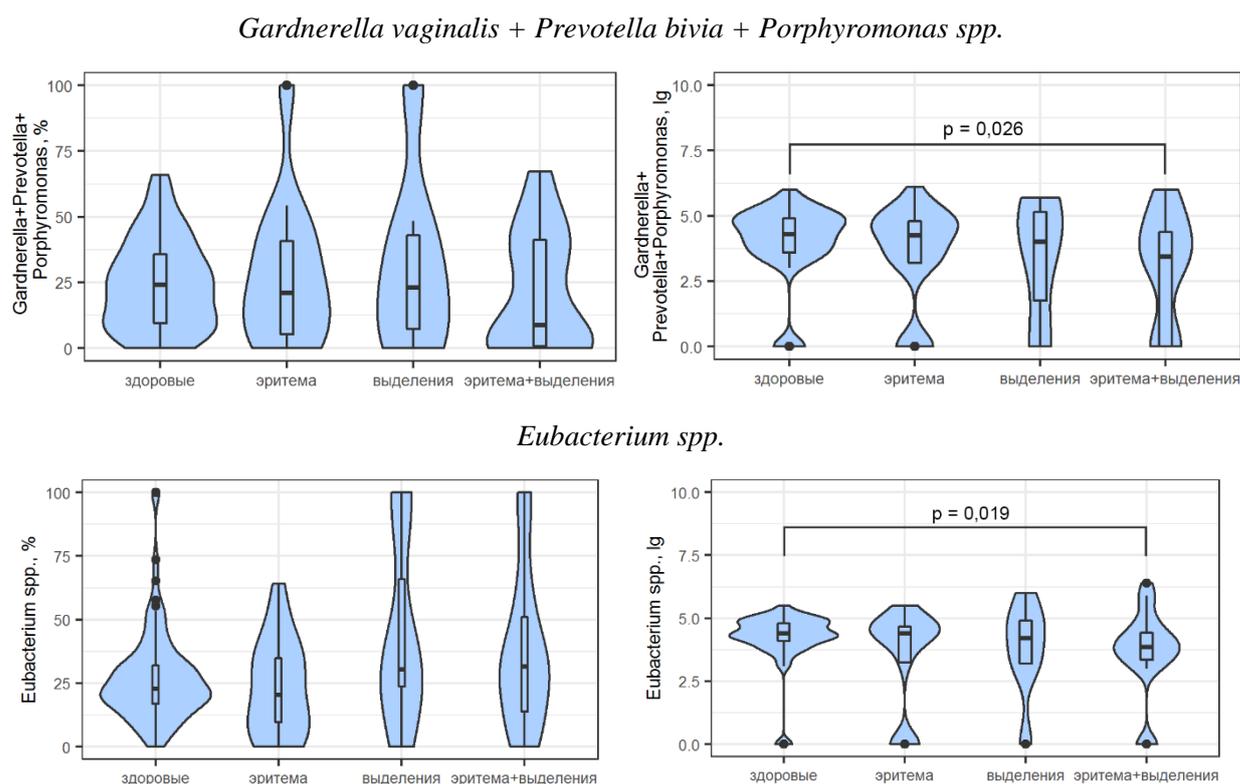
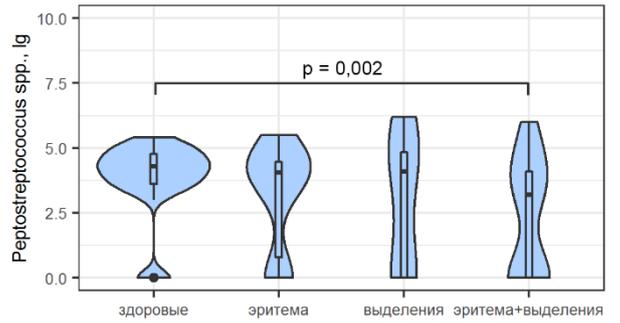
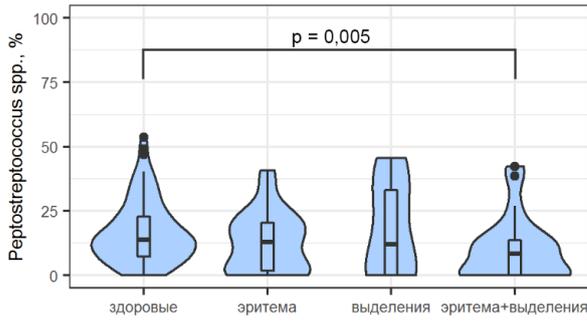
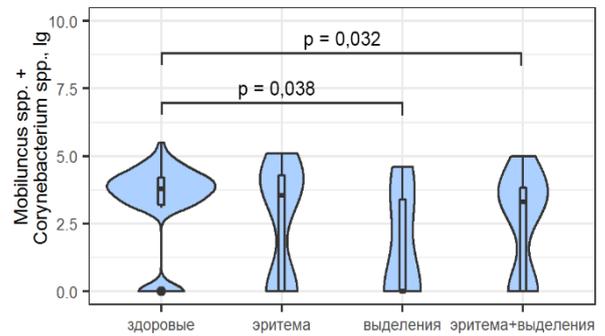
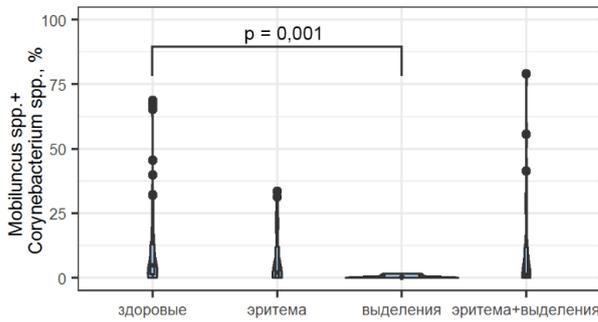


Рисунок 3.25 – Относительная и абсолютная концентрация облигатных анаэробов у здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом в зависимости от клиники вульвовагинита

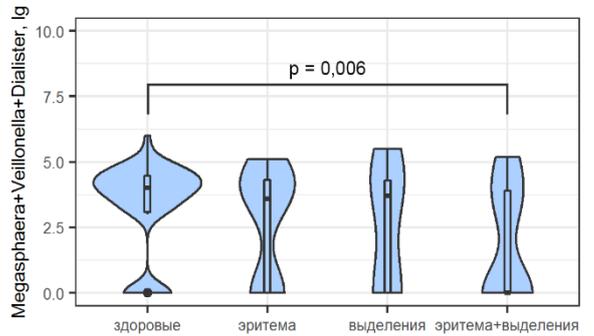
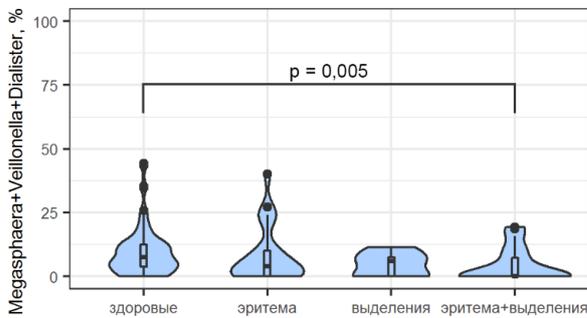
Peptostreptococcus spp.



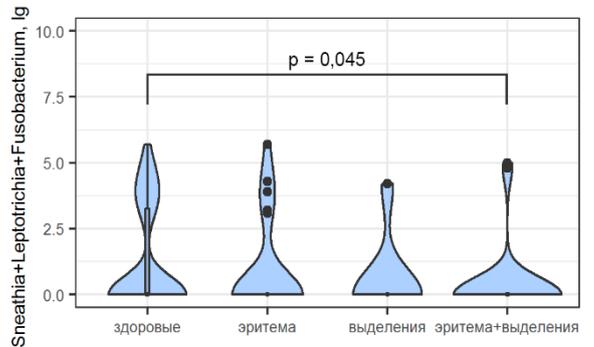
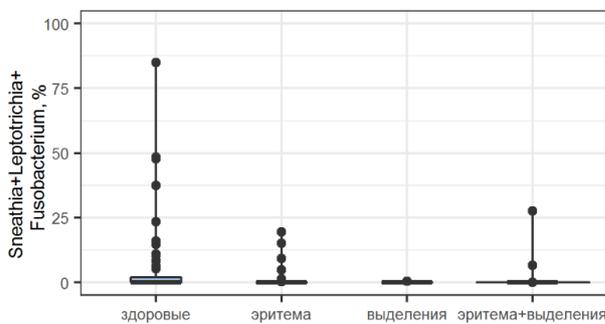
Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.



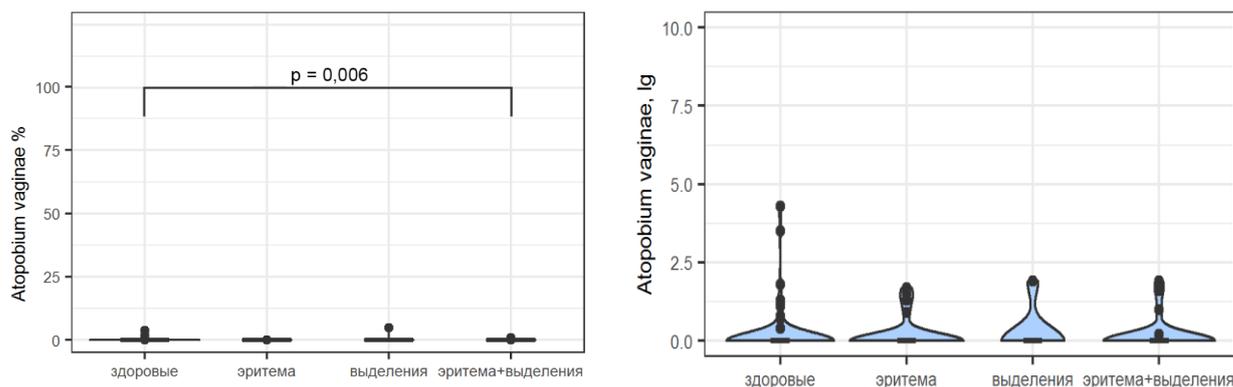
Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.



Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.



Продолжение Рисунка 3.25

Atopobium vaginae

Продолжение Рисунка 3.25

При вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в сочетании с выделениями не только снижалась общая бактериальная масса микроорганизмов, уменьшалась относительная концентрация облигатных анаэробов, но и происходило изменение соотношения микроорганизмов: уменьшалось относительное количество *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* до $4,50 \pm 1,34$ % по сравнению с $9,34 \pm 0,92$ % у здоровых девочек ($p = 0,005$) и *Peptostreptococcus spp.* до $9,98 \pm 2,56$ % по сравнению с $16,74 \pm 1,24$ % у здоровых девочек ($p = 0,005$) (Рисунок 3.25). В абсолютных количествах снизилась концентрация *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* до $4,24 \pm 0,98$ Lg ($p = 0,026$), *Eubacterium spp.* до $4,20 \pm 0,93$ Lg ($p = 0,019$), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* до $3,76 \pm 0,60$ Lg ($p = 0,032$), *Peptostreptococcus spp.* $4,23 \pm 0,96$ Lg ($p = 0,002$). Концентрация *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* увеличилась до $4,90 \pm 0,14$ Lg ($p = 0,045$), однако данный микроорганизм встречался у здоровых в 82 % случаев, а при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в сочетании с выделениями – лишь у 8 % девочек. Относительная концентрация *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* уменьшилась до $4,14 \pm 0,85$ % по сравнению $9,34 \pm 0,92$ % – у здоровых ($p = 0,005$), при абсолютной концентрации $4,14 \pm 0,85$ Lg – при вульвовагините и $4,13 \pm 0,62$ Lg – у здоровых ($p = 0,006$), однако у здоровых *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.*

+ *Dialister spp.* встречалась у 82 % девочек, а при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в сочетании с выделениями – лишь у 46 %.

3.3 Прогнозирование воспалительных заболеваний наружных половых путей у девочек нейтрального периода

3.3.1 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по клиничко-анамнестическим данным

При прогнозировании развития вульвовагинита с учетом клиничко-анамнестических факторов, включая возраст, на основании логит-модели установлено (Таблица 3.24), что увеличивают риск развития вульвовагинита наличие аллергии в 3,76 раза, наличие 3 и более простудных заболеваний в год – в 2,49 раза; уменьшали риск развития вульвовагинита прием поливитаминовых комплексов в настоящее время – на 75 % и более старший возраст девочек (5–6 лет по сравнению с 3–4 года) – на 88 %.

Таблица 3.24 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клиничко-анамнестических данных, включая возраст

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Наличие аллергии	1,32	3,76 (1,68–8,43)	0,001
Прием поливитаминовых комплексов в настоящее время	–1,39	0,25 (0,10–0,65)	0,004
3 и более простудных заболеваний в год	0,91	2,49 (1,15–5,40)	0,021
Возраст (5–6 лет по сравнению с 3–4 года)	–2,15	0,12 (0,05–0,26)	<0,001
Константа	0,40	1,49	0,194

Примечание: чувствительность – 69 %, специфичность – 73 %, при точке разделения – 0,5.

ROC-кривая прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, включая возраст девочек, представлена на Рисунке 3.26. Характеристическая кривая имеет следующие показатели: площадь под графиком, $AUC = 0,81$; стандартная ошибка, $SE = 0,03$; $p < 0,001$; 95 % ДИ: 0,74–0,87.

При прогнозировании развития вульвовагинита с учетом клинико-анамнестических факторов, не включая возраст, на основании логит-модели установлено (Таблица 3.25), что увеличивают риск развития вульвовагинита наличие аллергии – в 2,55 раза, уменьшали риск развития вульвовагинита прием поливитаминовых комплексов в настоящее время – на 78 % и прикладывание к груди в родильном зале – на 78 %.

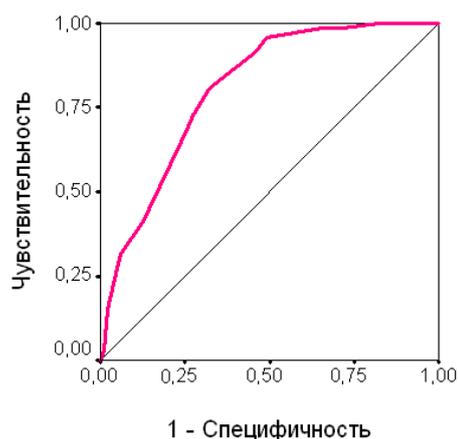


Рисунок 3.26 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных, включая возраст

Таблица 3.25 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных, не включая возраст

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Наличие аллергии	0,94	2,55 (1,26–5,19)	0,010

Продолжение Таблицы 3.25

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Прикладывание к груди в родильном зале	-1,50	0,22 (0,07–0,71)	0,011
Прием поливитаминовых комплексов в настоящее время	-1,52	0,22 (0,10–0,49)	<0,001
Константа	1,10	3,01	0,058

ROC-кривая прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, не включая возраст девочек, представлена на Рисунке 3.27. Характеристическая кривая имеет следующие показатели: площадь под графиком, $AUC = 0,71$; стандартная ошибка, $SE = 0,04$; $p < 0,001$; 95 % ДИ: 0,63–0,79. При точке разделения – 0,5, чувствительность – 43 %, специфичность – 83 %. При точке разделения – 0,4, чувствительность – 88 %, специфичность – 40 %.

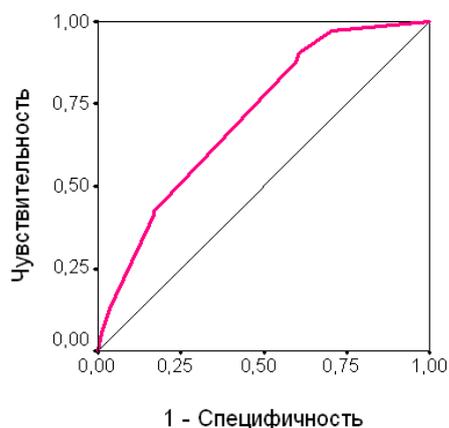


Рисунок 3.27 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных, не включая возраст

При построении деревьев решений мы получили следующий алгоритм принятия решения для клинического врача (Рисунок 3.28).

Прогнозирование осуществляли следующим образом.

1. Левая ветвь: если девочка не принимала поливитаминовые комплексы, у нее нет аллергии, при рождении в родильном зале её приложили к груди и

она без выраженного ожирения (<97 центиля по массово-ростовой Таблице), то прогноз хороший, вероятность вульвовагинита минимальна.

2. Если девочка не принимала поливитаминовые комплексы, у нее нет аллергии, при рождении в родильном зале её приложили к груди, но она имеет выраженное ожирение (>97 центилей по массово-ростовой Таблице), то есть риск развития вульвовагинита.

3. Если девочка не принимала поливитаминовые комплексы, у нее нет аллергии, при рождении в родильном зале её не приложили к груди, то риск развития вульвовагинита высокий.

4. Если девочка поливитаминовые комплексы не принимала, но есть аллергия, то риск развития вульвовагинита высокий.

