

А.В. Казакова, Е.В. Уварова, Л.В. Лимарева

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬЫ И ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Л. В. Лимарева

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК:
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

Монография

Под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора,
члена-корреспондента РАН Е. В. Уваровой

Чебоксары
Издательский дом «Среда»
2020

УДК 618

ББК 57.1

К14

При поддержке ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Ассоциации детских и подростковых гинекологов

ООО «МБК» (Московский биомедицинский кластер)

Рецензенты

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии

ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный деятель науки Самарской области, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Минздрава Самарской области

Жестков Александр Викторович;

д-р мед. наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии,

профессор кафедры акушерства и гинекологии №2

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Андреева Вера Олеговна

Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В.

К14 Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика: монография / А.В. Казакова, Е.В. Уварова, Л.В. Лимарева; под ред. д-ра мед. наук, проф., члена-корреспондента РАН Е.В. Уваровой. – Чебоксары: ИД «Среда», 2020. – 184 с.

ISBN 978-5-6043604-8-4

Монография содержит клинические рекомендации по прогнозированию и профилактике воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в различные периоды полового созревания с учетом социально-гигиенических и молекулярно-генетических аспектов.

Издание содержит данные ведущих зарубежных и отечественных ученых по проблеме, а также результаты собственных научных исследований. В монографии впервые обобщены и представлены современные данные по изучению обусловленности микробиоты влагалища видом точечных мутаций генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов в детском возрасте.

Клинические рекомендации включают действия врача с учетом изложенной в работе системы принятия решения по прогнозированию развития вульвовагинита и его своевременной профилактике в детском возрасте с учетом стадии полового созревания, полиморфизмов генов цитокинов и гигиенических навыков.

Монография иллюстрирована диаграммами, схемами, таблицами.

Книга предназначена для врачей-гинекологов и студентов медицинских вузов.

DOI 10.31483/a-117
ISBN 978-5-6043604-8-4

© Казакова А.В., Уварова Е.В.,
Лимарева Л.В., 2020
© ИД «Среда», оформление, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	3
Введение	4
Глава 1. Характеристика воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в детском возрасте	7
1.1. Возрастные особенности микрофлоры влагалища	7
1.2. Влияние иммунной системы на гомеостаз репродуктивной системы женщины	11
1.3. Роль системы цитокинов и полиморфизмов генов иммунного ответа в развитии вульвовагинита	13
1.4. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища в детском возрасте	16
1.5. Современные методы профилактики неспецифических вульвовагинитов	22
Глава 2. Возрастные особенности биоценоза влагалища и полиморфизма генов иммунного ответа у здоровых девочек 2–17 лет российской популяции	23
2.1. Особенности микробиоты влагалища у девочек различных возрастных групп	23
2.2. Характеристика биоценоза влагалища с учетом стадий полового развития по Таннеру	32
2.3. Особенности микробного состава влагалища у девочек в зависимости от уровня гигиенических навыков	42
2.4. Особенности полиморфизмов генов иммунной системы у девочек в возрасте от 2 до 17 лет включительно	57
Глава 3. Прогнозирование воспалительных заболеваний наружных половых путей у девочек	62
3.1. Анализ предикторов вульвовагинита включающих генетические, анамнестические, гигиенические и микробиологические факторы	62
3.2. Прогнозирование вульвовагинита в практике врача	113
3.3. Практические рекомендации	123
Заключение	129
Список сокращений	152
Приложения	153
Список литературы	154

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» Правительством Российской Федерации разработан паспорт национального проекта «Демография», включающий федеральные и региональные проекты, поддерживающие рождаемость. Своей целью национальный проект «Демография» ставит наряду с увеличением ожидаемой продолжительности здоровой жизни и снижением смертности населения старше трудоспособного возраста, увеличение суммарной рождаемости.

Совершенно очевидно, что реализация национальных целей по обеспечению устойчивого развития численности населения Российской Федерации невозможна без решения проблем в сфере охраны здоровья матери и ребенка. Кроме того, высокие государственные стандарты в сфере репродуктивного здоровья требуют внедрения современных результатов научных исследований в данном направлении.

Низкий репродуктивный потенциал молодежи, вступающей в семейную жизнь, обусловлен, в том числе, неутешительной статисткой результатов профилактических медицинских осмотров, согласно которой более половины подростков имеют заболевания, которые могут стать причиной ограничения возможности реализации репродуктивной функции. Вдвое выросло число случаев гинекологических и андрологических болезней среди детей всех возрастных групп.

В связи с этим особенно актуальным является внедрение в практику здравоохранения новых эффективных технологий, в том числе направленных на охрану здоровья семьи, совершенствование медицинской помощи детям. Свидетельством внимания государства к данной проблеме служит стартовавшая в 2018 г. государственная программа «Десятилетия детства».

Целый ряд исследований свидетельствует о том, что около 60% заболеваний детского и подросткового возраста могут представлять угрозу репродуктивному здоровью. К самым распространенным гинекологическим заболеваниям детского возраста относятся неспецифический вульвит и вульвовагинит, на которые прихо-

дится до 65–70% от всех заболеваний женской репродуктивной системы в детском возрасте. Частота встречаемости данной патологии варьирует в пределах от 30 до 35%, а у девочек дошкольного возраста может достигать 17%.

Имеют место различия в распространенности вульвовагинита по территориям: так, в восточных и северо-восточных регионах Российской Федерации гинекологические заболевания выявляются практически у половины прошедших профосмотр девочек, а вульвовагинит обнаружен у 40–67% обследованных. В северных регионах доля вульвовагинита в детской гинекологической патологии достигает 93,8%. Часто заболевание носит рецидивирующий характер и с трудом поддается лечению.

В большинстве случаев причиной вульвовагинита выступают грибы рода *Candida* (до 25% у девочек-подростков) и анаэробная микрофлора (у 12% пациенток). Но в большинстве случаев при обследовании подростков с вульвовагинитом выделить конкретный возбудитель не представляется возможным.

Воспалительные заболевания нижних отделов половых путей повышают риск реализации урогенитальных инфекций, достоверно ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, а также являются одной из причин возникновения бесплодия, самоизвольного абортса, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода, послеродового эндометрита. Таким образом, состояние вагинальной микробиоты оказывает непосредственное влияние на репродуктивное здоровье женщины.

Достоверно известно, что основными факторами, способствующими развитию вульвовагинита в детском возрасте, являются гормональный фон, особенности образа жизни, несоблюдение правил личной гигиены и генетические особенности иммунного реагирования. Среди неблагоприятных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье и возникновение нарушений микробиоценоза влагалища, выделяется раннее начало половой жизни. Еще большую опасность представляют собой самолечение и несвоевременное обращение в медицинские учреждения при возникновении гинекологических заболеваний.

Особенности местного иммунитета, несомненно, влияют на микробиоценоз влагалища и играют ведущую роль в развитии воспалительного ответа, но механизмы поддержания иммунной толерантности на современном этапе остаются малоизученными.

В последние годы существенно расширились диагностические возможности верификации этиологических агентов, в том числе и в гинекологической практике. Однако, в детской гинекологии до сих пор полностью не сформировано представление о нормальном микробиоценозе влагалища и его изменениях в динамике взросления девочки. Как в отечественной, так и в зарубежной детской гинекологической практике часто используются диагностические критерии оценки микроценоза влагалища, разработанные для взрослых женщин. В отсутствии жестких критериев определения «нормальной» вагинальной микробиоты у здоровых девочек нейтрального периода и подростков, клиническая значимость исследований биоценоза влагалища и сделанных по нему заключений может быть невелика. Поэтому уточнение понятия «нормы» для микробиоты влагалища у девочек различных этапов полового созревания, выполненное на современной методической базе – необходимая предпосылка для последующих лечебных назначений и профилактических рекомендаций.

Сегодня важно владеть информацией о качественных и количественных характеристиках нормальной микробиоты влагалища у здоровых девочек в различные периоды полового созревания, уметь своевременно дать оценку полиморфизмов генов иммунного ответа, связанных с нарушением микробиоты влагалища и риском неспецифических воспалительных заболеваний нижних половых путей с учетом социально-гигиенических факторов, чтобы на основании этого разработать индивидуальные профилактические рекомендации для предупреждения развития вульвовагинита в детском и подростковом возрасте.

Гигиенические аспекты полового воспитания, к сожалению, реализуются по-разному в различных регионах и социальных слоях. При этом, в отличие от генетических особенностей моррофункционального развития и иммунного реагирования, интимная гигиена и репродуктивное поведение являются модифицируемыми факторами, с помощью которых можно целенаправленно повлиять на состояние здоровья.

ГЛАВА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

1.1. Возрастные особенности микрофлоры влагалища

Прежде чем перейти к характеристике возрастных особенностей микробиоценоза влагалища, необходимо напомнить основные характеристики данного биотопа. Микрофлору влагалища подразделяют на облигатную, факультативную и транзиторную. Облигатная микрофлора формируется вскоре после рождения ребенка за счет материнской микрофлоры, попавшей в его организм при прохождении плода через естественные родовые пути. Облигатные микроорганизмы в обязательном порядке входят в состав микрофлоры влагалища.

К факультативной микрофлоре отечественные авторы относят такие виды, как *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Mycoplasma hominis* и значительно реже *Micrococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

Транзиторные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) случайно заносятся в генитальный тракт из окружающей среды. В условиях нормального биоценоза они пребывают во влагалище короткое время и быстро удаляются с током слизи и за счет деятельности мукоцилиарного эпителия. Транзиторная микрофлора играет важную роль в стимуляции иммунного ответа организма.

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность организма, то есть стабильность состава, количества и соотношения микроорганизмов и предотвращает заселение влагалища патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

При анализе микробиоты вульвы и половых губ установлено большое видовое разнообразие, причем на больших половых губах большее, чем на малых, включая виды микроорганизмов, присущие коже и толстому кишечнику.

Вскоре после родов за счет полового криза и эстрогенизации у новорожденной девочки влагалище заполнено густой слизью. Концентрация половых стероидных гормонов быстро падает, и влагалищный эпителий начинает слущиваться. Эпителиоциты выделяют гликоген, который распадается на мальтозу и декстрозу, благоприятствующие

росту аэробных бактерий, в частности лактобактерий (85%), бифидобактерий (10%) и пептострептококков (5%). Благодаря их жизнедеятельности pH влагалища находится в диапазоне 4,0–4,5.

Спустя 10 дней после рождения уровень эстрогенов падает настолько, что влагалищный эпителий становится тонким и перестает синтезировать гликоген, что обуславливает снижение количества лактобактерий и продуцируемых ими органических кислот, pH повышается до 7,0. К концу первого месяца жизни гистологически эпителий представлен только базальными и парабазальными клетками, лактобактерии исчезают, pH может подняться до 8,0.

Микробиота влагалища девочек нейтрального периода, по мнению многих авторов, представляет собой устойчивый набор аэробов, анаэробов и некоторых кишечных бактерий.

Нормоценоз влагалища в неонатальном, младенческом и периоде раннего детства с использованием молекулярно-биологических методик был охарактеризован З.К. Батыровой (2014). Установлено, что в возрасте от 1 до 3 лет у здоровых девочек обнаруживается до 21 группы микроорганизмов с сохранением количества *Eubacterium* и группы *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., высоким содержанием представительства группы *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., группы *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp./ *Dialister* spp. и *Peptostreptococcus* spp. при установлении соотношения геномов *Lactobacillus* spp. и *Gardnerella vaginalis* 1:3 по сравнению с более ранними периодами.

В исследовании на современной методической базе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (система Фемофлор-16) у 26 здоровых девочек 8–13 лет до менархе, Ig ОБМ составил 4,13, наличие лактобактерий установлено в 11,5% случаев, при этом они составляли менее 10% ОБМ. В норме превалируют *Eubacterium* spp. (35%), *Peptostreptococcus* spp. (30%), *Staphylococcus* spp. (22,5%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (15%).

По данным Е.В. Уваровой (2007 г.) при микробиологическом исследовании вагинальной микрофлоры девочек до менархе может определяться до 20 видов, которые существуют ассоциациями по 4–5 видов. Общая микробная обсемененность ниже, чем у взрослых женщин, и составляет 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. Среди факультативных анаэробов преобладают коагулазоотрицательные стафилококки (78,9%), стрептококки (78,9%) и коринебактерии (63,2%). Строгих анаэробов не много (26,3% бактероидов и пептострептококков), относительно редки и другие факультативные анаэробы (по 10,5% эн-

терококков и кишечной палочки), гарднереллы (10,5%) и микоплазмы (5,3%). Лейкоцитов, в отличие от микроскопической картины взрослых женщин, крайне мало: в девяти из десяти образцах – 0–4 в поле зрения. Эти результаты хорошо согласуются с данными зарубежных авторов.

В пубертатный период происходят гормональные сдвиги, обуславливающие физиологические изменения, приводящие к менархе. Существенные изменения в этот период претерпевает и микробиота влагалища. В первую очередь это связано с эстрогенной стимуляцией пролиферации многослойного плоского эпителия влагалища и повышением продукции гликогена в поверхностных клетках. Под действием эстрогенов происходит дифференциация десквамозного эпителия и увеличивается кератинизация эпителия влагалища. Последующее слущивание этих клеток и их цитолиз приводят к высвобождению гликогена, который и служит субстратом для роста лактобактерий. С этого периода кокковая флора влагалища заменяется на кокково-бациллярную, и лактобактерии становятся доминантным видом на весь репродуктивный период.

В исследовании R.J. Hickey были выявлены различные сообщества микроорганизмов с одним или несколькими доминантными видами. Микробиота вульвы напоминает таковую влагалища, но дополнительно представлена микроорганизмами, характерными для кожи промежности.

Аналогичные результаты получены в исследовании девочек в возрасте 13–18 лет из Уганды, в котором у участниц еженедельно исследовали влагалищные мазки. В период препубертата отмечено существенное увеличение числа крупных грамположительных палочек (преимущественно *Lactobacillus* spp.) с сопутствующим уменьшением количества грамотрицательных палочек (*G. vaginalis* или *Bacteroides* spp.).

У менструирующих девочек-подростков, по данным Е.В. Уваровой, могут присутствовать более 40 видов микроорганизмов в количестве 10^4 – 10^8 КОЕ/мл. Как и у женщин репродуктивного периода, превалируют лактобактерии (10^6 – 10^8 КОЕ/мл) с перекисной активностью до 95%. Выявляются также факультативные анаэробы (80,2%), с преобладанием коагулазоотрицательных стафилококков (но не более 10^4 КОЕ/мл). Строгие анаэробы содержатся в гораздо меньшем количестве – 14,3%, уреаплазмы – в 25,2%, микоплазмы – в 19,8%, гарднереллы – в 2,5% случаев.

Параллельно с изменением гормонального фона и сопутствующим ему сдвигом состава микрофлоры происходит и снижение рН

влагалища до 3,8–4,5. Этот показатель у девушек с нерегулярным менструальным циклом имеет свои особенности, у них рН влагалища достоверно выше.

Начиная с 16 лет, микроценоз половых путей не отличается от такового у взрослых женщин репродуктивного периода.

Ряд работ свидетельствует о значительной сложности и временной изменчивости вагинальной микробиоты. Так, по результатам исследования вагинальной микрофлоры 32 женщин репродуктивного возраста дважды в неделю на протяжении 16 недель, происходят существенные изменения микробного пейзажа в зависимости от фазы менструального цикла и сексуальной активности. Методами кластерного анализа и с помощью информационных критериев авторы выделили пять типов микробиот: I–III с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri* или *L. iners*; IV A – с умеренной долей лактобацилл наряду с небольшой пропорцией строгих анаэробов (*Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Finegoldia* или *Streptococcus*) и в противоположность им – IV B с высокой долей *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* или *Peptoniphilus*. При этом у одних женщин тип микробиоты оставался стабильным во времени, а у других – существенно изменялся. Аналогичные варианты кластеризации типов микробиоты у здоровых женщин репродуктивного возраста представлены в работах T. Yamamoto и J. Ravel. В исследовании C.J. Priestley с континуальным наблюдением за микробным пейзажем у 26 женщин на протяжении 8 недель выявлена значительная вариабельность и полиморфность микрофлоры. Автор ставит вопрос об устойчивости «условной нормы», недостаточности одних микробиологических признаков бактериального вагиноза и изменчивости вагинальной микрофлоры под действием гормональных, гигиенических и прочих неучтенных факторов.

По мнению большинства авторов, связанные с менструациями изменения микробиоты влагалища обусловлены выходом большого количества клеток эндометрия и крови. Благодаря этому доля лактобактерий уменьшается, а факультативных и облигатных анаэробов, наоборот, увеличивается, рН возрастает до 5,0–6,0. В условиях недостаточно кислой или даже слабощелочной среды начинают активно размножаться компоненты транзиторной микрофлоры, что ещё больше усугубляет изменение рН. Возникает порочный круг, и влагалище теряет колонизационную резистентность.

1.2. Влияние иммунной системы на гомеостаз репродуктивной системы женщины

Слизистая оболочка вульвы и влагалища является неотъемлемой частью всего пула клеток эпителия человеческого тела, и, подобно слизистой оболочке миндалин, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких, способна реализовать полный спектр иммунных реакций за счёт лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue – MALT*). Однако иммунитет слизистых оболочек половых путей женщин представляет собой уникальную систему (лимфоидная ткань, ассоциированная с женскими половыми путями; англ. *vulvovaginal-associated lymphoid tissue – VALT*), которая не только эффективно распознает патогенные микроорганизмы и препятствует их размножению, но и участвует в реализации таких значимых и специфичных физиологических процессов, как менструальный цикл, оплодотворение, имплантация, беременность и роды. Защитные свойства VALT способствуют быстрой локализации инфекционного процесса, протекают при развитии минимальных воспалительных реакций и, как правило, не сопровождаются повреждением тканей. Это достигается комплексным взаимодействием неспецифических механизмов иммунитета и специфического иммунного ответа. При этом работа всех компонентов иммунной системы влагалища регулируется не только системным иммунитетом, но и находится под контролем половых стероидных гормонов.

В отличие от других слизистых оболочек (миндалины, одиночные фолликулы, аппендикс и др.), иммунный ответ слизистой оболочки вульвы и влагалища определяется взаимодействием клеток с компонентами репродуктивной иммунной системы и локальной микросреды, в которой преобладают половые гормоны и уникальный микробиом. Выделяют несколько уровней защиты женских половых путей. Первый физиологический барьер – эпителиальные клетки, которые принимают участие не только в защите от инфекционного агента, но и стимулируют иммунокомpetентные клетки к синтезу цитокинов и хемокинов. Далее защиту от инфекций последовательно обеспечивают компоненты врожденного и адаптивного иммунитета.

Врожденный иммунитет представляет собой первую линию защиты от инфекции, реализуется в рамках стереотипной воспалительной реакции, быстро реагирует на контакт с инфекционными агентами, играя ключевую роль в защите от патогенных микроорганизмов. Реакции врожденного иммунитета реализуются через

механические (слизь, эпителиальные клетки-резиденты и стромальные фибробласты), клеточные (макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры, нейтрофилы,) и гуморальные (белки системы комплемента, антимикробные пептиды, цитокины, лизоцим, белки острой фазы и др.) компоненты.

Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании специальными рецепторами (PRR – pattern-recognition receptors, TLRs – toll-like receptors) чужеродных молекул, экспрессируемых возбудителями инфекций (образы патогенности PAMP – pathogen-associated molecular pattern), и уничтожении их носителей с помощью комплекса реакций, из которых наиболее важен фагоцитоз. Характер распространения TLRs в клетках обеспечивает иммунологическую толерантность к синантропным микроорганизмам в нижних отделах (влагалище, эктоцервикс, и, в какой-то степени, эндоцервикс) и непереносимость к комменсальной микрофлоре в верхней части тракта – эндометрии и маточных трубах.

Нейтрофилы – главная составляющая неспецифической противомикробной защиты женских половых путей, работающая на поверхности эпителия. Под влиянием хемоаттрактантов, выделяемых микроорганизмами или клетками организма из зоны воспаления, нейтрофилы первыми мобилизуются в очаг воспаления или инфекции, и от их фагоцитарной активности во многом зависит элиминация возбудителей, преодолевших барьер слизистой оболочки.

Макрофагальная система (вторая линия защиты гистогематического барьера в организме) включает в себя макрофаги и дендритные клетки. Макрофаги играют важную роль в распознавании патогенов, утилизации нежизнеспособных клеток или тканей и стимулировании других компонентов иммунной системы за счёт выработки цитокинов и хемокинов. Макрофаги не только инициируют воспалительный процесс, но и активно участвуют в его завершении, тем самым предотвращая неконтролируемое развитие реакций, приводящих к повреждению тканей. Это достигается фагоцитозом погибающих клеток и секрецией противовоспалительных медиаторов.

Адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт с конкретным антигеном и собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – HLA). При этом в иммунный ответ адресно вовлекаются клоны лимфоцитов, распознающие проникшие в организм чужеродные антигены. Эта специфическая адресная реакция и называется адаптивным иммунным ответом.

Оба типа иммунитета образуют целостную систему, при этом врожденный служит фундаментом для развития адаптивного иммунитета.

На данный момент известно, что именно баланс про- и противо-воспалительных цитокинов является одним из ключевых моментов поддержания и правильного функционирования организма ребенка.

К системе цитокинов в настоящее время относят около 300 индивидуальных полипептидных веществ. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов наиболее хорошо изучены и, в связи с этим, наиболее часто используются в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы.

В зависимости от того, какие клетки иммунной системы (лимфоциты, моноциты или макрофаги) преимущественно синтезируют тот или иной цитокин, различают интерлейкины (IL-), моноциты и лимфокины. В настоящее время 37 интерлейкинов имеют цифровые обозначения, остальные цитокины имеют буквенные обозначения: CSF (колониестимулирующие факторы), TGF (трансформирующие факторы роста), TNF (фактор некроза опухолей), интерфероны (IFN) и т.д.