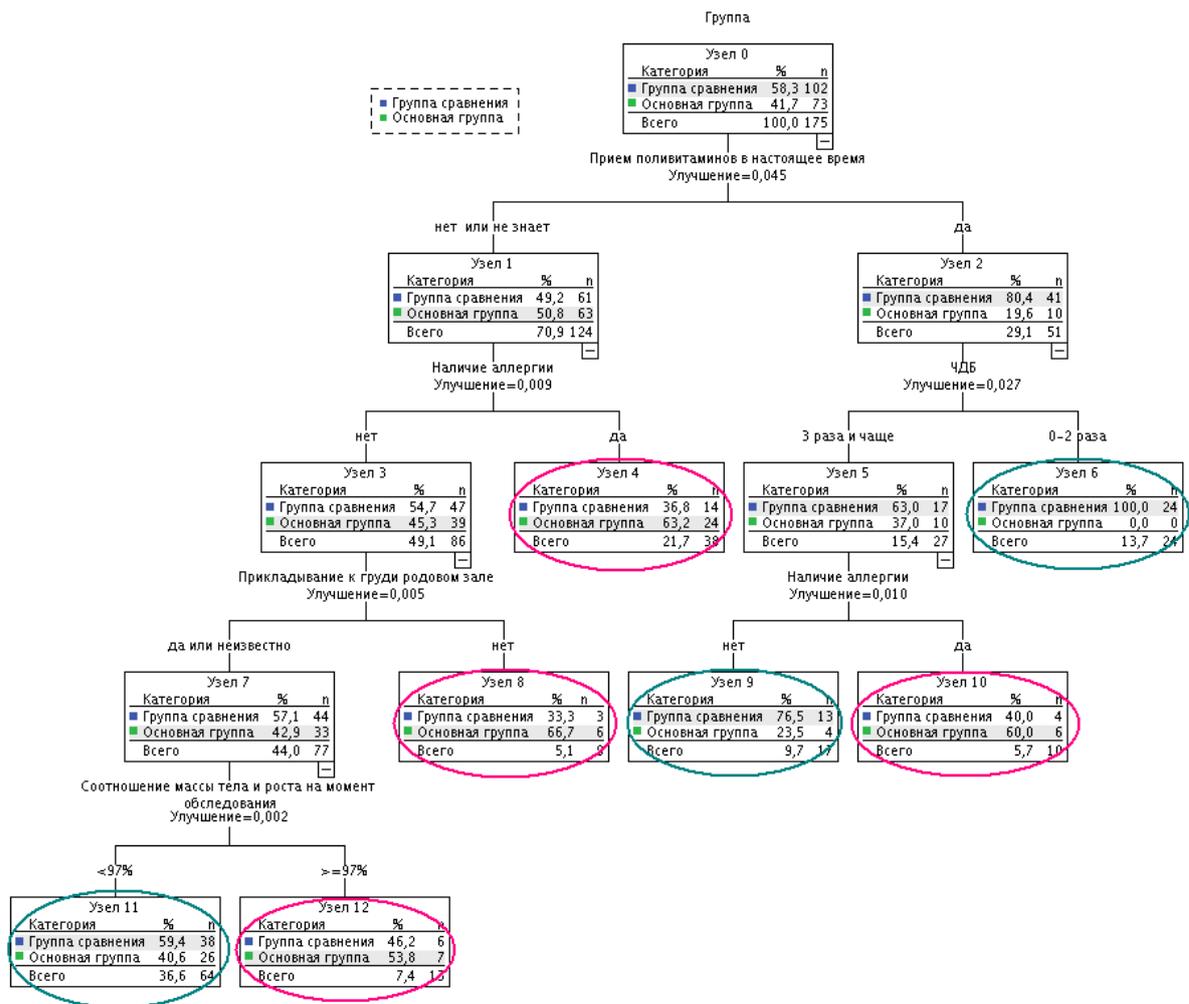


Рисунок 3.28 – Дерево решений на основе клиничко-анамнестических данных, не включая возраст

По правой ветке:

5. Если девочка пьет поливитаминовые комплексы, болеет свыше 3 раз в год, но не имеет аллергии, то риск развития вульвовагинита низкий.

6. Если девочка пьет поливитаминовые комплексы, болеет свыше 3 раз в год, но имеет аллергию, то риск развития вульвовагинита высокий.

И самое последнее, правое ответвление:

7. Если девочка пьет поливитаминовые комплексы и болеет реже 3 раз в год, то прогноз развития вульвовагинита низкий.

3.3.2 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по ОБМ, виду микроорганизмов

Для изучения вклада видов микроорганизмов (факультативные и облигатные анаэробы) и количества ОБМ на вероятность развития вульвовагинита установлено, что главным предсказывающим фактором оказалась ОБМ (Таблица 3.26). Увеличение количества ОБМ снижает вероятность возникновения вульвовагинита на 44 %. Характеристическая кривая (Рисунок 3.29) имеет следующие показатели: площадь под графиком, $AUC = 0,63$; стандартная ошибка, $SE = 0,05$; $p = 0,005$; 95 % ДИ: 0,54–0,72. При точке разделения – 0,5, чувствительность – 40 %, специфичность – 88 %.

Таблица 3.26 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе предсказывающих факторов – бактерии по укрупненным группам: факультативные и облигатные анаэробы и ОБМ

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b_0	ОШ (95 % ДИ)	p
ОБМ, Lg	-0,58	0,56 (0,38–0,83)	0,003
Константа	2,37	10,66	0,011

При решении задачи классификации по этому же набору предикторов (бактерии по укрупненным группам: факультативные и облигатные анаэробы и ОБМ) с помощью деревьев решений главным предсказывающим фактором также оказалась ОМБ (Рисунок 3.30).

Далее с использованием ROC-кривой (Рисунок 3.31) мы попытались подобрать точку разделения ОБМ с приемлемыми чувствительностями и специфичностями. Ниже на графике представлены координаты ROC-кривой в зависимости от возможной точки разделения, а также полусуммы чувствительности и специфичности. Видим из графиков, что хотя самые близкие друг другу и разумные по смыслу Se and Sp получаются при пороговом значении \ln ОБМ 4,85 (чувствительность 57 % и специфичность 62 %), автоматические алгоритмы выбирают точку 3,85, где полусумма чувствительности и специфичности максимальна. В любом случае из этого дерева решений четко следует, что низкое содержание бактерий во влагалище – увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита.

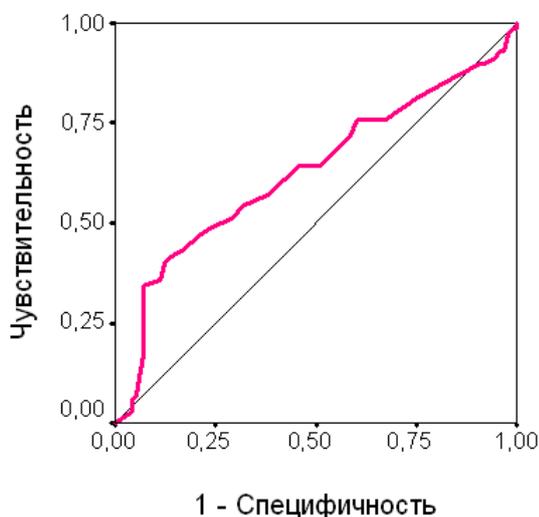


Рисунок 3.29 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе предсказывающих факторов – бактерии по укрупненным группам: факультативные и облигатные анаэробы и ОБМ

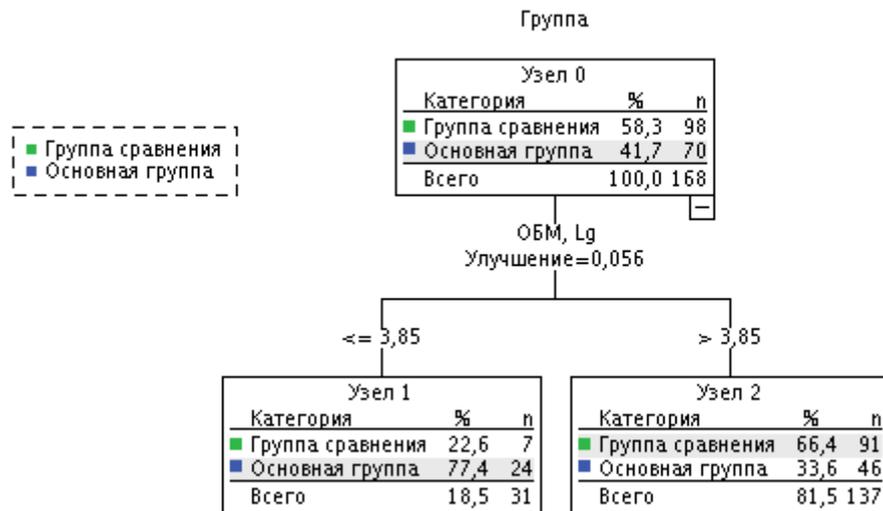


Рисунок 3.30 – Дерево решений на основе оценки бактерии по укрупненным группам: факультативные и облигатные анаэробы и ОБМ

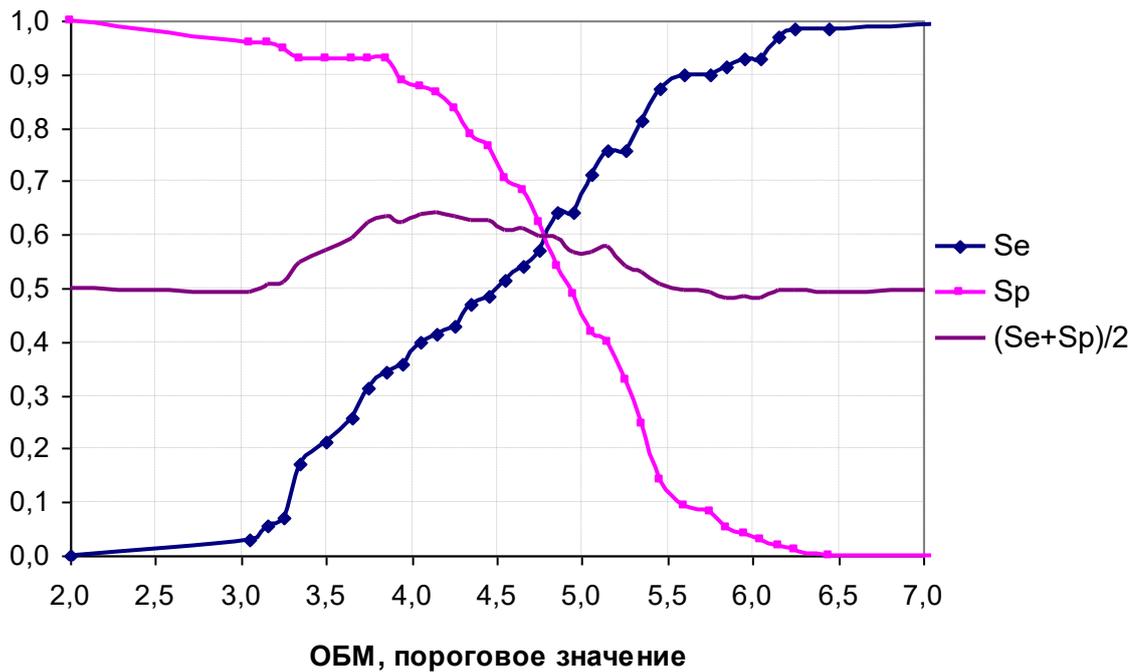


Рисунок 3.31 – Координаты ROC-кривой в зависимости от возможной точки разделения по ОБМ

На следующем этапе мы использовали в качестве потенциальных предсказывающих факторов наличие бактерий в градации есть/нет, без учета количественного их содержания, как вероятность возникновения или, напротив, профилактики возникновения вульвовагинита. Из 16 категорий

микроорганизмов, определяемых системой Фемофлор-16, значимым микроорганизмом явился *Peptostreptococcus spp.* (Таблица 3.27). Установлено, что наличие *Peptostreptococcus spp.* снижает вероятность возникновения вульвовагинита на 92 %. Характеристическая кривая имеет следующие показатели: площадь под графиком, AUC = 0,64; стандартная ошибка, SE = 0,05; $p < 0,001$; 95 % ДИ 0,08–0,41. При точке разделения 0,5, что соответствует отсутствию *Peptostreptococcus spp.* во влагалищном содержимом, чувствительность – 39 %, специфичность – 90 %.

Ниже на Рисунке 3.32 приведены две ROC-кривые: сплошной линией показаны *Peptostreptococcus spp.* как качественных признак (если они есть, то прогноз хороший, если нет, то плохой). И сплошная линия отражает тестирование количественного содержания *Peptostreptococcus spp.* Площади под графиком у обеих кривых очень близки, и сами они практически совпадают. При количественном анализе данного вида пороговая точка оказалась 4,25 Lg содержания *Peptostreptococcus spp.* меньше 4,25 увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита. Характеристическая кривая с количественными характеристиками имеет следующие показатели: площадь под графиком, AUC = 0,65; стандартная ошибка, SE = 0,04; $p = 0,001$; 95 % ДИ: 0,56–0,74.

Таблица 3.27 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе предсказывающих факторов – наличие бактерий в градации есть/нет (без учета количественного их содержания)

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
<i>Peptostreptococcus spp.</i> кач	-1,71	0,18 (0,08–0,41)	<0,001
Константа	0,99	2,70	0,007

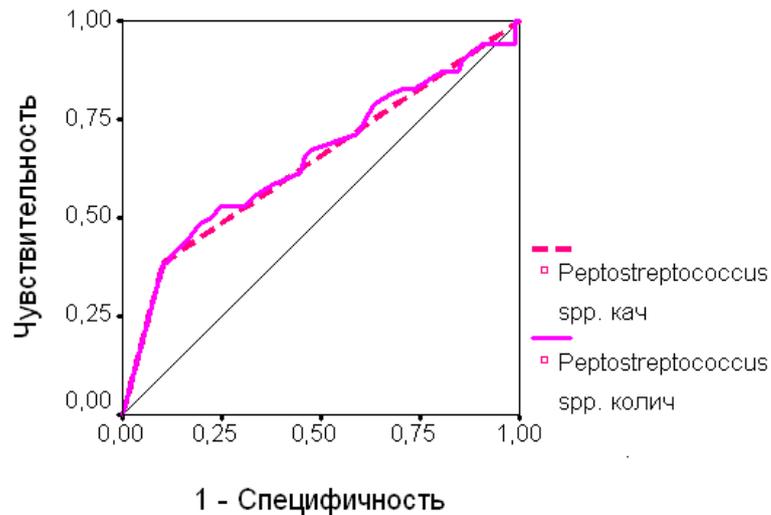


Рисунок 3.32 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе предсказывающего фактора наличия *Peptostreptococcus spp.* и его количества

Ниже приведено дерево решения для аналогичного прогнозирования по качественному содержанию бактерий. И видим, что, как и в логистической регрессии, главным предиктором оказался *Peptostreptococcus spp.*, однако в разделении участвуют и другие виды бактерий (Рисунок 3.33).

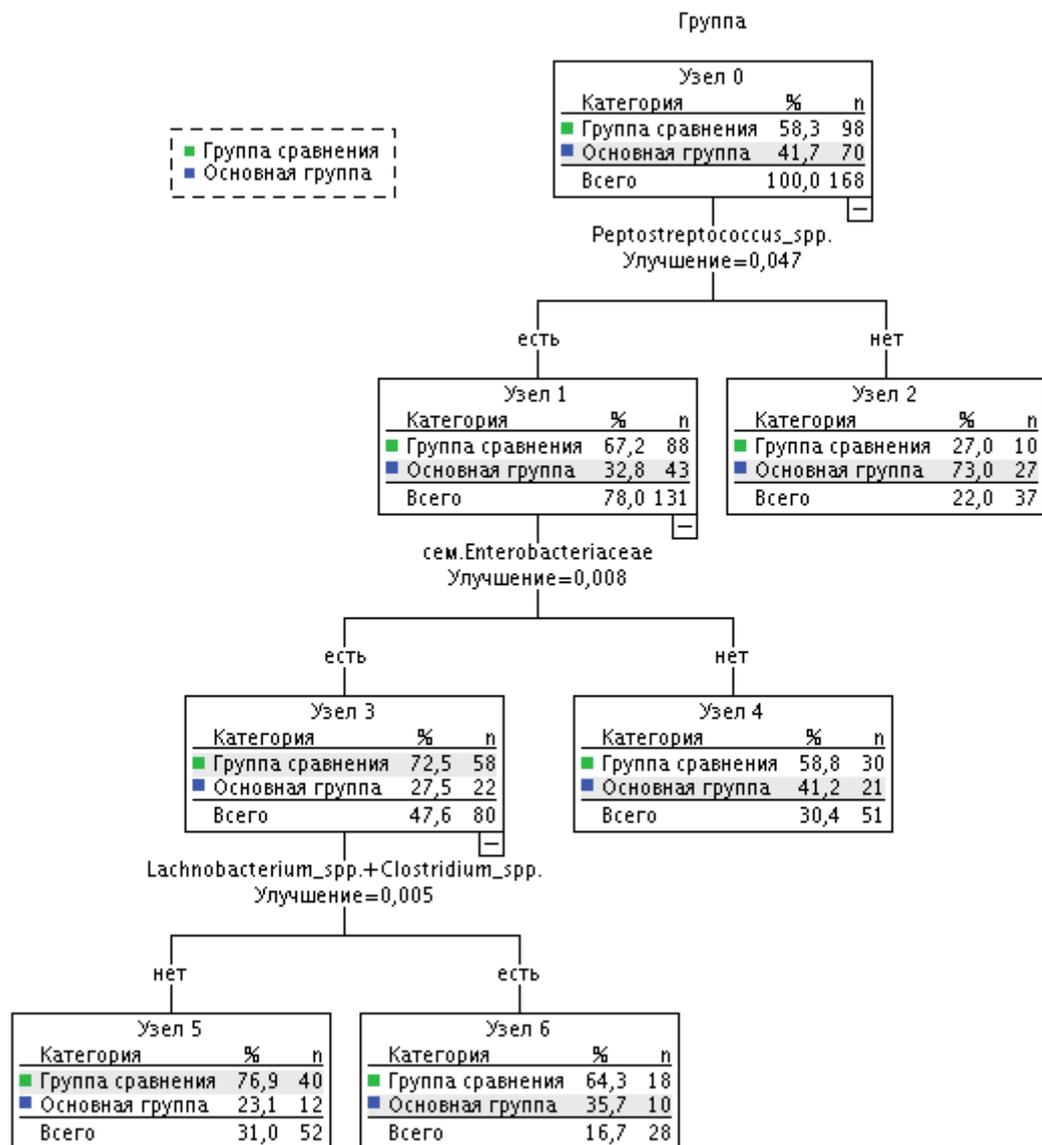


Рисунок 3.33 – Дерево решений по качественному содержанию бактерий

Прогнозирование осуществляли следующим образом.