Секреция хемокинов и цитокинов регулируется аутокринно, паракринно, а также половыми гормонами. Например, снижение содержания прогестерона приводит к усилению синтеза IL-8, MCP-1, активирующих моноциты и нейтрофилы и, в конечном итоге – матриксных металлопротеиназ для начала менструации. Лечение эстрadiолом приводит к усиленному синтезу фактора роста гепатоцитов, что в свою очередь регулирует секрецию TNF α эпителиальными клетками матки.

1.3. Роль системы цитокинов и полиморфизмов генов иммунного ответа в развитии вульвовагинита

Одной из главных причин развития заболеваний, связанных с нарушением нормального микробного пейзажа слизистых оболочек, состоит в неблагополучии иммунобиологического гомеостаза макроорганизма. Нарушение нормоценоза вызывается угнетением местных иммунных реакций, которые приводят к снижению иммунобиологической защиты, что создает условия для реализации патогенного действия комменсалов, что, в свою очередь, еще более усугубляет иммунологическую несостоятельность организма.

Многочисленные исследования доказали, что развитие воспаления обеспечивается синтезом комплекса цитокинов, поддерживающих и регулирующих этот процесс. Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в развитии реакции воспаления.

Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза вульвовагинита свидетельствуют о ключевой роли дисбаланса в системе субпопуляций Th₁/Th₂-лимфоцитов, опосредованного цитокиновым профилем.

В целом, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о тяжести воспалительного процесса и его прогнозе; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Однако необходимо учитывать то обстоятельство, что, несмотря на внушительное число публикаций по данной проблеме, ни один из используемых в научных исследованиях методов не нашел применения в рутинной клинической практике.

Данная проблема, отчасти, может быть решена оценкой индивидуальных генетических особенностей организма, связанных с наличием аллельных вариантов генов иммунной системы, определяющих конституциональную возможность к высокому или низкому уровню синтеза соответствующих иммунокомpetентных молекул (цитокинов, образ-распознающих рецепторов и др.). Гены цитокинов и образ-распознающих рецепторов, для большинства из которых описан аллельный полиморфизм, – важнейшие гены-регуляторы, контролирующие иммунный ответ.

Так, например, ген IL-1 β принадлежит к семейству цитокинов IL-1. IL-1 β – важнейший провоспалительный цитокин, регулирующий многие клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Ген, кодирующий IL-1 β , картирован на длинном плече хромосомы 2 в области q14. Известен полиморфизм в гене IL-1 β в промоторной части в положении -511 (-511 C→T), где аллель T ассоциирован с более высокой продукцией данного цитокина что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза других провоспалительных цитокинов и стимуляции фагоцитоза.

Важным противовоспалительным цитокином является IL-10 – плейотропный иммунорегуляторный цитокин, секретируемый макрофагами, Th₁ и Th₂-лимфоцитами, дендритными клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, моноцитами и тучными клетками. Ген IL-10 находится на хромосоме 1 в области 1q31–32. Выявлено несколько генетических вариантов гена IL-10.

Наиболее важная причинно-следственная связь в регуляции промоторной активности показана для трёх одиночных нуклеотидных полиморфизмов 1082(G/A), -819(C/T) и -592(C/A).

TNF α – цитокин, играет основную роль в развитии воспалительного ответа, вовлечен в патогенез большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний. Ген TNF α картирован на хромосоме 6р21.3, имеет размер 2762 пар нуклеотидов (п.н.) и содержит 4 экзона. Одна из наиболее значимых для человека нуклеотидных замен в промоторной части гена TNF α в позиции -308 (G→A). Данные по ассоциации его полиморфизмов с заболеваниями женского репродуктивного тракта неоднозначны. Показана связь носительства аллеля TNF α (G-308A) с преждевременными родами инфекционного генеза.

Ген TGF β 1 картирован на хромосоме 19q13.1, имеет размер 23 403 п.н. и содержит 7 экзонов. Полиморфный вариант Т-локуса TGF β 1 – 509 C>T (rs1800469) содержит замену цитозина на тионин, что приводит к повышению экспрессии этого цитокина [14]. В ряде работ выявлена ассоциация носительства аллеля TGF β 1 – 509 с развитием воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта.

Представленные данные свидетельствуют о клинической значимости оценки функциональных полиморфизмов генов иммунного ответа, определяющих варианты воспалительного ответа и развития специфических иммунологических реакций при инфекционной патологии, в том числе женского репродуктивного тракта. Присутствие определенных аллелей является фактором риска и может служить прогностическим критерием при развитии акушерско-гинекологической патологии. Вместе с тем, данные исследований о связи аллелей с тем или иным заболеванием или выраженностью воспалительного процесса неоднозначны, что объясняют, прежде всего, различиями распределения в различных этнических группах и даже региональными особенностями при существующих общих тенденциях. Кроме того, в большинстве исследований оценивается ограниченный перечень полиморфизмов генов иммунного ответа без учета синергизма, антагонизма и плейотропности действия большинства иммунорегулирующих молекул, оценки рецепторов и сигнальных путей, что на сегодняшний день представляется весьма затруднительным. Таким образом, для окончательного объяснения роли каждого полиморфизма необходимо продолжение исследований при различных клинических состояниях с учетом этнических и региональных особенностей.

1.4. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища в детском возрасте

По данным официальной статистики, первое ранговое место в структуре гинекологических заболеваний девочек от 1 года до 8 лет принадлежит воспалительным процессам вульвы и влагалища. Это объясняется анатомо-физиологическими особенностями: покровы вульвы и слизистой оболочки влагалища тонкие и рыхлые, pH влагалищного содержимого щелочной, эпителий не содержит гликогена.

Существует несколько классификаций воспалительных процессов вульвы и влагалища в детском возрасте.

В соответствии с этиологией различают вульвовагинит: инфекционной и первично-неинфекционной природы. Следует отметить, что в детском возрасте доля первично-неинфекционных поражений влагалища достаточно велика. По данным различных авторов, у 25–75% девочек с вульвовагинитом невозможно идентифицировать специфический патоген, и воспалительные явления в мочеполовых путях могут быть связаны с аллергией на используемые средства интимной гигиены, с контаминацией микроорганизмами кишечной группы, с неправильным подбором нижнего белья и низким уровнем интимной гигиены. Из иных причин первично-неинфекционного вульвовагинита известны такие факторы, как наличие инородного тела во влагалище; глистная инвазия; изменение неспецифической реактивности организма на фоне псориаза и дерматита.

Из этих данных следует, что при выяснении жалоб девочки на дискомфорт в области половых путей диагностический поиск должен быть иным, нежели у пациентки репродуктивного возраста.

Клиническими проявлениями вульвита в детском возрасте бывают генитальный зуд (45–58%), жжение (74%), покраснение (82%) или сыпь на коже наружных половых путей и слизистой оболочки вульвы, появление гнойных, жидких, кровянистых выделений. Возможны дизурические расстройства (19%). Развитие вульвовагинита может сопровождаться повышенной раздражительностью, плаксивостью, утомляемостью ребенка.

В разные возрастные периоды заболевание имеет свои особенности течения. Так, в период новорожденности времененная эстрогениация на фоне полового криза обеспечивает защиту от излишнего размножения транзиторной микрофлоры из кишечника и кожного покрова. В период младенчества и до 7–8 лет, воспалительные процессы проявляются отечностью и гиперемией, распространяясь за пределы

половых путей на область промежности, паховых и пахово-бедренных складок.

У девочек в возрасте от 8 до 12 лет чаще определяется хроническое малосимптомное течение воспалительного процесса. В ряде случаев возможны симптомы воспаления верхнего отдела урогенитального тракта. Отечность в области половых органов незначительная, гиперемия чаще носит застойный характер. Общее состояние детей практически не меняется, реже отмечают субъективные симптомы. Относительно «спокойное» течение вульвовагинита в этом возрасте связано с гормональной перестройкой и включением естественных защитных механизмов – как на местном, так и на общем уровне. Именно в этом возрасте завершается формирование иммунной системы, в частности адекватных неспецифических защитных реакций.

Основные факторы риска вульвовагинита у девочек в возрасте от 2 до 7 лет включительно связаны с гипоэстрогенией и анатомическими особенностями вульвы. Гипоэстрогенный статус, тонкая слизистая оболочка влагалища, нейтральный pH у девочек до 7 лет повышает восприимчивость слизистой оболочки влагалища к инфекциям. Слабое развитие жировой клетчатки на половых губах, отсутствие лобкового оволоссения, а также недостаточные гигиенические навыки – все это служит факторами риска вульвовагинита.

Одним из ведущих факторов риска возникновения вульвовагинита у детей является инфекция мочевой системы. Так, цистит занимает второе место, а пиелонефрит – четвертое, среди экстрагенитальной патологии, способствующей развитию персистирующего вульвовагинита у девочек. У 80% детей пиелонефрит сопровождается воспалением вульвы и влагалища вследствие бактериурии, развития вагинально-уретрального рефлюкса и влияния дисбиотических нарушений в кишечнике и мочевой системе, опосредованно изменяющих колонизационную резистентность полового канала.

Предрасполагающими факторами, по мнению многих исследователей, могут быть нарушения обмена веществ, детские вирусные инфекции, частые заболевания рото- и носоглотки, бронхиты, заболевания ЖКТ: колит, дискинезия и дисбактериоз кишечника. Некоторые авторы рассматривают вульвовагинит как вторичный процесс, следствие фоновых заболеваний, которые приводят к развитию иммуно-дефицитного состояния с нарушением antimикробных механизмов, действующих на клеточном уровне.

Неблагоприятное течение перинатального периода (внутриутробные инфекции, синдром задержки развития плода или макросомия

при рождении, недоношенность) нарушает адаптацию ребенка и способствует возникновению вульвовагинита у девочек.

По данным Sevil et al. и Brusch, к факторам риска развития вульвовагинита относится ношение синтетического белья, которое раздражает кожу и слизистые оболочки наружных половых органов и служит определяющим фактором возникновения воспаления в области гениталий. Тип и чистота нижнего белья, а также частота его смены – важные факторы риска неспецифического инфицирования мочевыводящих и половых путей. Исследование Sevil et al. не выявило корреляции между частотой смены нижнего белья и наличием инфекции ($p < 0,05$), однако была продемонстрирована значительно более высокая частота вульвовагинита у девушек-студенток в зависимости от материала нижнего белья. Считается, что более привлекательные для девушек стринги в гигиеническом отношении нежелательны, поскольку они преимущественно изготовлены из относительно непроницаемых синтетических материалов, которые вызывают накопление влаги и облегчают распространение инфекции. Более того, в процессе носки стринги скользят по межягодичной борозде и могут, таким образом, механически перенести микроорганизмы из зоны вокруг ануса во влагалище.

По мнению многочисленных отечественных и зарубежных авторов, как из высокоразвитых, так и развивающихся стран, такие меры, как интимная гигиена и подбор белья играют важную роль в профилактике инфекций половых органов. Vyas et al. обнаружили значительную корреляцию между гигиеной промежностной области и инфекциями мочевыводящих путей. Интимная гигиена в более широком контексте включает детерминанты, то есть факторы обусловленности, причины, которые могут влиять на вульвовагинальные инфекции и на общее состояние здоровья людей.

В исследовании, проведенном Delago, Finkel, Deblinger, была установлена связь дизурии и генитального дискомфорта (боль, зуд) ($p \leq 0,05$) с неадекватной гигиеной половых органов и ношением плотной одежды.

В подростковом возрасте, особенно у менструирующих девочек, спектр поведенческих факторов риска вульвовагинитов и бактериального вагиноза расширяется. По данным J.R. Schwebke, в многомерной модели, включающей, наряду с другими факторами половое сношение с многочисленными половыми партнёрами, наиболее частая причина возникновения бактериального вагиноза связана со спринцеваниями (отношение шансов = 5,11; 95% [ДИ: 1,99–13,15]).

Аналогичные результаты получены при изучении влияния особенностей личной гигиены на развитие бактериального вагиноза у 3620 девушек и женщин в возрасте 15–44 лет. В многомерных моделях, скорректированных на демографические и социальные факторы, установлено, что единственным статистически значимым предиктором служит факт влагалищных спринцеваний. Такие потенциальные факторы риска, как синтетическое или хлопчатобумажное бельё, тамpons или прокладки в дни менструаций, использование ежедневных прокладок, гигиенических спреев, осушителей или полотенец не влияли на риск развития бактериального вагиноза.

Ещё одним фактором, влияющим на микрофлору нижних половых путей в пубертатном возрасте, является депиляция волос на лобке и промежности. Sevil et al. обнаружили значительно более низкую частоту ($p < 0,05$) генитальных инфекций среди девушек, которые выполняли удаление волос на половых органах один раз в два месяца и реже. Волосы на наружных половых органах играют важную защитную роль благодаря тому, что они содержат микрофлору, которая необходима для стимуляции иммунитета влагалища. У 60% женщин, проводящих полную депиляцию, отмечены осложнения воспалительного характера.

Установлено, что вагинальный секрет у сексуально активных подростков (15–18 лет), по сравнению со взрослыми, имеет меньшее содержание белка, иммуноглобулинов G и A, а также повышенные концентрации IL-1 α , IL-6 и антагониста рецептора IL-1.

В исследовании 340 гренландских и шведских женщин методом количественной ПЦР в ROC-анализе установлена связь развития бактериального вагиноза с такими микроорганизмами, как *Atopobium vaginæ* (97%), *Prevotella spp.* (96%), *Gardnerella vaginalis* (95%), бактерия, ассоциированная с бактериальным вагинозом (BVAB) – 2 (94%), эггертельла-подобная бактерия (91%), *Leptotrichia amnionii* (89%) и *Megasphaera* типа 1 (88%). Многомерная логистическая регрессия подтвердила связь дисбиоза влагалища только с двумя видами микроорганизмов (*Megasphaera type 1* и *Prevotella spp.*).

По данным I. Gorbatchinsky, основанным на результатах бактериологического исследования биоматериала от 58 девочек с вульвовагинитом и 41 здоровой, среди пациенток с вульвовагинитом преобладали бактерии рода *Enterococcus* или *Escherichia coli* (79% против 11% в группе без вульвовагинита).

По результатам масштабного исследования бактериальных посевов из влагалища 500 девочек в возрасте 2–12 лет с симптомами вуль-

вовагинита [259], выявлены следующие патогенные микроорганизмы: *Streptococcus pyogenes* (4,2%), *Haemophilus influenzae* (0,4%) и *Staphylococcus aureus* (5,8%). Доля бактерий кишечной группы составила 33,8%, наиболее часто встречались *Proteus mirabilis* (14,4%), *Enterococcus faecalis* (12,2%) и *Escherichia coli* (7,0%).

По данным исследования турецких ученых, у 38 (53%) из 72 девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом выявлен положительный результат при бактериологическом посеве, в том числе у 15% заболевание было связано с β-гемолитическим стрептококком группы А. В пубертатной группе, состоящей из 40 девочек, основным возбудителем оказались грибы рода *Candida albicans*.

В исследованиях микробиоценоза влагалища S. Giugno с четким разделением последних на стадии полового развития по Таннеру установлено, что самыми частыми этиологическими факторами заболевания у 78 девочек из 229 с вульвовагинитом в нейтральном периоде были *Shigella* и *Oxyuris*; в то время как *Candida albicans* и другие виды рода *Candida* наравне с *Ureaplasma urealyticum* чаще всего выявлялись в более старших возрастных группах.

В австралийском исследовании микрофлоры у 38 девочек в нейтральном и 68 в пубертатном периоде с бактериальным вульвовагинитом грибы рода *Candida* были обнаружены у половины лиц с начавшимся половым созреванием, у девочек нейтрального периода данный этиологический агент отсутствовал. В испанском исследовании грибы рода *Candida* выявлены лишь у 2,4% девочек с вульвовагинитом.

Преобладание грибов рода *Candida* у девочек пубертатного периода с вульвовагинитом исследователи связывают с меняющим гормональным фоном. Увеличение содержания эстрогенов в организме девушки при сопутствующем росте концентрации глюкозы и гликогена во влагалищном эпителии обеспечивают условия для возможного размножения *Candida albicans*, а также снижает ингибиторную активность эпителиальных клеток против грибов рода *Candida*.

По данным A.B. Onderdonk, к основным родам бактерий, выявляемым при бактериальном вагинозе, относятся *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mycoplasma* и BVAB1–BVAB3.

В исследовании А.В. Рутинской основными видами возбудителей при влагалищном дисбиозе у девочек препубертатного возраста оказались *Eubacterium spp.* (79,9%), *Peptostreptococcus spp.* (62,7%), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (61,9%), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (58,2%), *Atopobium vaginae* (41,0%).

Превышение концентрации в контроле выявлено у таких микроорганизмов, как: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – в 13 раз; *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – в 12 раз; *Candida spp.* и *Atopobium vaginae* – в 7 раз; *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – в 6 раз.

Аналогичные результаты получили в сравнительном исследовании А.В. Чайки: у девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом с помощью системы Фемофлор обнаружено преобладание по частоте встречаемости следующих микроорганизмов по сравнению с контролем: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – в 4 раза; *Eubacterium spp.* – в 2 раза; *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – в 2,4 раза; *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – в 7 раз; *Peptostreptococcus spp.* – в 2 раза; *Atopobium vaginae* – в 14 раз, *Candida spp.* – в 3,7 раз. В этой же группе выявлено превышение абсолютного количества представителей семейства *Enterobacteriaceae* – в 3,2 раза, *Streptococcus spp.* – в 3 раза, *Staphylococcus spp.* – в 2,1 раза, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – в 15 раз, *Eubacterium spp.* – в 3,7 раза, *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* – в 4,2 раза, *Megasphaera spp.* / *Veillonellaspp.* / *Dialister spp.* – в 4,7 раза, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – в 4,9 раз, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – в 20 раз, *Peptostreptococcus spp.* – в 4,7 раза, *Atopobium vaginae* – в 19,7 раза, *Candida pp.* – в 5,1 раза.

Роль *Atopobium vaginae* в генезе воспалительных заболеваний влагалища у девочек препубертатного возраста описана в исследовании А.В. Рутинской. По данным автора, частота встречаемости этого микроорганизма при вагинальном дисбиозе была в 5,5 раз выше, чем в норме, и составила 41% против 7,8% в контрольной группе. Как правило, *Atopobium vaginae* встречался в ассоциации с такими микроорганизмами, как *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*

Что касается грибов рода *Candida*, у девочек препубертатного периода, как в норме, так и при воспалительной патологии они присутствуют не часто, обычно при сахарном диабете, приеме антибиотиков, длительном ношении памперсов или наличии определенных поведенческих факторов.

Выявление ИППП, таких как *Neisseria gonorrhoeae* или *Trichomonas hominis* или *Chlamydia trachomatis*, которых не должно быть ни у здоровых, ни у больных вульвовагинитом детей, по мнению ряда авторов, должно настораживать врача на предмет сексуального насилия.

1.5. Современные методы профилактики неспецифических вульвовагинитов

В настоящее время не вызывает сомнения непосредственное влияние гигиенических навыков на снижение риска развития неспецифических вульвовагинитов. Анализ литературных источников по проблеме вульвовагинита у детей, проведенный I. Beyteer и S. Kavukcu свидетельствует, что данное состояние, как правило, бывает вызвано неспецифическими факторами и наиболее полезными рекомендациями по профилактике бактериального вульвовагинита является соблюдение гигиенических мероприятий, приём биойогуртов, избегание спринцеваний химическими веществами, а также контроль массы тела и частоты мочеиспускания.

Доказано, что недостаточно частая смена гигиенических прокладок увеличивает риск инфекции. Это обусловлено накоплением крови в прокладке, которая способствует росту микроорганизмов. В связи с этим Sevil et al. рекомендуют во время менструации менять прокладки каждые три-четыре часа, то есть шесть-восемь раз в сутки.

В качестве профилактической меры избыточного роста грибов *Candida Albicans* против вагинальной дрожжевой инфекции рекомендуется смена мокрого купальника на сухой и исключение ношения влажного нижнего белья.

Исследование 295 девушек-подростков на предмет использования ими различных средств интимной гигиены показали, что 25% опрошенных используют спринцевания, 29% – различные женские спреи, и 19% – антисептические кремы в целях предотвращения ИППП.

В исследовании S. Kelčíková определены наиболее частые нарушения интимной гигиены у девушек и молодых женщин Словакии 15–22 лет: полное удаление волос в интимной области (95%), не выполнение гигиены до и после полового акта (38%), отсутствие смены мокрого купальника на сухой (58,06%) и ношения непригодного нижнего белья. Младшие респонденты в возрасте 15–18 лет, а также лица с более низким образовательным уровнем продемонстрировали худшие гигиенические навыки, которые могут быть связаны с более низкой осведомленностью.

В качестве профилактики рецидива бактериального вульвовагинита ряд исследователей рекомендуют применение пробиотиков и адаптогенов (перорально или интравагинально).

ГЛАВА 2. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЗДОРОВЫХ ДЕВОЧЕК 2–17 ЛЕТ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

2.1. Особенности микробиоты влагалища у девочек различных возрастных групп

Результаты исследования, не имеющего аналогов ни в России, ни в мире, позволяет определить и впервые представить референтные значения микробиоты влагалища здоровых девочек. Результаты сравнительного анализа микробного состава биоценоза влагалища с учетом возрастного периода и стадий полового развития у здоровых девочек приведены в абсолютных и относительных единицах, а также с помощью центильных шкал.