1. Правая ветвь: если у девочки не было в пристеночной микрофлоре *Peptostreptococcus spp.*, риск вульвовагинита высокий.
2. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, но нет бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, есть риск вульвовагинита.

3. 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.*

Данная схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита (ВВ) по качественному содержанию бактерий имеет специфичность 40,8 % и чувствительность 82,9 %.

И рассмотрим ещё один вариант дерева решений, при построении которого были задействованы микробы как в количественном, так и в качественном виде, а также их укрупненные группы (Рисунок 3.34).

Прогнозирование осуществляли следующим образом:

1. Левая ветвь: если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища ОБМ $\leq 3,85$ Lg, то риск вульвовагинита высокий.

2. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища ОБМ $> 3,85$ Lg, но нет *Peptostreptococcus spp.*, есть риск вульвовагинита.

3. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища ОБМ $> 3,85$ Lg, есть *Peptostreptococcus spp.*, но факультативных анаэробов $\leq 3,15$ Lg, есть риск вульвовагинита.

4. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища ОБМ $> 3,85$ Lg, есть *Peptostreptococcus spp.*, но факультативных анаэробов $> 3,15$ Lg, риск развития вульвовагинита незначительный.

Данная схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита (ВВ) по качественному и количественному содержанию бактерий имеет специфичность 55,1 % и чувствительность 77,1 %.

развития вульвовагинита наличие аллергии – в 2,7 раза; уменьшали риск развития вульвовагинита прием поливитаминовых комплексов в настоящее время – на 71 %, прикладывание к груди в родильном зале – на 73 % и наличие *Peptostreptococcus spp.* – на 74 %.

Таблица 3.28 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-anamнестических данных, не включая возраст, наличие бактерий по видам (есть/нет)

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
<i>Peptostreptococcus spp.</i> кач.	-1,35	0,26 (0,11–0,62)	0,002
Наличие аллергии	1,00	2,70 (1,30–5,65)	0,008
Прикладывание к груди родильном зале	-1,30	0,27 (0,08–0,92)	0,037
Прием поливитаминовых комплексов в настоящее время	-1,22	0,29 (0,13–0,69)	0,005
Константа	1,87	6,49	0,006

ROC-кривая прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-anamнестическим данным, не включая возраст девочек, наличие бактерий по видам (есть/нет) представлена на Рисунке 3.35. Характеристическая кривая имеет следующие показатели: площадь под графиком, $AUC = 0,77$; стандартная ошибка, $SE = 0,04$; $p < 0,001$; 95 % ДИ: 0,70–0,84. При точке разделения 0,5, чувствительность – 66 %, специфичность – 77 %.

При сопоставлении ROC-кривых модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-anamнестическим данным, не включая возраст девочек, наличие бактерий по видам (есть/нет) с аналогичной без учета микрофлоры мы видим, что включение данных микрофлоры улучшает прогнозирование. Добавление микробов в прогностическую модель улучшает площадь под графиком с 0,71 до 0,77, что служит отражением улучшения качества прогнозирования (Таблица 3.29, Рисунок 3.36).

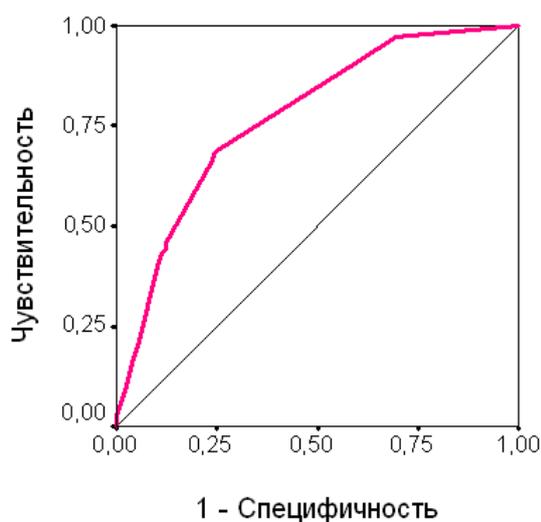


Рисунок 3.35 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, не включая возраст девочек, наличие бактерий по видам (есть/нет)

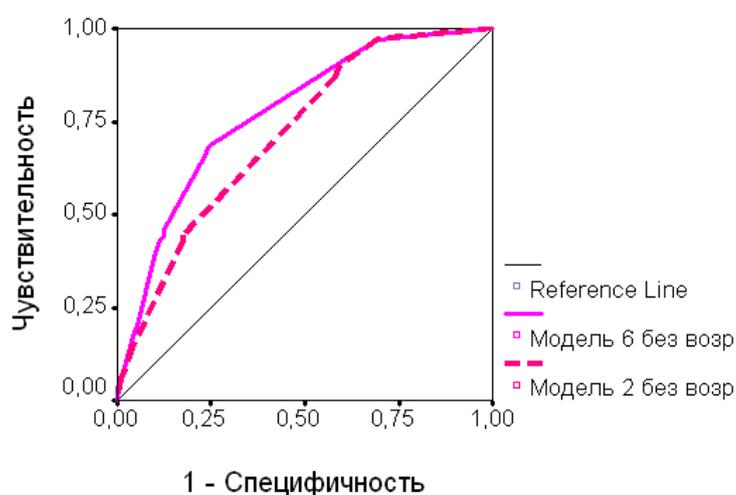


Рисунок 3.36 – Характеристические кривые (ROC-кривая) прогностической ценности для моделей прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, не включая возраст девочек, без и с данными пристеночной микрофлоры

И рассмотрим вариант дерева решений, при построении которого были задействованы клинико-анамнестические данные, микробы как в количественном, так и в качественном виде, а также их укрупненные группы (Рисунок 3.37).

Таблица 3.29 – Площади под графиком (AUC) для моделей прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, не включая возраст девочек, без и с данными пристеночной микрофлоры

Вариант построения модели	Площадь под графиком, AUC	Стандартная ошибка, SE	P	95 % Доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Модель по клинико-анамнестическим факторам, не включая возраст	0,71	0,04	<0,001	0,63	0,79
Модель клинико-анамнестическим факторам, не включая возраст, и данным микрофлоры	0,77	0,04	<0,001	0,70	0,84

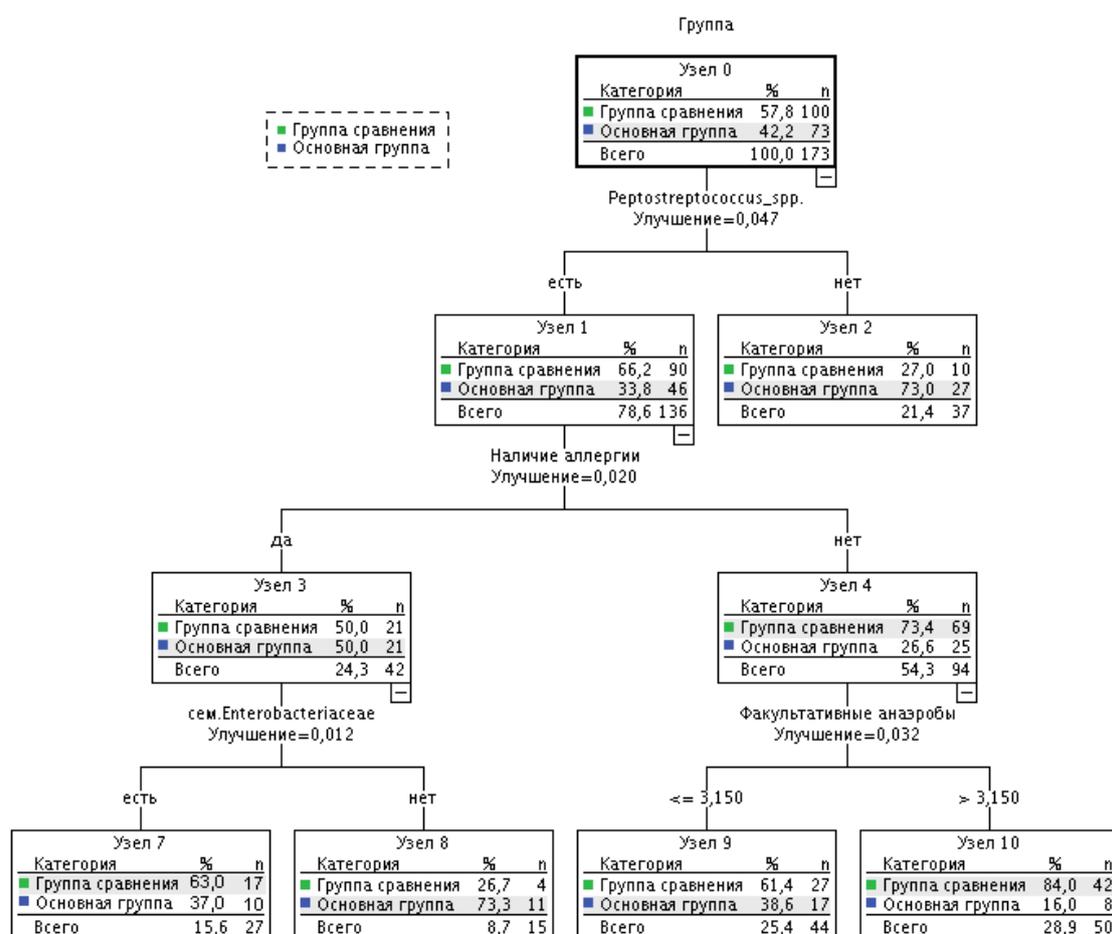


Рисунок 3.37 – Дерево решений на основе клинико-анамнестических данных, микробов как в количественном, так и в качественном виде, а также их укрупненные группы

Прогнозирование осуществляли следующим образом.

1. Левая ветвь: если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища нет *Peptostreptococcus spp.*, то риск вульвовагинита высокий.

2. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, нет аллергии и количество факультативных анаэробов $> 3,15 \text{ Lg}$, риск развития вульвовагинита минимальный.

3. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, нет аллергии и количество факультативных анаэробов $\leq 3,15 \text{ Lg}$, риск развития вульвовагинита есть.

4. Правая ветвь: если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, но есть аллергия, необходимо оценить наличие *Enterobacteriaceae*, при отсутствии *Enterobacteriaceae* риск развития вульвовагинита высокий.

5. Если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, но есть аллергия, необходимо оценить наличие *Enterobacteriaceae*, при наличии *Enterobacteriaceae* риск развития невысокий.

Данная схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита (ВВ) имеет специфичность 59,0 % и чувствительность 75,3 %.

3.3.4 Многомерный математический анализ в прогнозировании вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода по клинко-anamнестическим данным, включая возраст, видам микроорганизмов и ОБМ

При прогнозировании развития вульвовагинита с учетом клинко-anamнестических факторов с учетом возраста, бактерий по видам (есть/нет) и ОБМ на основании логит-модели установлено (Таблица 3.30), что увеличивают риск развития вульвовагинита наличие аллергии – в 3,75 раза; наличие 3 и более инфекционно-воспалительных заболеваний в год у девочки – в 2,79 раза; уменьшали риск развития вульвовагинита прием поливитаминовых комплексов в настоящее время – на 70 %, наличие *Peptostreptococcus spp.* – на 68 % и возраст – на 87 %.

Таблица 3.30 – Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-anamнестических данных, включая возраст, наличие бактерий по видам (есть/нет) и ОБМ

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
<i>Peptostreptococcus_spp.</i> кач	-1,13	0,32 (0,13–0,82)	0,017
Наличие аллергии	1,32	3,75 (1,63–8,62)	0,002
Прием поливитаминных комплексов в настоящее время	-1,21	0,30 (0,11–0,80)	0,017
ЧДБ	1,02	2,79 (1,24–6,27)	0,013
Возраст, лет (укрупненно)	-2,02	0,13 (0,06–0,31)	<0,001
Константа	1,12	3,06	0,017

ROC-кривая прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-anamнестическим данным, включая возраст девочек, наличие бактерий по видам (есть/нет) и ОБМ, представлена на Рисунке 3.38. Характеристическая кривая имеет следующие показатели: площадь под графиком, AUC = 0,83; стандартная ошибка, SE = 0,03; $p < 0,001$; 95 % ДИ 0,77-0,89. При точке разделения – 0,4, чувствительность – 77 %, специфичность – 70 %.

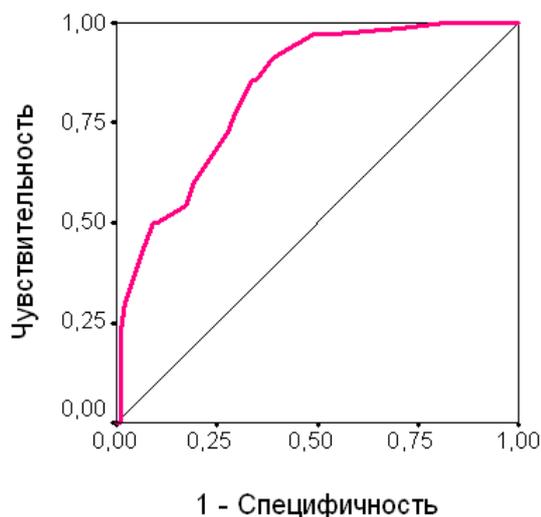


Рисунок 3.38 – Характеристическая кривая (ROC-кривая) прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-anamнестическим данным, включая возраст девочек, наличие бактерий по видам (есть/нет) и ОБМ

Сопоставление ROC-кривых прогностической ценности для модели прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, включая возраст девочек без и с данными пристеночной микрофлоры и ОБМ, представлена на Рисунке 3.39 и в Таблице 3.31.

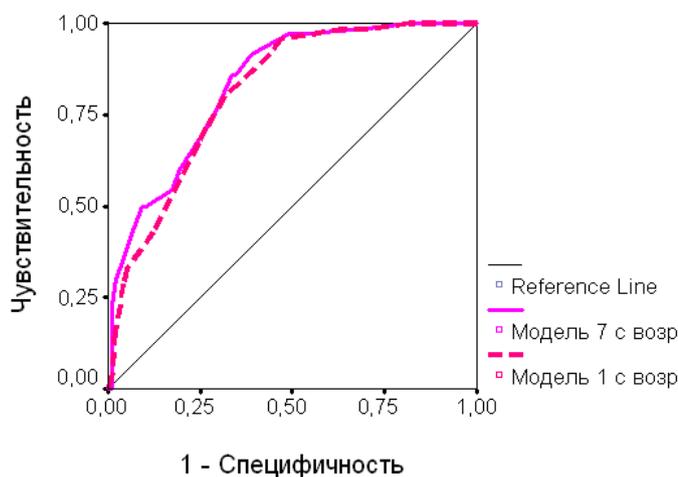


Рисунок 3.39 – Характеристические кривые (ROC-кривые) прогностической ценности для моделей прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, включая возраст девочек, без и с данными пристеночной микрофлоры и ОБМ

Добавление микробов в прогностическую модель улучшает площадь под графиком с 0,81 до 0,83, что служит отражением улучшения качества прогнозирования (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Площади под графиком (AUC) для моделей прогнозирования развития вульвовагинита по клинико-анамнестическим данным, включая возраст девочек, без и с данными пристеночной микрофлоры и ОБМ

Вариант построения модели	Площадь под графиком, AUC	Стандартная ошибка, SE	P	95 % Доверительный интервал	
				Нижняя граница	Нижняя граница
Модель по клинико-анамнестическим факторам, включая возраст	0,81	0,03	<0,001	0,74	0,87
Модель клинико-анамнестическим факторам, включая возраст, данным микрофлоры и ОБМ	0,83	0,03	<0,001	0,77	0,89

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На первом этапе нашей работы мы изучили факторы риска возникновения вульвовагинита у девочек в возрасте 3–6 лет с учетом социально-гигиенических и клинико-anamнестических особенностей. Нами обследованы 73 девочки с клиническими признаками вульвовагинита с Таннер I стадией пубертатного периода развития, рожденные и проживающие в г. Самаре, и 102 практически здоровые девочки, обследованные на плановом профилактическом осмотре в детской поликлинике Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н.Ивановой, без симптомов или признаков вульвовагинита, которые составили группу сравнения.