У здоровых девочек от 2 до 7 лет включительно общая бактериальная масса составила $lg5,9\pm0,16$ ГЭ/обр. (табл. 2.1), в основном массиве образцов выявлены анаэробные микроорганизмы. У 90,5% обследуемых встретились *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* в количестве $lg5,43\pm0,15$ ГЭ/обр., у 90,5% – *Eubacterium spp.* – $lg5,39\pm0,12$ ГЭ/обр., у 91,9% – *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – $lg4,43\pm0,11$ ГЭ/обр., у 89,2% – *Peptostreptococcus spp.* $lg5,06\pm0,12$ ГЭ/обр., у 86,5% – *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* $lg4,74\pm0,13$ ГЭ/обр. Интересно заметить, что подобный спектр микроорганизмов у женщины в reproductive period ассоциирован с бактериальным вагинозом, тогда как у девочек ни чем не проявляется и является нормоцено-зом. Значительно реже в микрофлоре влагалища у девочек данного возраста встретились *Enterobacteriaceae* – $lg3,81\pm0,15$ ГЭ/обр (37,8%), *Streptococcus spp.* – $lg3,78\pm0,14$ ГЭ/обр (45,9%), *Staphylococcus spp.* – $lg3,81\pm0,16$ ГЭ/обр (28,4%). Малая доля (12,2%) и низкое количественное содержание *Lactobacillus spp.* согласуется с литературными данными З.К. Батыровой (2014), которая связала данный спектр микроорганизмов с низкой гормональной активностью яичников.

Грибы рода *Candida spp.* встречались у 7 девочек в количестве $lg3,39\pm0,17$ ГЭ/обр, что является лабораторным подтверждением кандидоносительства.

Таблица 2.1

Состав влагалищного микроценоза у девочек
в возрасте от 2 до 7 лет включительно

Микроорганизм	n*	%	IgM±m, ГЭ/обр	Min	Max
ОБМ	74	100,0	5,91±0,16	0	8,2
<i>Mobiluncus spp./</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	68	91,9	4,43±0,11	3	7,1
<i>Gardnerella vaginalis /</i> <i>Prevotella bivia /</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	67	90,5	5,43±0,15	3	7,7
<i>Eubacterium spp.</i>	67	90,5	5,39±0,12	3,1	7,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	66	89,2	5,06±0,12	3	7,3
<i>Megasphaera spp./</i> <i>Veillonella spp./</i> <i>Dialister spp.</i>	64	86,5	4,74±0,13	3	7
<i>Atopobium vaginae</i>	39	52,7	1,49±0,11	0,1	3,2
<i>Lachnobacterium spp./</i> <i>Clostridium spp.</i>	38	51,4	3,92±0,12	3	5,8
<i>Sneathia spp./</i> <i>Leptotrichia spp./</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	38	51,4	4,57±0,20	3,2	7,1
<i>Streptococcus spp.</i>	34	45,9	3,78±0,14	1,6	6
<i>Staphylococcus spp.</i>	21	28,4	3,81±0,16	3	5,4
<i>Enterobacterium spp.</i>	28	37,8	3,81±0,15	2,7	5,3
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	12,2	3,37±0,17	2,4	3,8
<i>Candida spp.</i>	7	9,5	3,39±0,17	3	4,2
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	4,1	2,47±0,58	1,5	3,5
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum + parvum</i>)	3	4,1	2,47±0,97	1,4	4,4
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	—	—	—

Примечание. *Число образцов, в которых выявлены микроорганизмы.

В препубертате, в связи с реактивизацией гипоталамо-гипофизарной системы и активацией фолликулогенеза, биоценоз влагалища претерпевает изменения.

Характеристика видового состава пристеночной микрофлоры влагалища у девочек в возрасте от 8 лет до менархе представлен в табл. 2.2.

С возраста 8 лет, который принято расценивать как начало периода полового созревания, и до менархе в норме у девочек усиливается влияние эстрогенов. Количество ОБМ возросло и составило $lg6,69\pm0,20$ ГЭ/обр. Увеличилась доля девочек (48%), у которых в образце пристеночной микрофлоры влагалища выявлялась ДНК *Lactobacillus spp.* – в количестве $lg6,37\pm0,47$ ГЭ/обр.

Таблица 2.2
Состав влагалищного микроценоза у девочек
в возрасте от 8 лет до менархе

Микроорганизм	n*	%	lgM±m, ГЭ/обр	Min	Max
ОБМ	37	100,0	$6,69\pm0,20$	3,6	8,5
<i>Eubacterium spp.</i>	31	83,8	$5,06\pm0,22$	3	6,8
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	30	81,1	$4,10\pm0,18$	3	5,9
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	24	64,9	$4,08\pm0,16$	3	6,3
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	24	64,9	$5,53\pm0,29$	3	7,3
<i>Atopobium vaginae</i>	21	56,8	$2,19\pm0,45$	0,1	7,3
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	19	51,4	$5,20\pm0,22$	3	6,6
<i>Lactobacillus spp.</i>	18	48,6	$6,37\pm0,47$	3	8,4
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	17	45,9	$5,29\pm0,24$	3,6	6,8
<i>Streptococcus spp.</i>	16	43,2	$3,74\pm0,17$	2,6	5,2
<i>Enterobacterium spp.</i>	14	37,8	$3,80\pm0,22$	3	5,7
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	14	37,8	$4,67\pm0,30$	3	7,1
<i>Candida spp.</i>	10	27,0	$3,56\pm0,23$	3	4,8
<i>Staphylococcus spp.</i>	8	21,6	$3,25\pm0,15$	2,6	4,1
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	8,1	$1,57\pm0,07$	1,5	1,7
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	3	8,1	$4,50\pm1,17$	2,3	6,3
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	–	–	–

*Примечание. *Число образцов, в которых выявлены микроорганизмы.*

Вместе с тем превалирующую роль и значимое представительство в этой возрастной группе девочек сохраняет анаэробная микрофлора: у 83,8% обследуемых – *Eubacterium spp.* – $lg5,06\pm0,22$ ГЭ/обр, у 81,1% – *Mobiluncus spp.* /*Corynebacterium spp.* – $lg4,10\pm0,18$ ГЭ/обр, у 64,9% – *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – $lg4,08\pm0,16$ ГЭ/обр, у 64,9% – *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – $lg5,53\pm0,29$ ГЭ/обр. Грибы рода *Candida* в 3 раза чаще обнаруживались во влагалище у девочек предпубертатного периода, при этом количественное содержание микроорганизма не менялось – $lg3,56\pm0,23$ ГЭ/обр.

Состав влагалищного микроценоза с помощью комплексной количественной ПЦР в режиме реального времени у девочек от менархе до 17 лет включительно представлен в табл. 3.3. Как следует из данных таблицы, ОБМ в логарифмическом выражении составила $7,61\pm0,08$ ГЭ/обр.

Таблица 2.3
Состав влагалищного микроценоза у девочек
от менархе до 17 лет включительно

Микроорганизм	n*	%	$IgM\pm m$, ГЭ/обр	Min	Max
1	2	3	4	5	6
<i>OBM</i>	115	100,0	$7,61\pm0,08$	5,2	9,2
<i>Lactobacillus spp.</i>	101	87,8	$7,25\pm0,12$	3	9
<i>Eubacterium spp.</i>	106	92,2	$5,22\pm0,12$	3,1	8,2
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	100	87,0	$4,28\pm0,09$	3	6,5
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	99	86,1	$5,46\pm0,15$	3	8,6
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	86	74,8	$4,81\pm0,17$	3	7,9
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	83	72,2	$4,52\pm0,12$	3	7,6
<i>Atopobium vaginae</i>	82	71,3	$3,54\pm0,26$	0,1	8
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	63	54,8	$4,38\pm0,13$	3	8,8
<i>Staphylococcus spp.</i>	59	51,3	$4,00\pm0,12$	3	7,1
<i>Enterobacterium spp.</i>	41	35,7	$4,00\pm0,14$	3	6,8

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4	5	6
<i>Streptococcus spp.</i>	38	33,0	$4,35 \pm 0,21$	3	7,7
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	53	46,1	$4,45 \pm 0,16$	1,6	6,6
<i>Sneathia spp. / Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.</i>	51	44,3	$5,01 \pm 0,23$	3	8,3
<i>Candida spp.</i>	28	24,3	$3,79 \pm 0,14$	3	5,4
<i>Mycoplasma hominis</i>	10	8,7	$4,01 \pm 0,47$	1,3	6
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0	0

Примечание. *Число образцов, в которых выявлены микроорганизмы.

В преобладающем числе образцов выявлены *Lactobacillus spp.* (87,8%) lg количественного содержания которых составил $7,25 \pm 0,12$ ГЭ/обр. В 86,1% образцов определены *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* в количестве $lg5,46 \pm 0,15$ ГЭ/обр., у 92,2% девочек – *Eubacterium spp.* в количестве $lg5,22 \pm 0,12$ ГЭ/обр., у 87% обследуемых – *Mobiluncus spp.* – $lg4,28 \pm 0,09$ ГЭ/обр.

Изменилось представительство *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae*. В сравниваемых возрастных группах в 1,3 раза реже во влагалищном биоценозе (33%) встречался *Streptococcus spp.*, в 2,3 раза чаще (51,3%) – *Staphylococcus spp.* ДНК *Megasphaera spp.* определялась у 74,8% девочек пубертатного периода, что в 1,6 раз больше, чем у девочек в возрасте от 8 лет до менархе.

При сравнении количественного содержания микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища у девочек в возрасте от 2 до 7 лет включительно и в группе девочек в возрасте от 8 лет до менархе отмечено значимо высокая высокое количество ОБМ ($p=0,002$); высокое содержание *Lactobacillus spp.* ($p<0,001$); *Peptostreptococcus spp.* ($p=0,004$), *Megasphaera spp.* ($p=0,013$); *Candida spp.* ($p=0,016$); и низкое содержание *Mobiluncus spp.* ($p=0,021$) у девочек в препубертатном периоде.

При сравнении количественного содержания микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища в группе девочек в возрасте от 8 лет до менархе и пубертата, отмечена еще более высокая ОБМ ($p<0,001$); высокое количественное содержание ДНК *Lactobacillus*

spp. ($p < 0,001$); *Staphylococcus spp.* ($p < 0,001$); *Atopobium vaginae* ($p = 0,004$) и низкое количество *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* ($p < 0,001$) в группе девочек от менархе до 17 лет включительно.

Микроценоз влагалища у девочек в пубертатном периоде характеризуется высокой ОБМ ($p < 0,001$) и высоким содержанием *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$); *Staphylococcus spp.* ($p = 0,002$); *Atopobium vaginae* ($p < 0,001$); *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* ($p < 0,001$); *Candida spp.* ($p = 0,007$) и низким содержанием *Peptostreptococcus spp.* ($p < 0,001$) в сравнении с составом микробиоты влагалища в возрастном периоде от 2 до 7 лет включительно (рис. 2.1).