Нами установлено, что возраст матери на момент рождения ребенка, уровень полученного образования (высшее, среднее специальное, среднее) ($p = 0,099$), семейное положение (замужем/гражданский брак, не замужем, разведена и не живет с мужем, вдова) ($p = 0,230$) 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. Оценивалась 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 кесаревым сечением ($p = 0,640$), наличие второго этапа выхаживания новорожденного ($p = 0,175$). Обращает на себя внимание, что физиологическое течение беременности было лишь у чуть более половины женщин (50,7 % – в основной группе и 51,0 % – в группе сравнения, $p = 1,000$), высока частота угрозы прерывания беременности в обеих группах (30,1 % – в

основной группе и 24,5 % – в группе сравнения, $p = 0,512$), родоразрешение путем операции кесарева сечения было произведено у каждой 4–5-й беременной (20,6 % – в основной группе, 24,8 % – в группе сравнения, $p = 0,640$).

Мы также пытались выявить взаимосвязь вероятности использования матерью медикаментов во время беременности и последующего развития вульвовагинита. Обращает на себя внимание высокая совокупная частота использования гестагенов во время беременности: 30,7 % – в группе сравнения и 38,4 % – в основной группе, что, безусловно, настораживает и не соответствует реальной частоте распространенности частоты угрозы прерывания беременности у данных женщин (24,5 % – группа сравнения и 30,1 % – основная группа). Взаимосвязи использования гестагенов и развития вульвовагинита не установлено.

В ряде исследований указывается, что в долгосрочной перспективе антибиотикотерапия у матери и у младенцев, у детей раннего возраста может оказывать значительное влияние на блокаду механизмов программирования противоаллергических механизмов в более позднем возрасте [110]. Однако мы не выявили взаимосвязи употребления антибиотиков матерью во время беременности и частоты возникновения вульвовагинита у девочек в раннем детском возрасте. Антибиотики принимали 7,8 % матерей группы сравнения и 11 % матерей в основной группе. Среди девочек когда-либо принимали антибиотики каждая вторая (50,0 % – группа сравнения и 58,9 % – основная группа), но взаимосвязи с вульвовагинитом также не установлено.

Обеспеченность младенцев макро- и микроэлементами во многом определяется обеспеченностью ребенка в антенатальном периоде, которая, в свою очередь, зависит от питания беременной женщины [5]. В докладе Секретариата ВОЗ о состоянии питания женщин до зачатия, в период беременности и грудного вскармливания были приведены данные по микронутриентной недостаточности и подчеркивалось, что питание матери в период беременности является фундаментальной детерминантой развития

внутриутробного ребенка, а недостаточная обеспеченность нутриентами ведет к долгосрочным необратимым и разрушительным последствиям для детского организма [155].

Нами установлено, что фактором риска возникновения вульвовагинита в возрасте 3–6 лет являлось отсутствие разнообразного питания на этапе беременности и грудного вскармливания у матерей девочек, так, 48 % мам в основной группе и лишь 10,8 % в группе сравнения на этапе беременности и грудного вскармливания ограничивали себя в выборе продуктов питания ($p < 0,001$). При этом мы не выявили взаимосвязи приема матерью поливитаминных комплексов во время беременности и риска возникновения или возможности профилактики развития вульвовагинита.

В ряде исследований было показано, что ограниченные запасы витамина D у новорожденных связаны с весьма частым дефицитом его у женщин детородного возраста, также установлено положительное влияние витаминов, в первую очередь А и D, на иммунитет [26, 151, 194]. В литературе продемонстрирована взаимосвязь между недостаточной обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к аллергии [4, 60, 196]. Однако в нашем исследовании мы не получили взаимосвязи между приемом витамина D матерью во время беременности или приема витамина D ребенком в настоящий момент и риском возникновения вульвовагинита.

Питание ребенка и его недостаточная обеспеченность витаминами рассматриваются как факторы, влияющие на формирование у него аллергических заболеваний и их течение [21, 27, 32]. Нами выявлена высокая частота встречаемости аллергии у девочек с вульвовагинитом – 41,1 % в сравнении с 21,5 % в группе сравнения ($p = 0,021$). Установлено, что 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), увеличивает риск возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития. При анализе вида встречаемых аллергий в группе девочек с вульвовагинитом выше процент девочек с пищевой

аллергией – 34,3 % против 16,7 % в группе девочек без вульвовагинита ($p = 0,012$).

Систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных связи питания и аллергии, включивший 63 исследования (среди которых, впрочем, не было ни одного рандомизированного контролируемого), позволил авторам сделать заключение, что имеются слабые доказательства протективного эффекта достаточного потребления витаминов А, D, E, цинка, фруктов и овощей, а также средиземноморской диеты в отношении профилактики астмы [154]. В нашем исследовании прием поливитаминовых комплексов ребенком служил протективным фактором развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода, 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; ДИ: 0,10–0,65) в многомерном логистическом анализе.

Нами установлен факт влияния 3 и более ОРВИ в год у девочек на вероятность возникновения вульвовагинита, что может быть связано с рядом особенностей. С одной стороны, вероятно, что часто болеющие дети имеют определенный статус иммунной системы [201], с другой стороны, часто болеющим детям назначают целый спектр лекарственных препаратов, что может изменить микробный статус не только кишечника, но и, возможно, и вульвы, и влагалища, а в последующем вызвать развитие хронических atopических и воспалительных заболеваний [17, 44, 46, 47, 53, 212].

При построении многомерного регрессионного анализа вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клиничко-анамнестических данных с пошаговым включением потенциальных предикторов установлено, что наличие аллергии у девочки увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита в 3,76 раза (ДИ: 1,68–8,43, $p = 0,001$) и факт наличия более 3 простудных заболеваний в течение года увеличивает риск возникновения ВВ в 2,49 раза (ДИ: 1,15–5,40, $p = 0,021$). Прием поливитаминовых комплексов, а также более старший возраст (5–6 лет

по сравнению с 3–4) рассматриваются в качестве протективных факторов (ОШ = 0,25; ДИ: 0,10–0,65, $p = 0,004$ и ОШ = 0,12 ; ДИ: 0,05–0,26, $p < 0,001$).

Грудное вскармливание является золотым стандартом для питания детей грудного возраста, обеспечивая немедленные и пожизненные выгоды для младенцев, матерей, общества, экономики и окружающей среды [28, 29, 30]. Младенцы, не вскармливаемые грудью, сталкиваются с повышенным риском инфекционных заболеваний на первом году жизни и повышенными рисками детского ожирения, сахарного диабета, лейкоза и синдрома внезапной детской смерти [85], кроме того, грудное вскармливание, вагинальные роды благоприятно влияют на формирование кишечной микробиоты младенца и защищают от развития аллергии в будущем [115, 176].

Мы установили протективное влияние прикладывания ребенка к груди матери сразу после рождения в родильном доме на возникновение вульвовагинита у девочек в возрасте 3–6 лет. С одной стороны, 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 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 к груди в родильном зале – фактор риска развития вульвовагинита: ОШ = 4,16 (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 ($p < 0,001$), дополнительно допаивали ($p < 0,001$), и мамы девочек не имели разнообразного питания на этапе беременности и кормления грудью ($p < 0,001$).

Вероятно, полученные нами данные можно объяснить двумя основными моментами. С одной стороны, в ряде исследований установлено, что грудное вскармливание способствует формированию физиологической

микрофлоры кишечника. Так, например, в сравнительных исследованиях у детей, вскармливаемых детскими смесями, по сравнению с детьми, вскармливаемыми грудным молоком, наблюдается существенное отличие микрофлоры кишечника. Хотя бифидобактерии были наиболее распространены в обеих группах кормления, однако значительно более высокое их количество наблюдалось у младенцев на грудном вскармливании [195].

С другой стороны, возможно, развитие вульвовагинита у девочек взаимосвязано с грудным вскармливанием по причине снижения степени аллергической сенсibilизации организма ребенка, вскормленного грудным молоком. Было показано, что у детей, находящиеся только на грудном вскармливании в течение 3 месяцев, снижается риск развития атопического дерматита, причем даже у генетически предрасположенных детей [115].

Нами установлено, что существует взаимосвязь между антропометрическими данными девочек при рождении и в возрасте 3–6 лет и развитием вульвовагинита. В группе с вульвовагинитом реже встречались девочки с массо-ростовым коэффициентом при рождении менее 3 центилей ($p = 0,044$). Девочки с избыточной массой тела и ожирением (в центильном коридоре свыше 97 %) в возрасте 3–6 лет 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 наши данные по распространенности ожирения в исследуемых группах совпали с мировыми исследованиями и работами, проведенными в России. Так, в изучаемой нами группе девочек, рожденных и проживающих в городе Самаре, девочек с избыточной массой тела и ожирением было 15,43 % (27/175) случаев. В среднем по России избыточная масса тела и ожирение установлены у 9,3 % девочек, у мальчиков – в 13,52 % случаев [9].

Инициатива ВОЗ по эпидемиологическому надзору за детским ожирением показала, что в странах Южной Европы отмечается самый

высокий уровень детского ожирения. Кипр, Греция, Италия, Мальта, Испания – каждый 5-й ребенок страдает ожирением, в странах Северной Европы и Балтии самый низкий уровень ожирения у детей [211]. В ряде исследований указано, что масса тела ребенка может быть взаимосвязана с фактом наличия грудного вскармливания [187] и его продолжительностью [99, 197]. В метаанализах установлено, что прекращение исключительно грудного вскармливания до 4 месяцев повышает риск развития детского ожирения [178, 197].

В нашем исследовании отсутствовала зависимость грудного вскармливания продолжительностью менее 4 месяцев и вероятности развития ожирения, однако наблюдалась тенденция к увеличению числа детей с нормальным диапазоном (25–75 центилей) соотношения массы тела и роста на момент обследования при вскармливании свыше 4 месяцев (35,2 % детей при грудном вскармливании до 4 месяцев включительно и 51,3 % – при грудном вскармливании 5 и более месяцев имели диапазон роста и веса 25–75 центилей, $p = 0,072$).

В рамках другого исследования установлено, что младенцы, находящиеся преимущественно на искусственном вскармливании, по сравнению с теми, кто получает исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев, в два с половиной раза чаще страдают ожирением в 24 месяца жизни. [99]. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев и вероятности развития ожирения: 40,74 % девочек с избыточной массой тела и ожирением вскармливались грудью менее 6 месяцев и 37,41 % девочек без избыточной массы тела и ожирения вскармливались грудью менее 6 месяцев ($p = 0,743$). В целом нами установлено отсутствие взаимосвязи между весом, ростом ребенка и продолжительностью грудного вскармливания.

Однако нами установлено, что существует позитивная связь между образованием матерей ($\chi^2 = 11,25$, $p = 0,024$), их доходом ($\chi^2 = 11,5$,

$p = 0,022$) и практикой грудного вскармливания. Высшее образование, по сравнению со средним специальным или средним, увеличивало вероятность грудного вскармливания более 6 месяцев в 2,6 раза (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 более низким, увеличивает вероятность грудного вскармливания свыше 6 месяцев в 2,18 раза (ДИ: 1,03–4,60, $p = 0,041$). Наши данные совпали с результатами, опубликованными ВОЗ, что низкий уровень дохода является сильным предиктором раннего прекращения грудного вскармливания [209].

Интересно отметить, что в странах с низким и средним уровнем дохода женщины с низким социально-экономическим статусом кормят грудью дольше, чем женщины с высоким социально-экономическим статусом, в отличие от стран с высоким уровнем дохода, где эта тенденция имеет противоположную направленность [71]. Матери с низким социально-экономическим статусом в Европе, по-видимому, менее склонны инициировать грудное вскармливание, и прекращение его происходит рано, по сравнению с матерями с высоким социально-экономическим статусом [112, 184].

На следующем этапе исследования мы оценили распространенность полиморфных вариантов гена лактазы *LCT-13910 C/T* в популяции девочек 3–6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, и выявили взаимосвязь генотипа с частотой потребления молока и субъективными симптомами непереносимости молочных продуктов и взаимосвязь с вульвовагинитом. Анализ результатов исследования показал, что распространенность аллельных вариантов полиморфизма *LCT-13910 C/T* гена лактазы 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 %), что соответствует равновесию Харди-Вайнберга

($\chi^2 = 0,87$, $p = 0,352$). Аналогичные результаты были получены и другими исследователями, изучавшими распространенность гиполактазии на территории России. Так, среди русского населения, проживающего в центральной части России, распространенность гиполактазии варьировала от 36 до 50 % и зависела от района проживания [101, 164].

Предполагается, что неспособность поглощать лактозу часто лежит в основе желудочно-кишечных симптомов в популяциях с высокой распространенностью гиполактазии взрослого типа и частым потреблением молочных продуктов. В ряде исследований было показано, что субъекты с генотипом *-13910 C/C*, имеющие низкую активность лактазы в кишечной стенке, обращаются за медицинской консультацией по поводу абдоминальных симптомов чаще, чем таковые с высокой активностью лактазы. В наших исследованиях данный феномен не подтвердился. Однако нами изучались только субъективные симптомы непереносимости лактозы и не оценивалась активность лактазы именно в кишечной стенке. Полагаем, что полученная нами низкая распространенность субъективных гастроинтестинальных симптомов (боль в животе, вздутие живота, метеоризм и диарея) у девочек с генотипом *-13910 C/C* (у 2 (3,8 %) девочек из 53), обусловлена тем, что в возрасте 3–6 лет активность лактазы еще сохраняется на высоком уровне [199, 200].

Нами было отмечено, что более 65 % девочек с генотипом *C/C* потребляли молоко достаточно часто (ежедневно/чаще 4 раз в неделю), что согласуется и с результатами, полученными другими исследователями [166]. По другим данным, более 40 % детей в возрасте 8–9 лет, имеющих генотип *-13910 C/C*, сообщали о потреблении менее 100 мл молока в день, по сравнению с 20 % испытуемых с генотипом *-13910 C/T* и *-13910 T/T*, соответственно [102]. В нашем исследовании лишь 7 (17,1 %) девочек с генотипом лактазы *-13910 C/C* потребляли молоко крайне редко (3 и менее раз в месяц), с генотипом *C/T* – 2 (5,4 %) девочки крайне редко

потребляли молоко и двум девочкам родители никогда не давали молока (5,4 %). 10 девочек с генотипом *T/T* (80,0 %) потребляли молоко 4 и более раз в неделю; двум девочкам родители никогда не давали молока (20,0 %).

Предварительные данные свидетельствуют о том, что элиминация лактозы из рациона питания детей раннего возраста является неблагоприятной как для развития здорового микробиоза кишечника, так и общего метаболического профиля [83, 162] и страх перед «неблагоприятными» последствиями потребления молока / лактозы в раннем возрасте может повлиять на рацион питания таких детей и на более поздних этапах детства и отрочества в виде сокращения или исключения молока, что может привести к недостаточному потреблению важных питательных веществ. При этом в нашем исследовании определено, что полиморфизм гена лактазы в позиции *MCM6:-13910 T>C* не связан с клиническими жалобами родителей на «аллегрию на лактозу» и что отсутствует взаимосвязь между генетической предрасположенностью лактазной недостаточности и вероятностью возникновения вульвовагинита ($p = 0,525$).

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.

Нами оценены признаки и симптомы вульвовагинита у девочек изучаемой группы. Наиболее частым симптомом в этой группе пациенток явилась эритема наружных половых органов – у 71,2 % пациенток. Выделения из влагалища и зуд были зарегистрированы у 46,6 и 26,0 % пациенток соответственно. Кровотечение из половых путей 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 встречались

генитальная эритема с выделениями или генитальная эритема 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 уровнем образования матери ($r = -0,253$, $p = 0,031$), длительностью периода лактации ($r = -0,251$, $p = 0,044$).

Вопрос, какие микроорганизмы во влагалище девочки нейтрального периода можно считать физиологической нормой, сложен, поскольку четко установленных понятий нормы на настоящий момент нет, и критерии нормального состояния микроценоза влагалища девочек остаются предметом изучения [89]. Мы установили, что общая бактериальная масса микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища у 98 здоровых девочек в возрасте 3 - 6 лет с Таннер I полового развития составила $10^{4,83 \pm 0,70}$, что не противоречит результатам, полученным Е.В. Уваровой и соавт. (2008) [48] – 10^3 – 10^5 КОЕ/мл и И.В. Садолиной (2000) – от 10^2 КОЕ/мл до 10^5 КОЕ/мл [36]. В нашем исследовании у здоровых девочек 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 раза количество облигатных анаэробов превалирует над факультативными анаэробами. Полученные нами данные подтвердили работы Т. Yamamoto (2009), Srinivasan S. и соавт. (2016), Wu Xiaming и соавт. (2021). Так, в исследовании Т. Yamamoto (2009) было показано, что при слабощелочном pH среды влагалища девочки доминируют строго анаэробные бактерии [213], что подтверждает и исследование Srinivasan S. и соавт. (2016) [152]. Авторами было обнаружено, что на уровне рода во влагалищной флоре у здоровых девочек преобладали преимущественно *Prevotella*, *Ezakiella*, *Peptoniphilus* и *Fusobacterium*. Новое исследование Wu Xiaming и соавт. (2021) также подтвердило, что в здоровом вагинальном тракте у препубертатных девочек преобладали виды *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Peptoniphilus* [72].

Однако, по данным А.С. Анкирской (2000), в формировании колонизационной резистентности влагалища у детей периода детства лидирующую роль берут на себя бифидобактерии [2], так считает и Е.В. Уварова и соавт. (2008). В работе Е.В. Уваровой и соавт. (2008) показано [48], что во влагалище здоровой девочки до периода полового созревания сосуществуют ассоциации из 4–5 видов микроорганизмов с доминированием бифидобактерий (84,2 %), при низком содержании других строгих анаэробов (26,3 % бактероидов и пептострептококков). В нашем исследовании определялось лишь 16 видов микроорганизмов, с учетом возможности методики, и определение наличия либо отсутствия бифидобактерий не проводилось.

Мы установили, что лидирующими представителями индигенной микрофлоры у девочек в нейтральном периоде являются *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* и *Peptostreptococcus spp.*

Peptostreptococcus spp. как представитель индигенной микрофлоры установлен в работах Е.В. Уваровой с соавт. (2008) [48] и А.В. Рутинской и соавт. (2014) [34], однако в низких концентрациях.

U. Forsum (2005) предлагает рассматривать *Gardnerella vaginalis* в качестве одного из нормальных обитателей влагалища и считает данного представителя частью индигенной микрофлоры у здоровых девочек (с частотой от 47 до 68 %) [87, и, по мнению З.К. Батыровой и соавт. (2018), у здоровых девочек микроценоз слизистой влагалища в возрасте от 1 года до 8 лет характеризуется количественным балансом геномов *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.* и выраженным их соотношением, равным Lg 0.3 или –0,5 [3]. Напротив, по данным исследования Myhre А.К., проведенного в 2002 году, у девочек периода детства *Gardnerella vaginalis* нехарактерна для резидентной микрофлоры влагалища. Также автор указал на редкую возможность ее обнаружения в составе кишечной микробиоты [58].

В более раннем исследовании D.L. Bartley и соавт. (1987) [65] *Gardnerella vaginalis* чаще выделялась у детей с множественными эпизодами сексуального насилия в анамнезе.

Вероятно, возможным объяснением столь разных данных может быть работа A. Swidsinski и соавт. (2010), в которой с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) установлено, что *Gardnerella vaginalis* существует в двух разных формах: сплоченной и дисперсной [90]. В сплоченной форме гарднереллы прикреплялись к эпителиальным клеткам группами с высокой концентрацией бактерий, в дисперсной форме одиночные гарднереллы смешивались с другими группами бактерий, и не наблюдается перехода между сплоченной и дисперсной формами *Gardnerella* и наоборот. Авторы приходят к выводу, что сплоченная биопленка *Gardnerella* – это отдельный, четко определяемый объект, который включает оба пола и передается половым путем, а дисперсная форма *Gardnerella* – это иной вид микроорганизмов, присущий здоровым детям, здоровым женщинам и мужчинам и не имеющий связи с сексуальными контактами. Вероятно, исследования по определению формы *Gardnerella vaginalis* у девочек нейтрального периода необходимо проводить.

В группе факультативных анаэробов в нашем исследовании у здоровых девочек нейтрального периода наиболее часто выявлено семейство *Enterobacteriaceae* в концентрации $3,43 \pm 0,43$ Lg; *Streptococcus spp.* – в концентрации $3,56 \pm 0,44$ Lg и *Staphylococcus spp.* – в концентрации $3,23 \pm 0,39$ Lg. Однако в усредненном относительном (%) содержании отдельных видов бактерий их количество составило лишь: сем. *Enterobacteriaceae* – $4,97 \pm 1,43$ %, *Streptococcus spp.* – $1,62 \pm 0,48$ % и *Staphylococcus spp.* – $0,56 \pm 0,41$ %, от общего числа микроорганизмов.

В ряде исследований получены иные данные. Так, Е.В. Уварова и соавт. (2008) показали [48], что среди факультативных анаэробов преобладают коагулазо-отрицательные стафилококки (78,9 %), стрептококки (78,9 %) и коринебактерии (63,2 %), содержание энтерококков, кишечной палочки и гарднерелл не превышает 10,5 %, микоплазм – 5,3 %. По данным Садолиной И.В. (2000), изучившей микроценоз влагалища у здоровых девочек 5–8 лет [36], наиболее часто в качестве представителей аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры встречались эпидермальный и сапрофитный стафилококки, реже – кишечная палочка и энтеробактерии, в единичных случаях – бифидо- и лактобактерии. Рутинская А.В. и соавт (2014) во влагалищной микробиоте девочек препубертатного возраста среди факультативных анаэробов обнаружили преобладание коагулазо-отрицательных стафилококков (78,9 %), стрептококков (78,9 %) и коринебактерий (63,2 %) [34]. Авторы отмечают низкое содержание строгих анаэробов (26,3 % бактероидов и пептострептококков), других факультативных анаэробов (по 10,5 % энтерококков и кишечной палочки), гарднерелл (10,5 %) и микоплазм (5,3 %). В нашем исследовании, напротив, в абсолютном отношении примерно в 30 раз соотношение облигатных/факультативных микроорганизмов различается с преобладанием облигатных (96,7 %) анаэробов.

По исследованию А.В. Казаковой (2018), нормофлора влагалища у девочек до 7 лет характеризуется сообществом облигатных анаэробов, нехарактерны *Lactobacillus spp.*, которые встречаются лишь у 12,2 % [14]. Однако в нашем исследовании, включавшем лишь девочек в возрасте 3 - 6 лет, *Lactobacillus spp.* не выявлена ни у одной девочки.

Основные проблемы в диагностике нормальной микрофлоры заключаются в том, что некоторые микроорганизмы не могут быть выделены культурой и необходимо использовать культурально-независимые технологии, что мы и сделали в нашей работе. Однако, как уже отмечалось ранее, методика, применяемая нами, изучала лишь 16 групп микроорганизмов. И безусловно, необходимо вспомнить работы по изучению вагинального микробиома женщин репродуктивного возраста с современными культурально-независимыми технологиями, в которых было доказано, что вагинальный микробиом представляет собой сложную и динамичную экосистему, содержащую более 200 видов бактерий [103], и что микробиота влагалища у женщин с бессимптомным репродуктивным возрастом может быть разделена на пять основных групп бактериальных сообществ с различным разнообразием и видовым составом [73]. Возможно, среди девочек препубертатного возраста существуют те же особенности, что и объясняет столь выраженные противоречия, полученные разными авторами.

В рамках нашего исследования установлено, что у девочек с вульвовагинитом уменьшается общая бактериальная масса пристеночной микрофлоры влагалища ($p = 0,005$) и степень снижения зависит от клиники вульвовагинита. Так, у девочек с эритемой наружных половых органов общая бактериальная масса микроорганизмов начинает снижаться, составляя $4,63 \pm 0,88$ Lg, у девочек с выделениями общая бактериальная масса снижается еще больше – $4,47 \pm 1,19$ Lg, минимального количества общая бактериальная масса достигает у девочек с сочетанием эритемы и выделений – $4,44 \pm 1,01$ Lg ($p = 0,021$ по сравнению с общей бактериальной массой здоровых девочек).

При этом меняется не только общая бактериальная масса микроорганизмов, но и снижается многообразие микроорганизмов, что хорошо характеризуют индекс Шеннона (более высокий индекс Шеннона у здоровых девочек из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный) и индекс Симпсона (более низкий индекс Симпсона у

здоровых девочек из группы сравнения характеризует их микробиом как более разнообразный). В группе с вульвовагинитом произошло снижение индекса Шеннона ($p = 0,001$) и повышение индекса Симпсона ($p = 0,004$). В подгруппах с различной клиникой вульвовагинита наблюдалось снижение индекса Шеннона в подгруппе с выделениями – $0,76 \pm 0,25$ ($p = 0,003$ по сравнению со здоровыми) и в подгруппе с сочетанием эритемы и выделений – $1,00 \pm 0,10$ ($p < 0,001$ по сравнению со здоровыми). Индекс Симпсона, соответственно: в группе здоровых девочек – $0,33 \pm 0,02$, в группе с эритемой – $0,44 \pm 0,06$, в группе с выделениями – $0,60 \pm 0,13$ ($p = 0,009$ по сравнению со здоровыми), в группе с сочетанием эритемы и выделений – $0,47 \pm 0,05$ ($p = 0,002$ по сравнению со здоровыми).

Также вульвовагините наблюдается изменение соотношения облигатные/факультативные анаэробы с 28,9:1 – в группе здоровых девочек до 10,9:1 – при вульвовагините, что совпало с исследованием Wu Xiaoming и соавт. (2021) [72]. 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 соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы составляет 15,5:1; а при вульвовагините с клиническими проявлениями в виде эритемы в сочетании с выделениями – 5,4:1.

Нами установлено, что представителями индигенной микрофлоры у здоровых девочек являлись *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* и *Peptostreptococcus spp.* Максимальное снижение при вульвовагините установлено *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 ($p = 0,006$). Также не изменялся вклад *Eubacterium spp.* в общий пул микроорганизмов ($p = 0,666$), однако наблюдалось снижение их абсолютной концентрации ($p = 0,009$).

В зависимости от клиники вульвовагинита нами установлено уменьшение частоты встречаемости *Peptostreptococcus spp.*, так, у здоровых девочек данная группа микроорганизмов встречалась у 90 %, 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 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 нами установлено, что наличие *Peptostreptococcus spp.* у девочки снижает вероятность возникновения вульвовагинита на 82 % (ОШ = 0,18; ДИ: 0,08–0,41; $p < 0,001$), при этом при построении модели возникновения вульвовагинита по ROC-кривым, при количественном анализе данного вида, содержание *Peptostreptococcus spp.* меньше 4,25 Lg увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита (площадь под графиком, AUC = 0,65; стандартная ошибка, SE = 0,04; $p = 0,001$; 95 % ДИ: 0,56–0,74).

В подгруппе девочек с эритемой в сочетании с выделениями наблюдалось достоверное снижение абсолютной концентрации *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ($p = 0,026$) и *Eubacterium spp.* ($p = 0,019$).

Также нами установлено, что 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 ($p = 0,002$), увеличилась концентрация некоторых из определяемых микроорганизмов: *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).

В ряде работ сообщалось, что фекальная флора является значимой причиной возникновения вульвовагинита у девочек препубертатного возраста, что может быть объяснено плохой гигиеной, анатомической близостью вульвы к анусу и способностью фекальной флоры выживать в различных рН-средах. Так, по мнению N. Šikanić-Dugić и соавт. (2009) и A.E. Yilmaz и соавт. (2012), *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* обычно являются наиболее распространенными условно-патогенными микроорганизмами у девочек с патологическими выделениями [76, 141].

В нашем исследовании микроорганизмы сем. *Enterobacteriaceae* были выявлены у девочек с вульвовагинитом в большей концентрации, чем в группе здоровых пациенток ($p = 0,026$), однако лишь у 32 (45,7 %) девочек. При этом при наличии у девочки вульвовагинита с эритемой в сочетании с выделениями наблюдалась тенденция к увеличению абсолютного количества сем. *Enterobacteriaceae* ($p = 0,099$), но не увеличивалось относительное содержание семейства *Enterobacteriaceae* – 9,19 % в общем пуле микроорганизмов и не изменилась частота выявления микроорганизма – лишь у 42 % девочек.

Частота встречаемости бактерий фекального происхождения отличается в различных исследованиях, так, в работе G. Randelovic и соавт. (2012) [140] они выделены у одной трети девочек с симптомами вульвовагинита (почти во всех случаях были выделены чистые культуры), в работе Z. Vumbuliene и соавт. (2014) [142] – у 53 % девочек с вульвовагинитом, а в исследовании K. Jariene и соавт. (2019) у 61,5 % девочек с вульвовагинитом обнаружена фекальная микрофлора [75]. Несмотря на то что абсолютная концентрация

сем. *Enterobacteriaceae* значимо выше у девочек с вульвовагинитом ($p = 0,026$), однако фекальные бактерии были выявлены у большинства здоровых девочек (61,2 %), и их процентное содержание в общем пуле микроорганизмов было менее 10 % при вульвовагините и менее 5 % в группе сравнения ($p = 0,281$). Наши данные совпали с мнением Wu Xiaming и соавт. (2021) о том, что бактерии фекального происхождения не могут быть патогеном, ответственным за развитие вульвовагинита у девочек препубертатного возраста [72]. Также при построении многофакторной модели для прогнозирования вульвовагинита по качественному содержанию бактерий нами установлено, что если у девочки идентифицируется *Peptostreptococcus spp.*, но нет семейства *Enterobacteriaceae*, то есть риск развития вульвовагинита. Полученные нами данные о физиологическом наличии фекальной флоры у препубертатных девочек согласуются с результатами, опубликованными другими авторами [140, 142, 205, 207].

Интересным, на наш взгляд, является и еще один момент. *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 изменились – 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 при построении дерева решений прогнозирования вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития по качественному содержанию бактерий установлено, что если у девочки в пристеночной микрофлоре влагалища есть *Peptostreptococcus spp.*, 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, главным образом респираторными бактериями, такими как *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, или *Staphylococcus aureus*, остается спорной [76, 140, 181, 182]. 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 ($p = 0,446$), что совпало с данными исследования К. Jarienè и соавт. (2019), в котором золотистый стафилококк выявлялся в смешанной культуре и не считался основным возбудителем [75].

Однако существуют данные и других исследований, в которых золотистый стафилококк не верифицирован лишь у 2,5–7 % пациентов с вульвовагинитом [82, 202, 214]. И в одной из последних работ А. Jaquery и соавт. (2019) тоже находили высокую распространенность эпидермального стафилококка, дифтероидов и кишечных бактерий в культурах симптоматических девочек с вульвовагинитом [208].

В нашем исследовании 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 [76, 138, 142, 181, 182]. Однако частота выявления *Streptococcus pyogenes* различна. Так, в исследовании М. Joishy и соавт. (2005) [82] он был выделен в 47 % случаев, в исследовании Н. Kim и соавт. (2016) [74] – в 60 % наблюдений и лишь, напротив, в работе G. Randelovic и соавт. (2012) [140] – в 8 % наблюдений, а в работе К. Jarienè (2019) [75] – у 17,3 % девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом.

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.

Поскольку многие клиницисты всё ещё верят в грибковое происхождение вульвовагинита у девочек препубертатного возраста, сохраняется чрезмерное использование противогрибковых средств, повышающих риск резистентности [138]. *Candida albicans* – редкая находка в гениталиях девочек препубертатного возраста, по мнению ряда исследователей [82, 140,159], в других исследованиях, напротив, кандидозный вульвовагинит часто встречается у девочек [6, 7]. В нашем исследовании *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, что совпало с данными К. Jariene и соавт. (2019), которые обнаружили *Candida albicans* только один раз в основной группе и дважды среди девочек контрольной группы также с низкой интенсивностью роста [75].

Таким образом, на данном этапе проведенных исследований основные проблемы в диагностике вульвовагинита заключаются в том, что необходимо использовать культурально-независимые технологии, так как некоторые патогены не могут быть выделены культурой и трудно определить, являются ли бактерии, выявленные в вагинальных выделениях пациенток, фактической причиной симптомов или представляют собой часть нормальной флоры. Глобально с помощью методики, определяющей 16 видов микроорганизмов, нам удалось установить, что у девочек с вульвовагинитом не только уменьшается общая бактериальная масса микроорганизмов, но и снижается многообразие микроорганизмов с изменением соотношения облигатные/факультативные анаэробы (при вульвовагините – 10,9:1 по сравнению с 28,9:1 – в группе здоровых девочек) и наличие *Peptostreptococcus*

spp. с высокой вероятностью предотвращает наличие вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития.

Интересными, на наш взгляд, являются выявленные нами корреляции. При проведении корреляционного анализа установлено, что продолжительность лактации обратно коррелировала с количеством *Staphylococcus spp.* как в группе сравнения ($r = -0,212$, $p = 0,048$), так и в основной группе ($r = -0,259$, $p = 0,042$). Соотношение массы тела и роста при рождении прямо коррелировало у здоровых девочек с количеством *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* ($r = 0,210$, $p = 0,038$), а в группе девочек с вульвовагинитом найдены прямые корреляции с концентрацией *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ($r = 0,256$, $p = 0,032$). Соотношение массы тела и роста на момент обследования обратно коррелировало в группе сравнения с концентрацией факультативных анаэробов ($r = -0,295$, $p = 0,003$) и, в частности, с концентрацией сем. *Enterobacteriaceae* ($r = -0,246$, $p = 0,014$) и с концентрацией *Streptococcus spp.* ($r = -0,331$, $p = 0,001$).

Факт посещения детского сада в группе девочек с вульвовагинитом прямо коррелировал с общей бактериальной массой микроорганизмов ($r = 0,253$, $p = 0,035$), количеством облигатных анаэробов ($r = 0,244$, $p = 0,042$) и обратно коррелировал с концентрацией *Streptococcus spp.* ($r = -0,314$, $p = 0,008$). В группе сравнения факт посещения детского сада не выявил корреляционных связей с концентрацией микроорганизмов.