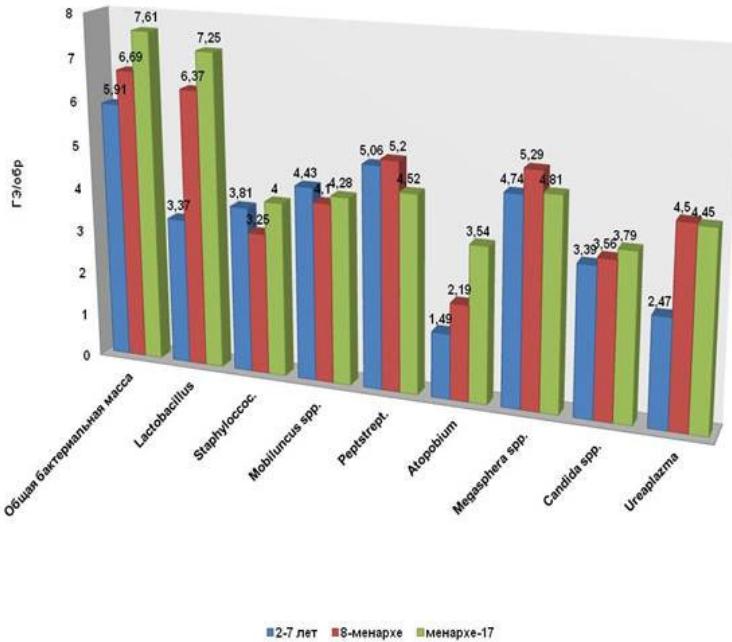


Рис. 2.1. Сравнительный анализ абсолютного содержания микробиоты влагалища в зависимости от возрастных периодов полового созревания

Относительное содержание микрофлоры влагалища с учетом возрастных периодов представлено в табл. 2.4.

В микроценозе влагалища у девочек, находящихся на I стадии полового развития, выявлено самое низкое содержание *Lactobacillus spp.* ($1,01 \pm 0,58\%$) и самое высокое содержание анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas*

spp. ($34,63 \pm 2,79\%$), *Eubacterium spp.* ($28,46 \pm 2,17\%$), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* ($6,63 \pm 1,31\%$), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* ($7,44 \pm 1,62\%$), *Peptostreptococcus spp.* ($0,63 \pm 0,21\%$) относительно ОБМ.

Таблица 2.4

Сравнительный анализ состава микрофлоры влагалища
относительно общей бактериальной массы у девочек
в зависимости от возрастных периодов

Микроорганизмы	Возраст, лет			Значимость различий		
	2–7	8–менархе	Менархе–17	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	$M \pm m$ (%)	$M \pm m$ (%)	$M \pm m$ (%)			
<i>Lactobacillus spp.</i>	1,01±0,58	34,80±7,79	65,40±4,00	<0,001	<0,001	0,001
<i>Enterobacterium spp.</i>	3,95±1,84	4,39±2,86	0,77±0,66	0,868	0,182	0,332
<i>Streptococcus spp.</i>	1,74±0,66	3,16±2,31	2,02±1,03	0,464	0,009	0,157
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,62±0,36	0,36±0,35	0,24±0,14	0,248	0,116	0,006
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	34,63±2,79	22,81±4,33	11,56±2,03	0,010	<0,001	0,700
<i>Eubacterium spp.</i>	28,46±2,17	11,71±2,27	5,18±1,13	<0,001	<0,001	0,050
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	3,10±0,94	2,73±1,33	3,21±1,25	0,208	0,035	0,994
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	6,63±1,31	3,92±1,06	3,56±0,96	0,006	<0,001	0,459
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	0,59±0,19	1,35±0,63	0,99±0,70	0,167	0,210	0,015
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	7,44±1,62	1,94±0,63	1,22±0,44	<0,001	<0,001	0,113
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	11,30±1,17	4,77±1,13	0,63±0,21	<0,001	<0,001	0,412
<i>Atopobium vaginæ</i>	0,09±0,08	7,28±4,12	4,33±1,35	0,978	0,005	0,055
<i>Mycoplasma hominis</i> / <i>Mycoplasma genitalium</i>	0,07±0,07	0,00±0,00	0,30±0,29	0,417	0,244	0,870
<i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>parvum</i>	0,28±0,27	0,20±0,16	0,58±0,45	0,381	<0,001	<0,001
<i>Candida spp.</i>	0,09±0,06	0,59±0,41	0,01±0,00	0,025	0,028	0,520

Доля микроорганизмов в биоценозе влагалища у девочек в возрасте от 8 лет до менархе характеризовалась достоверно большим относительным содержанием ДНК *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* ($1,35 \pm 0,63\%$), *Atopobium vaginæ* ($7,28 \pm 4,12\%$) и *Candida*

spp. ($0,59\pm0,41\%$) в сравнении с аналогичными показателями в других возрастных группах.

В группе девочек от менархе до 17 лет биоценоз влагалища был представлен высоким относительным содержанием *Lactobacillus spp.* ($65,40\pm4,00\%$) и низким содержанием анаэробов: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* ($11,56\pm2,03\%$), *Eubacterium spp.* ($5,18\pm1,13\%$), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* ($3,56\pm0,96\%$), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* ($1,22\pm0,44\%$), *Peptostreptococcus spp.* ($11,30\pm1,17\%$) относительно ОБМ.

Определив встречаемость, абсолютное и относительное содержание микроорганизмов во влагалище у девочек во всех трех возрастных группах, было решено определить долю в ОБМ аэробов, факультативных и облигатных анаэробов. Сравнительный анализ абсолютного и относительного содержания данных микроорганизмов и соотношение их долей в составе микроценоза влагалища девочек различных возрастных групп представлен в табл. 2.5.

Таблица 2.5

Сравнительный анализ абсолютного и относительного содержания микроорганизмов и соотношение их долей в составе микроценоза влагалища девочек различных возрастных групп

Группы микроорганизмов		Аэроны	Облигатные анаэроны	Факультативные анаэроны
1	2	3	4	
Абсолютное содержание, IgM±m ГЭ/обр.				
Нейтральный период		4,10±0,11	5,87±0,13	4,11±0,11
Препубертат		5,34±0,32	5,37±0,26	3,91±0,15
Пубертат		7,10±0,13	5,90±0,14	4,35±0,13
Различия абсолютного содержания	p ₁₋₂	<0,001	0,167	0,402
	p ₁₋₃	<0,001	0,962	0,741
	p ₂₋₃	<0,001	0,146	0,292
Относительное содержание M±m, %				
Нейтральный период		1,01±1,17	92,24±2,19	6,31±2,01
Препубертат		34,8±5,65	56,50±7,76	7,91±3,57
Пубертат		65,43±3,83	30,68±3,78	3,03±1,24
Различия относительного содержания	p ₁₋₂	0,001	0,002	0,285
	p ₁₋₃	<0,001	<0,001	0,001
	p ₂₋₃	0,008	0,008	0,171

Продолжение таблицы 2.5

Содержание микроорганизмов относительно ОБМ, %				
1		2	3	4
Нейтральный период		71,60%	97,30%	67,60%
Препубертат		91,90%	97,30%	64,90%
Пубертат		96,50%	98,30%	76,00%
Различия содержания долей	p ₁₋₂	0,028	<0,001	0,478
	p ₁₋₃	0,535	0,959	0,763
	p ₂₋₃	0,943	0,272	0,265

У девочек в возрасте от 2 до 7 лет включительно микрофлора влагалища характеризовалась преобладанием облигатных анаэробов ($92,24 \pm 2,19\%$), количественное содержание ДНК которых соответствовало $\lg 5,87 \pm 0,13$ ГЭ/обр. Аэробы встречались в микроценозе влагалища в 71,6% случаев при относительном содержании $1,01 \pm 1,17\%$ ОБМ.

Микрофлора влагалища у здоровых девочек в препубертатном периоде характеризовалась большей частотой встречаемости (91,90%) и большим относительным содержанием ($\lg 34,8 \pm 5,65\%$) аэробов, чем у девочек в периоде детства. При этом относительное содержание облигатных анаэробов во влагалище было ниже ($lg 56,50 \pm 7,76\%$), чем у девочек от 8 лет до менархе.

В пубертатном периоде относительное содержание аэробов во влагалище у девочек становится преобладающим (65,43%). Относительное содержание облигатных анаэробов в биоценозе влагалища данной группы в 2 раза меньше, чем у девочек в возрасте от 8 лет до менархе.

Достоверные различия в абсолютном содержании аэробов выявлены во всех группах. Так, у девочек нейтрального периода определено самое низкое содержание аэробов ($\lg 4,10 \pm 0,11$ ГЭ/обр.), тогда как в препубертатном периоде эти значения были достоверно выше $\lg 5,34 \pm 0,32$ ГЭ/обр. ($p < 0,001$), а в пубертате количество ДНК аэробных микроорганизмов было в 1,7 раз больше, чем в возрасте от 2 до 7 лет, и в 1,4 раза больше, чем в возрасте препубертата.

Относительное содержание микробов во влагалище девочек разных возрастов свидетельствовало, о том, что взросление сопровождается увеличением доли аэробных микроорганизмов. В 6 раз было больше относительное содержание аэробов у девочек препубертатного периода по сравнению с периодом детства ($p < 0,001$) и в 1,6 раз в пубертатном в сравнении с препубертатном ($p < 0,008$).

Обратные изменения прослеживались в группе анаэробов. В нейтральном периоде максимальное содержание анаэробов составило $lg92,24\pm2,19$ ГЭ/обр. В возрасте от 8 лет и до менархе количество анаэробов оказалось в 1,6 раз ниже ($p<0,002$), а в пубертатном периоде – в 1,8 раз ($p<0,008$) ниже, чем у дошкольниц.

Если у девочек в возрасте до 7 лет включительно состояние репродуктивной системы в целом можно охарактеризовать как относительно спокойное, то в препубертатный период происходят существенные изменения содержания яичниковых гормонов, что приводит к старту полового развития, которое принято оценивать согласно шкале Таннера. Стадии по Таннеру выделяли на основании оценки развития молочных желез, развития и распределения лобковых волос и характера менструаций.

2.2. Характеристика биоценоза влагалища с учетом стадий полового развития по Таннеру

Состав биоценоза влагалища в группе девочек с I стадией по Таннеру представлен в табл. 2.6. Абсолютное количество ОБМ пристеночной микрофлоры в этой группе соответствует $lg5,99\pm0,15$ ГЭ/обр., основную часть которой составляют облигатные анаэробы: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* ($33,30\pm2,68\%$), *Eubacterium spp.* ($27,18\pm2,09\%$), *Peptostreptococcus spp.* ($10,78\pm1,08\%$). Только у 15% девочек определялась *Lactobacillus spp.* абсолютное количество которой составило $lg4,35\pm0,54$ ГЭ/обр. пристеночной микрофлоры влагалища. У 12,5% обследуемых девочек определялась ДНК *Candida spp.* в абсолютном количестве $lg3,43\pm1,18$ ГЭ/обр. Полученные результаты характеристики микробиоценоза влагалища при первой стадии полового развития, идентичны данным, полученным в периоде детства.