Факт наличия полной семьи (воспитывается с мамой и папой) в группе здоровых девочек обратно коррелировал 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* ($r = -0,317$, $p = 0,001$). В группе с вульвовагинитом наличие полной семьи имело прямую корреляционную связь с концентрацией сем. *Enterobacteriaceae* ($r = 0,311$, $p = 0,009$).

И завершая наше исследование, создав математические модели расчета риска возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода, мы разработали алгоритмы принятия решения по прогнозированию развития и своевременной профилактике вульвовагинита у девочек нейтрального периода с учетом клинико-anamнестических данных (Рисунок 4.1) и выявляемых микроорганизмов качественно (Рисунок 4.2) и количественно (Рисунок 4.3).

При построении деревьев решений мы получили следующий алгоритм принятия решения для клинического врача (Рисунок 4.1).

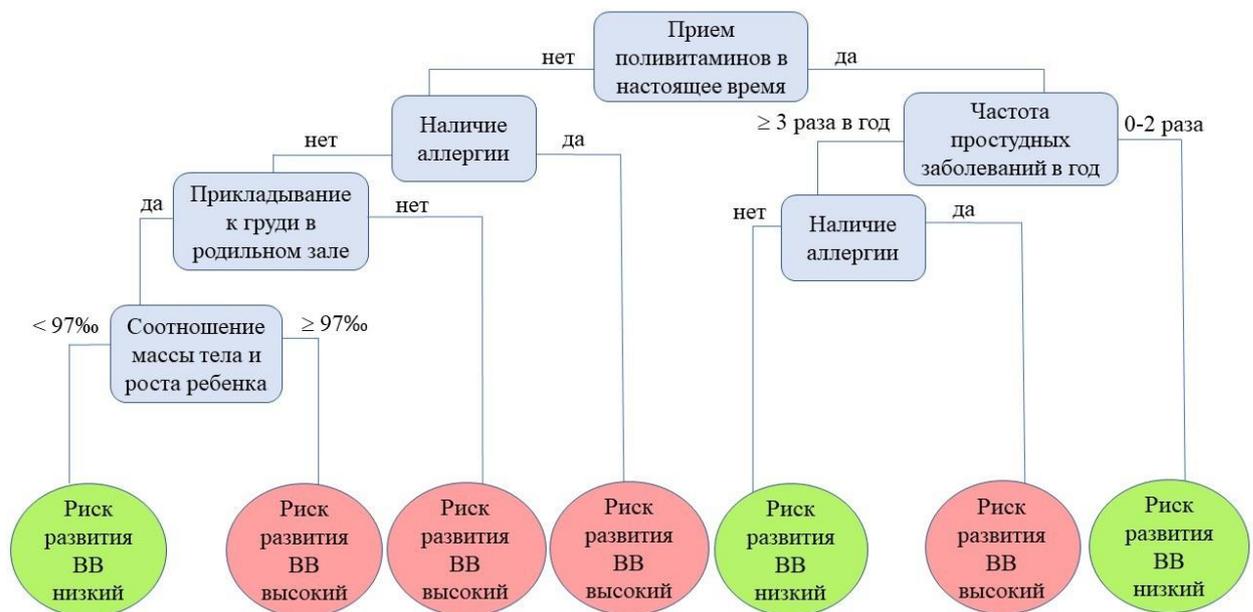


Рисунок 4.1 – Схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита по клинико-anamнестическим данным

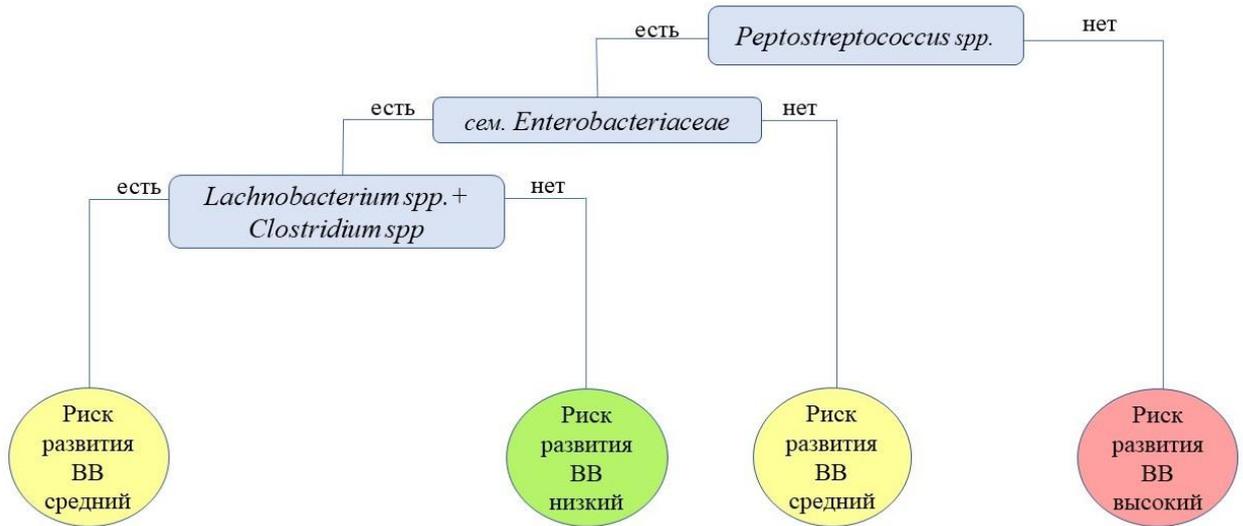


Рисунок 4.2 – Схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита, включая виды микроорганизмов (качественный критерий есть/нет)

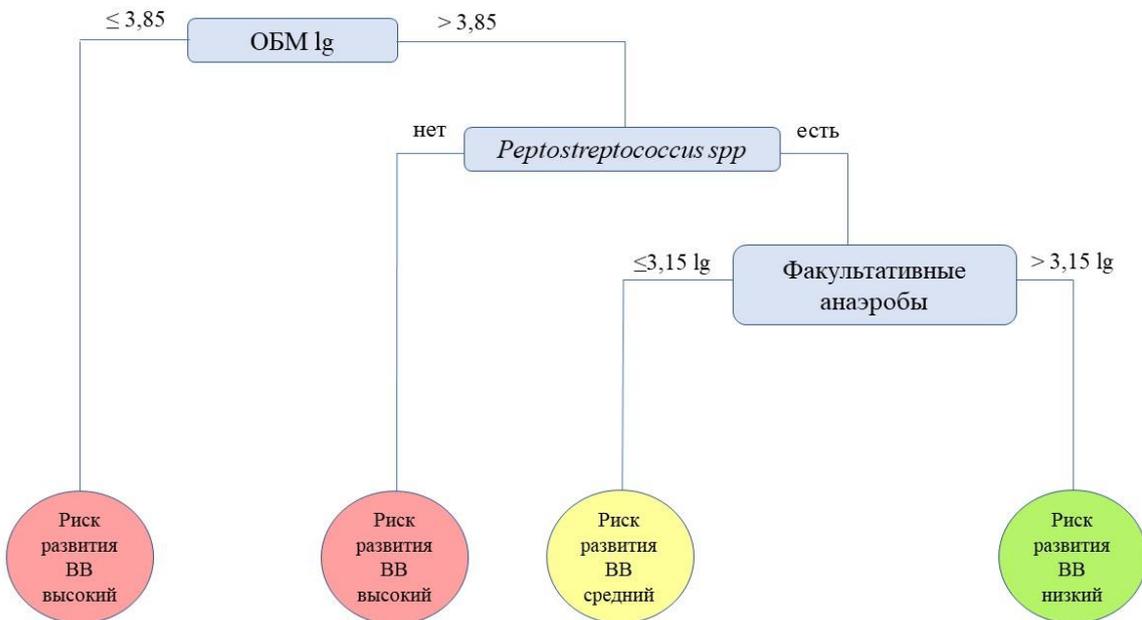


Рисунок 4.3 – Схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита, включая виды микроорганизмов (качественно и количественно)

Итоги выполненного исследования

1. Увеличивают вероятность развития вульвовагинита у девочек в нейтральном периоде на этапе грудного вскармливания 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 ($p < 0,001$), и мамы девочек не имели разнообразного питания 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; $p = 0,011$), существует позитивная связь между образованием матерей и их доходом с продолжительностью грудного вскармливания.

2. Существует взаимосвязь между антропометрическими данными девочек при рождении и в возрасте 3–6 лет и развитием вульвовагинита: массо-ростовой коэффициент при рождении менее 3 центилей 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). Отсутствует взаимосвязь между антропометрическими данными ребенка, наличием и продолжительностью грудного вскармливания.

3. Увеличивают риск возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития наличие аллергии в 2,27 раза (95 % ДИ: 1,18–4,36), прежде всего сенсibilизация к продуктам питания (ОШ = 2,60, 95 % ДИ: 1,28–5,30), и 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. 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 лактазной недостаточности и вероятностью возникновения вульвовагинита. 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 не только уменьшается общая бактериальная масса микроорганизмов ($p = 0,005$), но и 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 снижает вероятность возникновения вульвовагинита 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. При вульвовагините уменьшилась абсолютная концентрация ($p = 0,001$) и относительное количество в общем пуле микроорганизмов *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,002$); уменьшилась абсолютная концентрация ($p = 0,002$) и относительное количество в общем пуле микроорганизмов *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ($p = 0,002$); снизилось абсолютное количество *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* ($p = 0,006$), *Eubacterium spp.* ($p = 0,009$); увеличилась

абсолютная концентрация *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* ($p = 0,042$) и *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* ($p = 0,012$).

8. При клинических проявлениях вульвовагинита 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 ($p = 0,009$)), изменилось 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. При клинических проявлениях вульвовагинита в виде выделений в сочетании с эритемой снизилась общая бактериальная масса микроорганизмов до $4,44 \pm 1,01$ Lg ($p = 0,021$); многообразие микроорганизмов (индекс Шеннона ($p < 0,001$) и индекс Симпсона ($p = 0,002$)), изменилось соотношение облигатные/факультативные микроорганизмы до 5,4:1; уменьшилась частота встречаемости, абсолютное содержание ($p = 0,002$) и относительное содержание *Peptostreptococcus spp.* в общем пуле микроорганизмов до $9,98 \pm 2,56$ % ($16,74 \pm 1,24$ % – у здоровых девочек, $p = 0,005$), уменьшились частота встречаемости, абсолютное содержание *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* ($p = 0,006$) и относительное содержание до $4,50 \pm 1,34$ % ($9,34 \pm 0,92$ % – у здоровых девочек, $p = 0,005$), в абсолютных количествах снизилась концентрация *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* +

Porphyromonas spp. до $4,24 \pm 0,98$ Lg ($p = 0,026$), *Eubacterium spp.* до $4,20 \pm 0,93$ Lg ($p = 0,019$), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* до $3,76 \pm 0,60$ Lg ($p = 0,032$). Концентрация *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* увеличилась до $4,90 \pm 0,14$ Lg ($p = 0,045$), однако частота встречаемости уменьшилась.

11. Установлены корреляционные связи у здоровых девочек между пристеночной микробиотой влагалища и продолжительностью лактации, соотношением массы тела и роста при рождении и на момент обследования, наличием полной семьи. Установлены корреляционные связи у девочек с вульвовагинитом между пристеночной микробиотой влагалища и продолжительностью лактации, соотношением массы тела и роста при рождении, посещением детского сада, наличием полной семьи.

Рекомендации

1. На этапе беременности и кормления грудью с целью снижения развития вульвовагинита у девочки в нейтральном периоде полового развития необходимы рациональное питание у мамы 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 необходимо осуществлять ряд профилактических мероприятий, способствующих профилактике развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода полового развития: профилактику простудных и аллергических заболеваний, недопущение развития у ребенка избыточной массы тела и ожирения и прием поливитаминных комплексов ребенком.

3. На основании микробиологических исследований относить девочек со сниженным количеством общей бактериальной массы менее $3,85$ 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 *C/T-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, объективных критериев 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 с целью создания усовершенствованных методик первичной профилактики вульвовагинита на основе гигиенических аспектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет / А. Н. Мартинчик, А. К. Батулин, Э. Э. Кешабянц [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 50–60.
2. Анкирская, А. С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 26–28.
3. Бактериальный вульвовагинит у девочек дошкольного возраста и возможности ПЦР-диагностики / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова [и др.] // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: сб. тр. 2-й Всероссийской научно-практической конф. / под ред. А. С. Симаходского, В. П. Новиковой, М. Ф. Ипполитовой. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 369–370.
4. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины : Руководство / И. Е. Зазерская, В. В. Дорофейков, Е. Л. Хазова [и др.] ; Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург : ООО «Эко-Вектор», 2017. – 151 с. – ISBN 9785906648334.
5. Гигиена питания беременных, кормящих и детей первого года жизни : учебное пособие / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Кафедра гигиены, Кафедра госпитальной педиатрии № 2, Педиатрический факультет ; сост.: Л. И. Ильенко [и др.]. – Москва : РНИМУ, 2020. – 129 с.
6. Гизатуллина, Д. Н. Комплексная диагностика кандидозных вульвовагинитов у девочек / Д. Н. Гизатуллина // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 30–31.

7. Гизатуллина, Д. Н. Особенности диагностики хронических вульвовагинитов у девочек / Д. Н. Гизатуллина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 1(47). – С. 138–139.

8. Горелова, Ж. Ю. Современные отечественные и зарубежные исследования о здоровом питании детей и подростков / Ж. Ю. Горелова // Здоровье семьи – 21 век. – 2018. – № 1 (1). – С. 25–41.

9. Гурова, М. М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе / М. М. Гурова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 36–45.

10. Животовский, Л. А. Популяционная биометрия / Л. А. Животовский. – Москва : Наука, 1991. – 270 с.

11. Здоровоохранение в России. 2017 : стат. сб. Росстат. – Москва, 2017. – 170 с.

12. Значение аллергии в развитии хронического вульвовагинита / А. А. Павлова, Н. В. Долгушина, Е. А. Латышева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 68–74.

13. Иммунологические аспекты лечения хронического вульвовагинита у девочек с инфекцией мочевыделительной системы / Г. М. Летифов, З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 219.

14. Казакова, А. В. Прогнозирование и профилактика воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек: дис. ... д-ра мед. наук / Казакова Анна Владимировна. – Самара, 2018. – 258 с.

15. Кальций в рационе детей дошкольного и школьного возраста: основные пищевые источники и факторы, влияющие на потребление / А. Н. Мартинчик, Э. Э. Кешабянц, А. О. Камбаров [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 2. – С. 24–33.

16. Кириллова, Е. Н. Вульвовагинит у детей / Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова, Н. С. Акулич // Медицинский журнал. – 2017. – Т. 60, № 2. – С. 151–153.
17. Киселева, Ю. И. Профилактика хронических рецидивирующих вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста / Ю. И. Киселева // Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 298–301.
18. Клинико-anamнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № (3). – С. 59–68.
19. Клиническая эффективность лечения вульвовагинитов у девочек и особенности их оценки (клиническое наблюдение) / Е. В. Сибирская, Е. Е. Петрайкина, Г. М. Тургунова [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 8–9. – С. 49–50.
20. Клинические и микробиологические особенности вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, возможности диагностики на ранних этапах развития / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 12(305). – С. 20–23.
21. Коденцова, В. М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа / В. М. Коденцова, Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – № 14 (6). – С. 478–493. – DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831.
22. Косых, С. Л. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек / С. Л. Косых, В. Г. Мозес // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 4 (51). – С. 3–6.

23. Кохреидзе, Н. А. Воспалительные заболевания гениталий у девочек: особенности диагностики, лечения и профилактики : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кохреидзе Надежда Анатольевна ; Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. – Санкт-Петербург, 2017. – 40 с.

24. Лир, Д. Н. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста / Д. Н. Лир, А. Я. Перевалов // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 3. – С. 69–77.

25. Мартинчик, А. Н. Нарушения структуры питания детей в России в возрасте от 3 до 19 лет / А. Н. Мартинчик, Э. Э. Кешабянц, К. В. Кудрявцева // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № S1. – С. M212–M213.

26. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации : современные подходы к коррекции» // И.В. Вахлова, А.В. Горелов, Л.И. Мальцева и др. // Методические указания. Москва, 2018. – 96 с.

27. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетрашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 12–22. – DOI 10.18565/aig.2021.4.12-22.

28. Основы здорового образа жизни детей / [Абашидзе Э. А., Антонова Е. В., Апросимова С. И. и др.] ; под ред. А. П. Фисенко. – Москва : НМИЦ здоровья детей, 2019. – 219 с.

29. Практика вскармливания детей второго и третьего года жизни в России (анализ данных Федеральной службы государственной статистики «Росстат», 2013) / Э. Э. Кешабянц, А. Н. Мартинчик, А. И. Сафронова // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 6. – С. 11–17.

30. Практика вскармливания детей первого года жизни в России (анализ данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2013)) / А. Н. Мартинчик, Э. Э. Кешабянц, А. К. Батурин [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 5–11.