Таблица 2.6
Состав влагалищного микробиоценоза у девочек
с I стадией полового созревания по Таннеру

Микроорганизм	n	%*	Абсолютное содержание, IgM±m ГЭ/обр.	Относительное содержание, % M±m
1	2	3	4	5
ОБМ	83	100,0	$5,99\pm0,15$	100,0
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	76	91,6	$4,42\pm0,10$	$6,77\pm1,46$

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
<i>Eubacterium spp.</i>	75	90,4	5,38±0,11	27,18±2,09
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	73	88,0	5,05±0,12	10,78±1,08
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	73	88,0	5,45±0,14	33,30±2,68
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	68	81,9	4,78±0,13	6,29±1,18
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	43	51,8	4,59±0,18	2,84±0,84
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	44	53,0	4,01±0,11	0,88±0,32
<i>Atopobium vaginae</i>	43	51,8	1,69±0,12	1,30±1,22
<i>Streptococcus spp.</i>	39	47,0	3,75±0,13	1,64±0,59
<i>Enterobacterium spp.</i>	30	36,1	3,80±0,14	3,53±1,64
<i>Staphylococcus spp.</i>	25	30,1	3,72±0,15	0,55±0,32
<i>Lactobacillus spp.</i>	13	15,7	4,35±0,54	4,47±2,08
<i>Candida spp.</i>	10	12,0	3,33±0,12	0,08±0,05
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	6,0	2,08±0,40	0,07±0,06
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	4	4,8	3,43±1,18	0,32±0,25
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	—	—

Примечание. *% образцов, в которых выявлены микроорганизмы

В группе девочек со II стадией по Таннеру микрофлора влагалища характеризовалась ОБМ = $\lg 6,75 \pm 0,25$ ГЭ/обр., в 3 раза большей частотой встречаемости (54,5%), и в 6 раз более высоким относительным содержанием $\lg 4,47 \pm 2,08$ ГЭ/обр. ДНК *Lactobacillus spp.*, чем у девочек с I стадией развития по шкале Таннера (табл. 2.7). Относительное содержание *Eubacterium spp.* во влагалище при данной стадии полового созревания было в 2 раза ($13,08 \pm 3,05\%$), а *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* – в 5 раз меньше, чем у девочек с I стадией полового созревания, при этом *Atopobium vaginae* выявился у 45,5% девочек в относительном количестве $\lg 6,27 \pm 6,27$.

Таблица 2.7

Состав влагалищного микроценоза у девочек
со II стадией полового созревания по Таннеру

Микроорганизм	n	%*	Абсолютное содержание, $IgM \pm m$ ГЭ/обр.	Относительное содержание, % $M \pm m$
ОБМ	11	100,0	$6,75 \pm 0,25$	100
<i>Eubacterium spp.</i>	10	90,9	$5,50 \pm 0,34$	$13,08 \pm 3,05$
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	9	81,8	$5,91 \pm 0,43$	$34,33 \pm 8,18$
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	9	81,8	$4,08 \pm 0,33$	$1,35 \pm 0,66$
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	9	81,8	$4,28 \pm 0,34$	$1,76 \pm 1,00$
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	7	63,6	$5,14 \pm 0,47$	$5,87 \pm 2,94$
<i>Lactobacillus spp.</i>	6	54,5	$5,17 \pm 0,78$	$26,01 \pm 13,43$
<i>Streptococcus spp.</i>	6	54,5	$3,93 \pm 0,30$	$2,40 \pm 2,22$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6	54,5	$5,52 \pm 0,26$	$6,56 \pm 2,63$
<i>Enterobacterium spp.</i>	5	45,5	$3,50 \pm 0,38$	$0,09 \pm 0,06$
<i>Atopobium vaginæ</i>	5	45,5	$2,66 \pm 1,19$	$6,27 \pm 6,27$
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	4	36,4	$4,18 \pm 0,63$	$1,26 \pm 1,05$
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	27,3	$3,23 \pm 0,03$	$0,04 \pm 0,03$
<i>Candida spp.</i>	2	18,2	$3,85 \pm 0,85$	$1,00 \pm 0,98$
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	0,0	—	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	—	—
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	0	0,0	—	—

Примечание. *% образцов, в которых выявлены микроорганизмы.

В группе девочек, находящихся на III стадии по Таннеру (табл. 2.8), микробиота влагалища имела следующие характеристики: ОБМ = $lg6,90 \pm 0,45$ ГЭ/обр., в 2 раза большее относительное количество *Lactobacillus spp.* ($49,98 \pm 16,66\%$) и частота встречаемо-

сти ДНК *Candida spp.* (40%), в 4 раза меньшее ($lg7,99 \pm 5,54\%$) относительное количество и в 3 раза меньшая встречаемость (30,0%) ДНК *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, чем в группе девочек со II стадией полового созревания.

Таблица 2.8

Состав влагалищного микроценоза у девочек
с III стадией полового созревания по Таннеру

Микроорганизм	n	%*	Абсолютное содержание, $lgM \pm m$ ГЭ/обр.	Относительное содержание, % M \pm m
ОБМ	10	100,0	$6,90 \pm 0,45$	100,0
<i>Eubacterium spp.</i>	7	70,0	$4,13 \pm 0,51$	$6,83 \pm 4,01$
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	7	70,0	$3,74 \pm 0,39$	$2,18 \pm 1,33$
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	6	60,0	$3,73 \pm 0,21$	$0,54 \pm 0,41$
<i>Lactobacillus spp.</i>	5	50,0	$7,84 \pm 0,25$	$49,98 \pm 16,66$
<i>Enterobacterium spp.</i>	4	40,0	$4,28 \pm 0,55$	$7,73 \pm 6,74$
<i>Candida spp.</i>	4	40,0	$3,78 \pm 0,44$	$1,08 \pm 1,07$
<i>Streptococcus spp.</i>	3	30,0	$3,80 \pm 0,50$	$8,28 \pm 8,27$
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	3	30,0	$5,20 \pm 1,00$	$7,99 \pm 5,54$
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	3	30,0	$4,97 \pm 0,48$	$2,70 \pm 1,48$
<i>Atopobium vaginæ</i>	3	30,0	$2,80 \pm 1,80$	$9,93 \pm 9,93$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	20,0	$5,70 \pm 0,10$	$2,75 \pm 2,05$
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	1	10,0	$3,50 \pm$	$0,01 \pm 0,01$
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	10,0	1,7	$0,00 \pm 0,00$
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	–	$0,00 \pm 0,00$
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	0	0,0	–	$0,00 \pm 0,00$
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	0,0		$0,00 \pm 0,00$

Примечание. *% образцов, в которых выявлены микроорганизмы.

Биоценоз влагалища в группе девочек с IV стадией полового развития по Таннеру характеризовался (табл. 2.9) ОБМ ставшей $Ig7,44\pm0,25$ ГЭ/обр., частота встречаемости ДНК *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* оказалось равным 94,4%, *Eubacterium spp.* – 88,9%, *Lactobacillus spp.* – 83,3%, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* – 83,3%, *Peptostreptococcus spp.* – 83,3% и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – 38,9%.

Таблица 2.9

Состав влагалищного микроценоза у девочек
с IV стадией полового созревания по Таннеру

Микроорганизм	n	%*	Абсолютное содержание, $IgM\pm m$ ГЭ/обр.	Относительное содержание, % M±m
ОБМ	18	100,0	$7,44\pm0,25$	100,0
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	17	94,4	$4,44\pm0,26$	$3,36\pm2,38$
<i>Eubacterium spp.</i>	16	88,9	$5,36\pm0,26$	$5,49\pm2,45$
<i>Lactobacillus spp.</i>	15	83,3	$7,65\pm0,15$	$65,90\pm9,35$
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	15	83,3	$4,93\pm0,38$	$4,12\pm2,45$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	15	83,3	$4,64\pm0,27$	$0,67\pm0,34$
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	15	83,3	$5,65\pm0,35$	$11,77\pm5,12$
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	66,7	$3,93\pm0,24$	$0,14\pm0,11$
<i>Lachnospacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	12	66,7	$4,35\pm0,27$	$0,15\pm0,06$
<i>Atopobium vaginae</i>	12	66,7	$2,98\pm0,61$	$0,40\pm0,27$
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	8	44,4	$5,55\pm0,59$	$3,27\pm1,49$
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	7	38,9	$4,83\pm0,26$	$0,05\pm0,03$
<i>Streptococcus spp.</i>	6	33,3	$3,85\pm0,23$	$0,05\pm0,03$
<i>Enterobacterium spp.</i>	5	27,8	$3,50\pm0,20$	$4,63\pm4,63$
<i>Candida spp.</i>	5	27,8	$3,90\pm0,41$	$0,01\pm0,00$
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	5,6	$2,90\pm$	$0,00\pm0,00$
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	–	$0,00\pm0,00$

Примечание. *Доля образцов, в которых выявлены микроорганизмы.

У девочек, находящихся на V стадии полового развития, биоценоз влагалища (табл. 2.10) имеет микробный состав, как на предыдущей стадии, за исключением *Atopobium vaginae*, относительное содержание которого было в 12 раз выше.

Таблица 2.10
Состав влагалищного микроценоза у девочек
с V стадией полового созревания по Таннеру

Микроорганизм	n	%*	Абсолютное содержание, IgM±m ГЭ/обр.	Относительное содержание, % M±m
ОБМ	99	100,0	7,59±0,08	100,0
<i>Eubacterium spp.</i>	91	91,9	5,19±0,13	5,30±1,26
<i>Lactobacillus spp.</i>	86	86,9	7,18±0,14	63,99±4,44
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	85	85,9	4,22±0,09	0,97±0,31
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	72	72,7	4,78±0,18	3,42±1,02
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	85	85,9	5,43±0,16	11,86±2,23
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	69	69,7	4,50±0,13	0,65±0,24
<i>Atopobium vaginae</i>	69	69,7	3,71±0,28	4,96±1,56
<i>Staphylococcus spp.</i>	47	47,5	4,02±0,14	0,26±0,16
<i>Lachnolacterium spp./ Clostridium spp.</i>	52	52,5	4,38±0,15	1,13±0,81
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	46	46,5	4,40±0,18	0,28±0,16
<i>Sneathia spp. / Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.</i>	44	44,4	4,91±0,24	3,21±1,44
<i>Enterobacterium spp.</i>	37	37,4	4,06±0,15	0,89±0,76
<i>Streptococcus spp.</i>	33	33,3	4,41±0,24	2,33±1,19
<i>Candida spp.</i>	23	23,2	3,77±0,15	0,01±0,01
<i>Mycoplasma hominis</i>	9	9,1	4,13±0,50	0,35±0,33
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0		0,00±0,00

*Примечание. *Доля образцов, в которых выявлены микроорганизмы.*

Сравнительный анализ микрофлоры влагалища у девочек на разных стадиях полового созревания, представлен в табл. 2.11.