31. Рахматулина, М. Р. Вульвовагиниты у девочек до 12 лет: этиология, клиника, диагностика : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : дис. ... канд. мед. наук / Рахматулина Маргарита Рафиковна ; Государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт». – Москва, 2004. – 159 с.

32. Риск воздействия факторов, формирующих здоровье детей на урбанизированных территориях / А. Г. Сетко, Н. Е. Вяльцина, Ж. К. Мрясова [и др.] // Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровьем населения и окружающей среды, пути их рационального решения: материалы III Международного форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды / ред. Ю. А. Рахманин. – Москва, 2018. – С. 350–353.

33. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Н. В. Спиридонова, А. О. Овчинникова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 1. – С. 79–85.

34. Рутинская, А. В. *Atopobium vaginae* во влагалищной микробиоте девочек препубертатного возраста / А. В. Рутинская, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1224.

35. Саванович, И. И. Лактазная недостаточность у детей : учебно-методическое пособие / И. И. Саванович, А. В. Сикорский. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2013. – 19 с.

36. Садолина, И. В. Клинико-иммунологические критерии оценки полового и физического развития девочек: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : дис. ... канд. мед. наук / Садолина Ирина Викторовна. – Москва, 2000. – 147 с.

37. Селихова, М. С. Современные аспекты лечения вульвовагинитов у девочек / М. С. Селихова // Журнал практического врача акушера-гинеколога. – 2002. – № 4. – С. 17–21.
38. Сетко, А. Г. Интегральная оценка питания и нутриентная обеспеченность организма детей с алиментарно-зависимой патологией / А. Г. Сетко, Ж. К. Мрясова, А. В. Тюрин // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, № 2 (34). – С. 61–65.
39. Сибирская, Е. В. Особенности оценки клинической эффективности лечения вульвовагинитов у девочек (клинический случай) / Е. В. Сибирская, Г. М. Тургунова // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 103–107.
40. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике вульвовагинита у девочек в раннем детстве : учебно-методическое пособие / Н. А. Кохреидзе, Ю. А. Гуркин, Г. Ф. Кутушева, А. В. Миронова ; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. – Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2018. – 22 с.
41. Современный подход в лечении острого бактериального вульвовагинита у девочек периода детства / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 6. – С. 40–44.
42. Казакова, А. В. Спиридонова, Н. В. Микробный пейзаж влагалища в зависимости от степени слипчивого процесса гениталий девочек нейтрального периода / Н. В. Спиридонова, А. В. Казакова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–3. – С. 603–608.
43. Тапешкина, Н. В. Формирование стереотипов пищевого поведения у детей в зависимости от возраста / Н. В. Тапешкина, А. Я. Перевалов, Л. В. Попкова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, № 4. – С. 121–126.

44. Ткаченко, Л. В. Эффективность вагинального лечения неспецифического вульвовагинита у девочек с атопическим дерматитом / Л. В. Ткаченко, И. А. Раздабарина, Н. В. Фролова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 6. – С. 57–62.

45. Уварова, Е. В. Гигиена девочек: путь в три шага от новорожденности до самостоятельности. Гигиенический уход в период раннего детства / Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 4. – С. 146–152.

46. Уварова, Е. В. Клинико-anamнестические аспекты синехий малых половых губ у девочек периода раннего детства / Е. В. Уварова, Л. С. Намазова, З. К. Батырова // Здоровье столицы: материалы XI Московской ассамблеи. – Москва, 2012. – С. 148.

47. Уварова, Е. В. Неспецифический вульвовагинит у девочек: оценка клинической эффективности лечения / Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 48–51.

48. Уварова, Е. В. Результаты применения Лактогина для устранения дисбиотических состояний кишечника и влагалища у девочек с хроническим вульвовагинитом / Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова, З. А. Плиева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 4. – С. 71–82.

49. Уварова, Е. В. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в периоде детства (обзор литературы) / Е. В. Уварова, К. Б. Залина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – № 4. – С. 35–50.

50. Уровень потребления блюд и кулинарных изделий как показатель пищевых предпочтений детей дошкольного возраста / Д. Н. Лир, А. Я. Перевалов // Актуальные вопросы госсанэпиднадзора в Сибири: материалы Межрегиональной научно-практической конф., посвящ. 55-летию медико-профилактического факультета КемГМУ / под ред. Е. В. Коськиной. – Кемерово, 2018. – С. 30–33.

51. Фактическое питание и пищевой статус детей с алиментарно-зависимой патологией / А. Г. Сетко, Ж. К. Мрясова, Е. А. Терехова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 333–337.
52. Хавкин, А. И. Лактазная недостаточность / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // Доктор.ру. – 2009. – № 1(45). – С. 78–82.
53. Хурасева, А. Б. Оптимизация лечебно-профилактических подходов у девочек с рецидивирующим вульвовагинитом / А. Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 35–40.
54. Abrams, S. A. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas / S. A. Abrams, I. J. Griffin, P. M. Davila // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 442–446.
55. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study / G. Buzás, F. Fodor, B. Csókay [et al.] // Orv. Hetil. – 2016. – Jun. 19, Vol. 157 (25). – P. 1007–1012.
56. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome / E. Lerchbaum, A. Giuliani, H. J. Gruber [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2012. – Dec., Vol. 77 (6). – P. 834–843.
57. Almon, R. Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands [Electronic Resource] / R. Almon, E. E. Álvarez-León, L. Serra-Majem // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(8). – e43978. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22937140> (date of access: 23.05.2021).
58. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: a descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis* / A. K. Myhre, L. S. Bevanger, K. Berntzen [et al.] // Acta Paediatr. – 2002. – Vol. 91(8). – P. 885–891

59. Appendicular fat mass is positively associated with femoral neck bone mineral density in older women / E. A. Marques, P. Moreira, F. Wanderley [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Mar., Vol. 19(3). – P. 311–318.
60. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors / G. Wegienka, S. Havstad, E. M. Zoratti [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Nov., Vol. 136(5). – P. 1309–1314.
61. Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood / M. M. Laaksonen, O. Impivaara, H. Sievänen [et al.] // *Bone*. – 2009. – May, Vol. 44(5). – P. 1003–1009.
62. Association of Lactase Persistence Genotypes with High Intake of Dairy Saturated Fat and High Prevalence of Lactase Non-Persistence among the Mexican Population / C. Ojeda-Granados, A. Panduro, J. R. Rebello Pinho [et al.] // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. – 2016. – Vol. 9 (2–4). – P. 83–94.
63. Association of LCT-13910 C/T Polymorphism and Colorectal Cancer / G. Gençdal, E. Salman, Ö Özütemiz [et al.] // *Ann. Coloproctol.* – 2017. – Oct., Vol. 33(5). – P. 169–172.
64. A study of the molecular variants associated with lactase persistence in different Ecuadorian ethnic groups / C. Paz-Y-Miño, G. Burgos, A. López-Cortés [et al.] // *Am. J. Hum. Biol.* – 2016. – Nov., Vol. 28(6). – P. 774–781.
65. Bartley, D. L. Gardnerella vaginalis in prepubertal girls / D. L. Bartley, L. Morgan, M. E. Rimsza // *Am. J. Dis. Child.* – 1987. – Sep., Vol. 141(9). – P. 1014–1017.
66. Beyitler, İ. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature / İ. Beyitler, S. Kavukcu // *World J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 13(2). – P. 101–105.
67. Bayless, T. M. Lactase Non-persistence and lactose intolerance [Electronic Resource] / T. M. Bayless, E. Brown, D. M. Paige // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2017. – May, Vol. 19(5). – 23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421381> (date of access: 23.05.2021).

68. Body fat and dairy product intake in lactase persistent and non-persistent children and adolescents [Electronic Resource] / R. Almon, E. Patterson, T. K. Nilsson [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2010. – Jun. 16. – 54. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585563> (date of access: 23.05.2021).
69. Buzás, G. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study / G. Buzás, F. Fodor, B. Csókay // *Orv. Hetil.* – 2016. – Vol. 157 (25). – P. 1007–1012.
70. Can lactase persistence genotype be used to reassess the relationship between renal cell carcinoma and milk drinking? Potentials and problems in the application of Mendelian randomization / N. J. Timpson, P. Brennan, V. Gaborieau [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – May, Vol. 19(5). – P. 1341–1348.
71. Cattaneo, A. Academy of breastfeeding medicine founder's lecture 2011: inequalities and inequities in breastfeeding: an international perspective / A. Cattaneo // *Breastfeed Med.* – 2012. – No. 7. – P. 3–9.
72. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis / W. Xiaoming, L. Jing, P. Yuchen [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 40 (6). – P. 1253–1261.
73. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women [Electronic Resource] / T. Drell, T. Lillsaar, L. Tummeleht [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(1). – e54379. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553157> (date of access: 21.03.2021)
74. Clinical and microbiologic characteristics of vulvovaginitis in Korean prepubertal girls, 2009–2014: a single center experience / Hounyoung Kim, Sun Myung Chai, Eun Hee Ahn [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Mar., Vol. 59 (2). – P. 130–136.

75. Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls / K. Jarienè, E. Drejerienè, A. Jaras [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – Dec., Vol. 32(6). – P. 574–578.
76. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls / A. E. Yilmaz, N. Celic, G. Soylu [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 111. – P. 392–396.
77. Cox, R. A. Haemophilus influenzae: an underrated cause of vulvovaginitis in young girls / R. A. Cox // *J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 765–768.
78. Curry, A. The milk revolution / A. Curry // *Nature.* – 2013. – Vol. 500. – P. 20–22.
79. Dairy Consumption and Body Mass Index Among Adults: Mendelian Randomization Analysis of 184802 Individuals from 25 Studies / Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working Group // *Clin. Chem.* – 2018. – Jan., Vol. 64 (1). – P. 183–191.
80. Dairy consumption, systolic blood pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study [Electronic Resource] / M. Ding, T. Huang, H. Km. Bergholdt [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Mar., Vol. 356. – j1000. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302601> (date of access: 23.05.2021).
81. Decline of lactase activity and c/t-13910 variant in Sardinian childhood / E. Schirru, V. Corona, P. Usai-Satta [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Oct., Vol. 45 (4). – P. 503–506.
82. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? / M. Joishy, C. S. Ashtekar, A. Jain [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330 (7484). – P. 186–188.
83. Effects of gluten-free, dairy-free diet on childhood nephrotic syndrome and gut microbiota / N. Uy, L. Graf, K. V. Lemley [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2015. – Jan., Vol. 77 (1–2). – P. 252–255.

84. Effects of the lactase 13910 C/T and calcium-sensor receptor A986S G/T gene polymorphisms on the incidence and recurrence of colorectal cancer in Hungarian population [Electronic Resource] / K. Bácsi, E. Hitre, J. P. Kósa [et al.] // *BMC Cancer*. – 2008. – Nov. 3, Vol. 8. – 317. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18980667> (date of access: 23.05.2021).
85. Eidelman, A. Breastfeeding and the use of human milk / A. Eidelman, R. Schanler // *J. Am. Acad. Pediatr.* – 2012. – Vol. 129. – P. e827–e841.
86. Emans, S. J. Vulvovaginal problems in the prepubertal child / S. J. Emans // *Pediatric and adolescent gynecology* / eds. S. J. Emans, M. R. Laufer. – 6th ed. – Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – P. 42–59.
87. Forsum, U. Bacterial vaginosis – a microbiological and immunological enigma / U. Forsum // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* – 2005. – Vol. 113, No. 2. – P. 81–90.
88. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition' / W. Lukito, S. G. Malik, I. S. Surono [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S1–S8.
89. Garden, A. S. Vulvovaginitis and other common childhood gynecological conditions / A. S. Garden // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* – 2011. – Vol. 96. – P. 73–78.
90. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually / A. Swidsinski, Y. Doerffel, V. Loening–Baucke // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2010. – Vol. 70(4). – P. 256–263.
91. Genetic diversity of lactase persistence in East African populations [Electronic Resource] / H. Y. Hassan, A. van Erp, M. Jaeger [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2016. – Jan. 4, Vol. 9. – 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728963/> (date of access: 23.05.2021).
92. Genetic lactase non-persistence, consumption of milk products and intakes of milk nutrients in Finns from childhood to young adulthood / M. M. L. Laaksonen, V. Mikkilä, L. Räsänen [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Jul., Vol. 102 (1). – P. 8–17.

93. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures / B. M. Obermayer-Pietsch, C. M. Bonelli, D. E. Walter [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Jan., Vol. 19 (1). – P. 42–47.
94. Genetic testing for adult-type hypolactasia in Italian families / M. Mottes, F. Belpinati, M. Milani [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46 (7). – P. 980–984.
95. Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age / N. S. Enattah, R. Sulkava, P. Halonen [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Jan., Vol. 53(1). – P. 79–82.
96. Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition / R. C. Travis, P. N. Appleby, A. Siddiq [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Apr. 15, Vol. 132 (8). – P. 1901–1910.
97. Genotyping of the lactase-phlorizin hydrolase c/t-13910 polymorphism by means of a new rapid denaturing high-performance liquid chromatography-based assay in healthy subjects and colorectal cancer patients / A. Piepoli, E. Schirru, A. Mastroilli [et al.] // *J. Biomol. Screen.* – 2007. – Aug., Vol. 12 (5). – P. 733–739.
98. Gerbault, P. The onset of lactase persistence in Europe / P. Gerbault // *Hum. Hered.* – 2013. – Vol. 76 (3–4). – P. 154–161.
99. Gibbs, B. G. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity / B. G. Gibbs, R. Forste // *Pediatr. Obes.* – 2014. – Vol. 9. – P. 135–146.
100. Goje, O. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it / O. Goje, J. L. Munoz // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2017. – Vol. 84 (3). – P. 215–224.
101. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia / Y. Khabarova, V. Grigoryeva, S. Tuomisto [et al.] // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1–6.
102. Hillilä, M. T. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population / M. T. Hillilä, M. A. Färkkilä // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 339–345.

103. Human vaginal pH and microbiota: an update / K. Godha, K. M. Tucker, C. Biehl [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 34(6). – P. 451–455.
104. Hypolactasia is associated with insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis // D. F. de Campos Mazo, R. Mattar, J. T. Stefano [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2016. – Aug. 28, Vol. 8 (24). – P. 1019–1027.
105. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N. S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Feb., Vol. 30 (2). – P. 233–237.
106. Identification of novel genetic variants in the mutational hotspot region 14 kb upstream of the LCT gene in a Mexican population / L. Valencia, A. Randazzo, P. Engfeldt [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2017. – Sep., Vol. 77 (5). – P. 311–314.
107. IgE-Mediated Food Allergy / S. Anvari, J. Miller, C. Y. Yeh [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2019. – Oct., Vol. 57 (2). – P. 244-260.
108. Illumina sequencing 16S rRNA tagging reveals diverse vaginal microbiomes associated with bacterial vaginosis / S. Xu, L. Zong, M. Liu [et al.] // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33 (5). – P. 672–677.
109. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture / N. S. Enattah, T. G. Jensen, M. Nielsen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Jan., Vol. 82 (1). – P. 57–72.
110. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study / M. B. Azad, T. Konya, R. R. Persaud [et al.] // *BJOG.* – 2016. – May, Vol. 123(6). – P. 983–993.
111. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture / N. S. Enattah, T. G. Jensen, M. Nielsen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Jan., Vol. 82 (1). – P. 57–72.

112. Indices of Multiple Deprivation predict breastfeeding duration in England and Wales / A. E. Brown, P. Raynor, D. Benton [et al.] // *Eur. J. Public. Health.* – 2009. – Vol. 20. – P. 231–235.
113. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? / C. Tomba, A. Baldassarri, M. Coletta [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Oct., Vol. 36 (7). – P. 660–669.
114. Kim, H. C. Pediatric vulvovaginitis: a study of clinical and microbiologic features and the efficacy of perineal hygienic care / H. C. Kim, M. H. Lee, S. G. Hong // *Korean J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2821–2828.
115. Kramer, M. S. Breastfeeding and allergy: the evidence / M. S. Kramer // *Ann. Nutr. Metab.* – 2011. – Vol. 59, Suppl 1. – P. 20–26.
116. Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults / S. Tolonen, M. Laaksonen, V. Mikkilä [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2011. – Feb., Vol. 88 (2). – P. 153–161.
117. Lactase genetic polymorphisms and coeliac disease in children: a cohort study / R. A. Kuchay, B. R. Thapa, A. Mahmood [et al.] // *Ann. Hum. Biol.* – 2015. – Jan., Vol. 42 (1). – P. 101–104.
118. Lactase non-persistence and milk consumption in Estonia / M. Lember, S. Torniainen, M. Kull [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Dec. 7, Vol. 12 (45). – P. 7329–7331.
119. Lactase non-persistent genotype distribution in Italy / C. Zadro, S. Dipresa, G. Zorzetti [et al.] // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2017. – Sep., Vol. 63 (3). – P. 264–269.
120. Lactase persistence and milk consumption are associated with body height in Swedish preadolescents and adolescents [Electronic Resource] / R. Almon, T. K. Nilsson, M. Sjöström [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2011. – Vol. 55. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909290> (date of access: 23.05.2021).
121. Lactase persistence and ovarian carcinoma risk in Finland, Poland and Sweden / M. Kuokkanen, R. Butzow, H. Rasinperä [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Oct. 20, Vol. 117 (1). – P. 90–94.

122. Lactase persistence genotypes and malaria susceptibility in Fulani of Mali [Electronic Resource] / A. I. Lokki, I. Järvelä, E. Israelsson [et al.] // *Malar. J.* – 2011. – Jan. 14, Vol. 10. – 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235777> (date of access: 23.05.2021).

123. Lactase persistence, dietary intake of milk, and the risk for prostate cancer in Sweden and Finland / S. Torniainen, M. Hedelin, V. Autio [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – May, Vol. 16 (5). – P. 956–961.

124. Lactase Persistence, Milk Intake, and Adult Acne: A Mendelian Randomization Study of 20,416 Danish Adults [Electronic Resource] / C. R. Juhl, H. K. M. Bergholdt, I. M. Miller [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Aug. 8, Vol. 10 (8). – P. 1041. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096803> (date of access: 23.05.2021).

125. Lactase persistence, milk intake, and mortality in the Danish general population: a Mendelian randomization study / H. K. M. Bergholdt, B. G. Nordestgaard, A. Varbo // *Eur. J. Epidemiol.* – 2018. – Feb., Vol. 33 (2). – P. 171–181.

126. Lactase persistence, milk intake, hip fracture and bone mineral density: a study of 97 811 Danish individuals and a meta-analysis / H. K. M. Bergholdt, M. K. Larsen, A. Varbo [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2018. – Sep., Vol. 284 (3). – P. 254–269.

127. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes / G. D. Smith, D. A. Lawlor, N. J. Timpson [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Mar., Vol. 17 (3). – P. 357–367.

128. Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients / C. Santonocito, M. Scapaticci, D. Guarino [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Jan. 15, Vol. 439. – P. 14–17.

129. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth / J. Zhao, M. Fox, Y. Cong [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Apr., Vol. 31 (8). – P. 892–900.

130. Lactose malabsorption and intolerance: what should be the best clinical management? / P. Usai-Satta, M. Scarpa, F. Oppia [et al.] // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Jun., Vol. 3 (3). – P. 29–33.

131. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results [Electronic Resource] / D. Enko, E. Rezanka, R. Stolba [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – 464382. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829570> (date of access: 23.05.2021).

132. Lactose. Evolutionary Role, Health Effects, and Applications / eds. M. Paques, C. Lindner. – Cambridge, MA, USA : Academic Press, 2019. – 300 p.

133. Lactose-Free milk or soy-based formulas do not improve caregivers' distress or perceptions of difficult infant behavior / A. L. Sherman, J. Anderson, C. D. Rudolph [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2015. – Vol. 61. – P. 119–124.

134. Lang, W. R. Pediatric vaginitis / W. R. Lang // *N. Engl. J. Med.* – 1955. – Vol. 253. – P. 1153–1160.

135. LCT 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women / K. Bácsi, J. P. Kósa, A. Lazáry [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2009. – Apr., Vol. 20 (4). – P. 639–645.

136. LCT-13910C>T polymorphism-associated lactose malabsorption and risk for colorectal cancer in Italy / E. Tarabra, P. Paziienza, E. Borghesio [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – Oct., Vol. 42 (10). – P. 741–743.

137. Loveless, M. Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology / M. Loveless, O. Myint // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 48. – P. 14–27.

138. McGreal, S. Recurrent vaginal discharge in children / S. McGreal, P. Wood // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2013. – Vol. 26 (4). – P. 205–208.

139. Melvin, B. Heyman. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents / Melvin B. Heyman; Committee on Nutrition // Pediatrics. – 2006. – Sep., Vol. 118 (3). – P. 1279–1286.
140. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls / G. Randelović, V. Mladenović, L. Ristić [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171 (8). – P. 1203–1208.
141. Microbiological findings in prepubertal girls with vulvovaginitis / N. Sikanić-Dugić, N. Pustisek V. Hirsl-Hećej [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2009. – Vol. 17 (4). – P. 267–272.
142. Microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls / Ž Bumbulienė, K. Venclavičiūtė, D. Ramašauskaite [et al.] // Postgrad Med. J. – 2014. – Vol. 90 (1059). – P. 8–12.
143. Microbiology of the vagina in children: normal and potentially pathogenic organisms / M. R. Hammerschlag, S. Alpert, I. Rosner [et al.] // Pediatrics. – 1978. – Vol. 62 (1). – P. 57–62.
144. Microbiome and Allergic Diseases / M. Pascal, M. Perez-Gordo, T. Caballero [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1584.
145. Milk Intake at Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [Electronic Resource] / N. Petruski-Ivleva, A. Kucharska-Newton, P. Palta [et al.] // Nutrients. – 2017. – Oct. 17, Vol. 9 (10). – 1134. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039795> (date of access: 23.05.2021).
146. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98,529 Danish adults / H. K. Bergholdt, B. G. Nordestgaard, A. Varbo [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2015. – Apr., Vol. 44 (2). – P. 587–603.
147. Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals / H. K. Bergholdt, B. G. Nordestgaard, C. Ellervik [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2015. – Aug., Vol. 102 (2). – P. 487–496.

148. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents / L. Esterle, J. P. Sabatier, F. Guillon-Metz [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2009. – Apr., Vol. 20 (4). – P. 567–575.

149. Mogielnicki, N. P. Perineal group A streptococcal disease in a pediatric practice / N. P. Mogielnicki, J. D. Schwartzman, J. A. Elliott // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106 (2 Pt. 1). – P. 276–281.

150. Molecularly defined lactose malabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young finnish men / N. Enattah, V. V. Välimäki, M. J. Välimäki [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – Dec., Vol. 75 (6). – P. 488–493.

151. Mora, J. R. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage / J. R. Mora, M. Iwata, U. H. von Andrian // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Sep., Vol. 8(9). – P. 685–698.

152. More easily cultivated than identified: classical isolation with molecular identification of vaginal Bacteria / S. Srinivasan, M. M. Munch, M. V. Sizova [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Aug. 15, Vol. 214, Suppl. 1 (Suppl. 1). – P. S21–S28.

153. Nonfermented milk and other dairy products: associations with all-cause mortality / G. Tognon, L. M. Nilsson, D. Shungin [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Jun., Vol. 105 (6). – P. 1502–1511.

154. Nurmatov, U. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis / U. Nurmatov, G. Devereux, A. Sheikh // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Mar., Vol. 127(3). – P. 724–733.

155. Nutrition of women in the preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period [Electronic Resource]. – URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_12-ru.pdf (20 December 2011).

156. Olds, L. C. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element / L. C. Olds, E. Sibley // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Sep. 15, Vol. 12 (18). – P. 2333–2340.

157. On the Use of Diversity Measures in Longitudinal Sequencing Studies of Microbial Communities / B. D. Wagner, G. K. Grunwald, G. O. Zerbe [et al.] // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 22, No. 9. – P. 1037.
158. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa / N. H. Salzman, M. A. Underwood, C. L. Bevins [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 70–83.
159. Personal hygiene and vulvovaginitis in prepubertal children / F. Cemek, D. Odabaş, Ü Şenel [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – Vol. 29 (3). – P. 223–227.
160. Pierce, A. M. Vulvovaginitis: causes and management / A. M. Pierce, C. A. Hart // *Arch. Dis. Child.* – 1992. – Vol. 67. – P. 509–512.
161. Pitfalls in Light Cycler diagnosis of the single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene that is associated with adult-type hypolactasia / R. Weiskirchen, C. G. Tag, S. Mengsteab [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 384. – P. 93–98.
162. Postprandial metabolic response of breast-fed infants and infants fed lactose-free vs regular infant formula: A randomized controlled trial [Electronic Resource] / C. M. Slupsky, X. He, O. Hernell [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Jun., Vol. 7(1). – 3640. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623320> (date of access: 21.03.2021).
163. Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians / D. Nagy, E. Bogácsi-Szabó, A. Várkonyi // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Jul. 63 (7). – P. 909–912.
164. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia / Y. Khabarova, S. Torniainen, H. Nurmi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (15). – P. 1849–1853.
165. Prevalence of lactose intolerance in Chile: a double-blind placebo study / G. Latorre, P. Besa, C. G. Parodi [et al.] // *Digestion.* – 2014. – Vol. 90 (1). – P. 18–26.

166. Probiotics-compensation for lactase insufficiency / M. de Vrese, A. Stegelmann, B. Richter [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73. – P. 421S–429S.

167. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (29). – P. 8787–8803.

168. Rossen, L. M. Types of Infant Formulas Consumed in the United States / L. M. Rossen, A. E. Simon, K. A. Herrick // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 2016. – Mar., Vol. 55 (3). – P. 278–285.

169. Scientific opinion on dietary reference values for calcium / C. Agostoni, R. Berni Canani, S. Fairweather-Tait [et al.] // *EFSA J.* – 2015. – Vol. 13 (5). – P. 4101.

170. Screening of variants for lactase persistence/non-persistence in populations from South Africa and Ghana [Electronic Resource] / S. Tornaiainen, M. I. Parker, V. Holmberg [et al.] // *BMC Genet.* – 2009. – Jul. 5, Vol. 10. – 31. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713916> (date of access: 23.05.2021).

171. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices / X. Zheng, H. Chu, Y. Cong [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Aug., Vol. 27 (8). – P. 1138–1146.

172. Serum diamine oxidase activity is associated with lactose malabsorption phenotypic variation / D. Enko, G. Kriegshäuser, C. Halwachs-Baumann [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2017. – Jan., Vol. 50 (1–2). – P. 50–53.

173. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population [Electronic Resource] / D. C. Friedrich, S. E. Santos, A. K. Ribeiro-dos-Santos [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(9). – e46520. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23029545> (date of access: 23.05.2021).

174. Shapiro, R. A. Neisseria gonorrhoea infections in girls younger than 12 years of age evaluated for vaginitis [Electronic Resource] / R. A. Shapiro, C. J. Schubert, R. M. Siegel // Pediatrics. – 1999. – Vol. 104. – e72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586006> (date of access: 23.05.2021).

175. Sharma, B. Management of vulvovaginitis and vaginal discharge in prepubertal girls / B. Sharma, J. Preston, P. Greenwood // Rev. Gynaecol. Pract. – 2004. – Vol. 4 (2). – P. 111–120.

176. Sicherer, S. H. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management / S. H. Sicherer, H. A. Sampson // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. – Jan., Vol. 141 (1). – P. 41–58.

177. Single-nucleotide polymorphism in Turkish patients with adolescent idiopathic scoliosis: curve progression is not related with MATN-1, LCT C/T-13910, and VDR BsmI / H. Yilmaz, C. Zateri, A. Uludag // J. Orthop. Res. – 2012. – Sep., Vol. 30(9). – P. 1459–1463.

178. Sociodemographic determinants of early weaning: a Finnish birth cohort study in infants with human leucocyte antigen-conferred susceptibility to type 1 diabetes / M. Erkkola, M Salmenhaara, B. I. Nwaru [et al.] // Public Health Nutr. – 2013. – Vol. 16. – P. 296–304.

179. Stability or variation? Patterns of lactase gene and its enhancer region distributions in Brazilian Amerindians / D. C. Friedrich, S. M. Callegari-Jacques, M. L. Petzl-Erler [et al.] // Am. J. Phys. Anthropol. – 2012. – Mar., Vol. 147 (3). – P. 427–432.

180. Straumanis, J. P. Group A beta-hemolytic streptococcal vulvovaginitis in prepubertal girls: a case report and review of the past twenty years / J. P. Straumanis, J. A. Jr. Bocchini // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1990. – Vol. 9. – P. 845–848.

181. Streptococcus pyogenes pharyngeal colonization resulting in recurrent, prepubertal vulvovaginitis / M. T. Hansen, V. T. Sanchez, K. Eyster [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2007. – Vol. 20 (5). – P. 315–317.

182. Stricker, T. Vulvovaginitis in prepubertal girls / T. Stricker, F. Navratil, F. H. Sennhauser // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – Vol. 88. – P. 324–326.
183. Swallow, D. M. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin / D. M. Swallow // *Ann. Rev. Genet.* – 2003. – Vol. 37. – P. 197–219.
184. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating primary care-based interventions to promote breastfeeding in low-income women / G. Ibanez, C. de Reynal de Saint Michel, M. Denantes [et al.] // *Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 29. – P. 245–254.
185. Szilagyi, A. Redefining lactose as a conditional prebiotic / A. Szilagyi // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 163–167.
186. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis / J. Cuadros, A. Mazón, R. Martinez [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 163 (2). – P. 105–107.
187. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis [Electronic Resource] / J. Yan, L. Liu, Y. Zhu [et al.] // *BMC. Public Health.* – 2014. – Dec. 13, Vol. 14. – 1267. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495402> (date of access: 21.03.2021).
188. The C/C-13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population / H. Rasinperä, C. Forsblom, N. S. Enattah [et al.] // *Gut.* – 2005. – May, Vol. 54 (5). – P. 643–647.
189. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil / S. E. Boschmann, A. B. Boldt, I. R. de Souza [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 18–20.
190. The genetic variant of lactase persistence C (-13910) T as a risk factor for type I and II diabetes in the Finnish population / N. S. Enattah, C. Forsblom, H. Rasinperä [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Sep., Vol. 58 (9). – P. 1319–1322.

191. The human lactase persistence-associated SNP -13910*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter-reporter transgene expression / L. Fang, J. K. Ahn, D. Wodziak [et al.] // *Hum. Genet.* – 2012. – Jul., Vol. 131 (7). – P. 1153–1159.

192. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults / L. Manco, H. Dias, M. Muc [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Jan., Vol. 71 (1). – P. 21–24.

193. The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children / D. Albuquerque, C. Nóbrega, L. Manco [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2013. – Apr., Vol. 102 (4). – P. e153–e157.

194. The national program for optimization of provision with vitamins and minerals of children in Russia. Summary review of the document / V. M. Kodentsova, L. S. Namazova-Baranova, S. G. Makarova [et al.] // *Pediatric pharmacology.* – 2017. – Vol. 14 (6). – P. 478–493.

195. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life / Bożena Cukrowska, Joanna B. Bierła, Magdalena Zakrzewska [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Mar. 29, Vol. 12 (4). – P. 946.

196. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases / A. A. Benson, J. A. Toh, N. Vernon [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Mar., Vol. 67 (3). – P. 296–301.

197. The timing of solid introduction in an ‘obesogenic’ environment: a narrative review of the evidence and methodological issues / L. Daniels, K. M. Mallan, A. Fildes [et al.] // *Aust. N. Z. J. Public Health.* – 2015. – Vol. 39. – P. 366–373.

198. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance / F. L. Suarez, D. Savaiano, P. Arbisi [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – May, Vol. 65 (5). – P. 1502–1506.

199. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood / H. Rasinperä, M. Kuokkanen, K. L. Kolho [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 1660–1661.

200. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / M. Kuokkanen, N. S. Enattah, A. Oksanen [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 647–652.

201. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010 / G. Chai, L. Governale, A. W. McMahon [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Jul., Vol. 130 (1). – P. 23–31.

202. Usonis, V. Vaccines and Vaccination [Lithuanian] / V. Usonis. – Vilnius, Lithuania : Homo Liber, 2010. – 328 p.

203. Vaginal microbiome diversity and preterm birth: results of a nested case-control study in Peru / F. Blostein, B. Gelaye, S. E. Sanchez [et al.] // *Annals of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 41. – P. 28–34.

204. Vaginal organisms in prepubertal children with and without vulvovaginitis. A vaginoscopic study / G. J. Gerstner, W. Grünberger, E. Boschitsch [et al.] // *Arch. Gynecol.* – 1982. – Vol. 231 (3). – P. 247–252.

205. Vulvovaginitis in childhood / M. Dei, F. Di Maggio, G. Di Paolo [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 129–137.

206. Vulvovaginitis in premenarcheal girls: clinical features and diagnostic evaluation / J. E. Paradise, J. M. Campos, H. M. Friedman [et al.] // *Pediatrics*. – 1982. – Vol. 70. – P. 193–198.

207. Vulvo-vaginitis in prepubertal girls: new ways of administering old drugs / E. Tartaglia, B. Giugliano, C. Ucciferri [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2013. – Vol. 26 (5). – P. 277–280.

208. Vulvovaginitis: clinical features, aetiology, and microbiology of the genital tract / A. Jaquier, A. Stylianopoulos, G. Hogg [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol. 81 (1). – P. 64–67.

209. Wallby, T. Region of birth, income and breastfeeding in a Swedish county / T. Wallby, A. Hjern // *Acta Paediatr.* – 2009. – Vol. 98. – P. 1799–1804.
210. Woteki, C. E. Lactose malabsorption in Mexican-American children / C. E. Woteki, E. Weser, E. A. Young // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1976. – Vol. 29. – P. 19–24.
211. World Health Organization (2018) Childhood Obesity Surveillance Initiative [Electronic Resource]. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/wh14-cosi-factsheets-eng.pdf?ua=1 (date of access: 21.03.2021).
212. Wu, H. J. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity / H. J. Wu, E. Wu // *Gut Microbes.* – 2012. – Jan.-Feb., Vol. 3 (1). – P. 4–14.
213. Yamamoto, T. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women / T. Yamamoto // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 11–18.
214. Zuckerman, A. Clinical Recommendation: Vulvovaginitis / A. Zuckerman, M. Romano // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – Vol. 29 (6). – P. 673–679.