Таблица 2.11

Сравнительная характеристика коэффициента различия
в количественном содержании ДНК микроорганизмов
в пристеночной микрофлоре влагалища при различных
стадиях полового созревания

Микроорганизм	Сравниваемые группы, стадии созревания по Таннеру									
	I и II	I и III	I и IV	I и V	II и III	II и IV	II и V	III и IV	III и V	IV и V
	p									
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,05	0,024	0,000	0,000	0,526	0,017	0,004	0,239	0,110	0,722
<i>Enterobacterium spp.</i>	0,002	0,002	0,000	0,000	0,434	0,003	0,001	0,234	0,220	0,573
<i>Streptococcus spp.</i>	0,812	0,630	0,430	0,606	0,907	0,367	0,959	0,355	0,800	0,271
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,581	0,322	0,407	0,179	0,226	0,280	0,206	0,862	0,744	0,857
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	0,668	0,047	0,003	0,008	0,083	0,028	0,087	0,001	0,006	0,233
<i>Eubacterium spp.</i>	0,544	0,002	0,862	0,661	0,015	0,652	0,553	0,009	0,002	0,777
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	0,26	0,013	0,955	0,473	0,157	0,393	0,451	0,049	0,033	0,731
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	0,617	0,006	0,982	0,400	0,054	0,685	0,452	0,017	0,005	0,720
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	0,579	0,011	0,915	0,108	0,138	0,587	0,988	0,018	0,044	0,311
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	0,106	0,953	0,136	0,573	0,253	0,838	0,249	0,302	0,782	0,317
<i>Pectostreptococcus spp.</i>	0,393	0,009	0,835	0,062	0,177	0,470	0,849	0,025	0,027	0,264
<i>Atopobium vaginae</i>	0,313	0,002	0,123	0,000	0,157	0,891	0,696	0,017	0,033	0,195
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	0,706	0,369	0,062	0,000	0,704	0,225	0,055	0,058	0,011	0,390
<i>Mycoplasma 2</i>	0,406	0,621	0,965	0,387	0,294	0,434	0,299	0,707	0,983	0,596
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	1	1	1,000	0,194	1	1,000	0,636	1,000	0,652	0,545
<i>Candida spp.</i>	0,459	0,48	0,000	0,000	1	0,021	0,005	0,027	0,007	0,757

Микроценоз влагалища имел закономерные изменения, связанные с активизацией стероидной функции яичников, появлением эстрогенного влияния и созданием условий для развития аэробной микрофлоры и *Lactobacillus spp.* При III и IV стадии полового созревания биоценоз влагалища имел максимальные различия в количественном содержании микроорганизмов, тогда как между II и III, а также IV и V стадией полового развития установлено наименьшее

число достоверных различий количественного содержания микроорганизмов. С учетом полученных результатов для изучения микроценоза влагалища были объединены группы девочек со II и III стадией и сформирована группа девочек с IV и V стадией полового развития, согласно критериям Таннера.

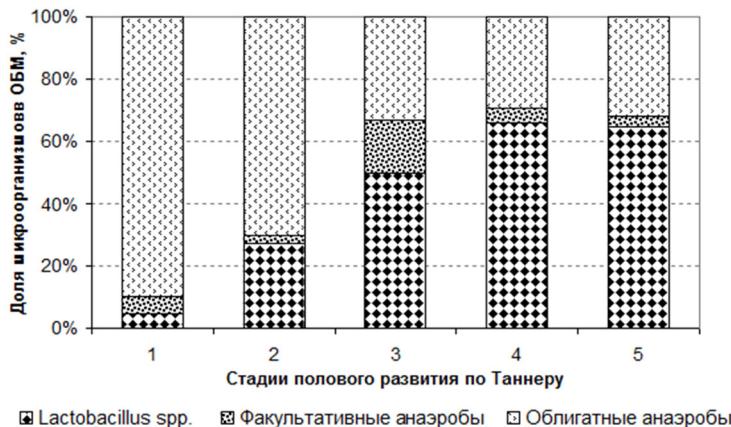


Рис. 2.2. Видовое соотношение микроорганизмов во влагалище в зависимости от стадии полового развития

Затем нами определена доля во влагалище *Lactobacillus spp.* и доля факультативных и облигатных анаэробов относительно ОБМ у девочек в сформированных группах (рис. 3.2.).

При I стадии полового развития по Таннеру в микробном составе влагалища преобладали облигатные анаэробы (89%). Тогда как доля *Lactobacillus spp.* и факультативных анаэробов в микроценозе влагалища составила 5% и 6%.

При II и III стадии полового развития по Таннеру относительное количество *Lactobacillus spp.* во влагалище в 6 раз было выше (28%), чем при I стадии, при этом доля факультативных анаэробов составила 2%, облигатных анаэробов – 70%.

При III стадии полового развития в нормоценозе влагалища отмечено преобладание *Lactobacillus spp.* (51%) при более низком относительном количестве облигатных (33%) и факультативных анаэробов (16%).

При IV стадии полового созревания доля *Lactobacillus spp.* составила 67%, факультативных анаэробов – 4%, облигатных анаэробов – 29% ОБМ.

Для V стадии полового развития было характерно высокое относительное содержание *Lactobacillus spp.* – до 67% ОБМ. Доля факультативных анаэробов была 3%. Облигатные анаэрообы у девочек пубертатного периода составили 1/3 ОБМ.

Для определения количества геном-эквивалентов представителей условно-патогенной микрофлоры влагалища и референтного интервала нормы у девочек на различных стадиях полового развития применяли центильный метод (табл. 3.12). Для этого в пределах каждой стадии полового развития по отдельным группам микроорганизмов производили расчет следующих перцентиелей: 10, 25, 50, 75 и 90. Трактовка выделяемых центильных коридоров, или интервалов:

- ✓ 1-й интервал (величины содержания микроорганизмов меньше 10 перцентиелей) трактовались как «пониженные»;
- ✓ 2-й интервал (величины содержания микроорганизмов между 10 и 25 перцентилями) трактовались как «ниже среднего»;
- ✓ 3-4-е интервалы (величины содержания микроорганизмов между 25 и 75 перцентилями) трактовались как «средние, или в норме»;
- ✓ 5-й интервал (величины содержания микроорганизмов между 75 и 90 перцентилями) трактовались как «выше среднего»;
- ✓ 6-й интервал (величины содержания микроорганизмов выше 90 перцентиелей) трактовались как «повышенные».

Таблица 2.12

Центильные интервалы количественного содержания групп микроорганизмов в биоценозе влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития

Группы микроорганизмов, ГЭ/обр.	Lg количества микроорганизмов, ГЭ/обр., перцентили				
	10	25	50	75	90
1	2	3	4	5	6
I стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	–	–	3,54
Облигатные анаэрообы	3,90	5,14	5,83	6,67	7,14
Факультативные анаэрообы	–	–	3,40	4,25	5,07
II стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	3,00	5,60	7,38
Облигатные анаэрообы	3,36	5,10	6,16	7,28	7,47
Факультативные анаэрообы	–	–	3,61	4,00	5,18

Продолжение таблицы 2.12

1	2	3	4	5	6
III стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	—	3,00	5,45	7,93	8,39
Облигатные анаэробы	—	3,46	3,81	6,43	6,67
Факультативные анаэробы	—	3,00	3,20	4,59	5,61
IV стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,75	7,00	7,45	8,00	8,42
Облигатные анаэробы	3,19	4,51	6,26	7,20	7,79
Факультативные анаэробы	—	3,00	3,75	4,35	5,25
V стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	—	5,80	7,30	8,00	8,50
Облигатные анаэробы	3,76	4,72	5,61	7,16	8,00
Факультативные анаэробы	—	—	3,40	4,40	5,54
IV–V стадия полового развития по Таннеру					
<i>Lactobacillus spp.</i>	—	6,25	7,30	8,00	8,42
Облигатные анаэробы	3,69	4,69	5,62	7,15	7,93
Факультативные анаэробы	—	—	3,41	4,38	5,37

Нормоценоз влагалища девочек, находящихся на I стадии полового развития, согласно полученным результатам, характеризовался отсутствием *Lactobacillus spp.*, высоким абсолютным содержанием облигатных анаэробов (в диапазоне от $\lg 5,14$ до 6,67 ГЭ/обр.), и широким диапазоном количественного содержания факультативных анаэробов (от отсутствия до $\lg 4,25$ ГЭ/обр.).

У девочек со II стадией полового развития по Таннеру частота встречаемости во влагалище *Lactobacillus spp.* достигало $\lg 4,25$ ГЭ/обр., но в большинстве случаев ДНК лактобациллы не определялось. Количество облигатных анаэробов в биоценозе вагины находилось в диапазоне $\lg 5,10$ –7,28 ГЭ/обр., а содержание факультативных анаэробов находилось в пределах, соответствующих I стадии полового развития.

При III стадии полового созревания у 100 % девочек во влагалище определялись *Lactobacillus spp.* в количестве $\lg 3,00$ –7,93 ГЭ/обр. Количество облигатных анаэробов было ниже ($\lg 3,46$ –6,43 ГЭ/обр.), по сравнению с их количественным содержанием во влагалище у девочек находящихся на I и II стадии полового развития. Абсолютное содержание факультативных анаэробов варьировало в пределах $\lg 3,00$ –4,59 ГЭ/обр.

Нормоценоз влагалища девочек, находящихся на IV стадии полового развития, характеризовался высоким абсолютным содержа-

нием *Lactobacillus spp.* ($\lg 7,00\text{--}8,00$ ГЭ/обр.), облигатных анаэробов ($\lg 4,51\text{--}7,20$ ГЭ/обр.), а также наличием факультативных анаэробов ($\lg 3,00\text{--}4,35$ ГЭ/обр.).

Биоценоз влагалища у девочек на V стадии полового развития соответствует количественному содержанию сообществ микроорганизмов, характерных для микроценоза влагалища при IV стадии по Таннеру, за исключением факультативных анаэробов, так как у части девочек они отсутствовали.

Таким образом, комплексная оценка микробиоты, соотношения лактобактерий, факультативных и облигатных анаэробов слизистой оболочки влагалища у девочек с использованием метода ПЦР в реальном времени с оценкой определенных представителей биоты и их количества в рамках центильных интервалов, помогла объективизировать как количественную, так и качественную характеристику биоты слизистой оболочки влагалища у девочек от 2 до 17 лет с учетом стадий полового развития.

По результатам опроса девочек, участвовавших в исследовании, по соблюдению на практике навыков интимной гигиены (частота приёма душа, регулярность проведения туалета наружных половых органов, частота смены белья), были сформированы группы пациенток и дана дифференцированная характеристика биоценоза влагалища.

2.3. Особенности микробного состава влагалища у девочек в зависимости от уровня гигиенических навыков

Оценивая состав микрофлоры влагалища у девушек в плане общей гигиены, мы разделили их на группы лиц, принимающих душ ежедневно и не каждый день. Сравнительный анализ влагалищного микроценоза с помощью комплексной количественной ПЦР в режиме реального времени девочек с I стадией развития по Таннеру в зависимости от соблюдения правил общей гигиены представлен на рис. 2.3.

В ходе сравнительного анализа микробиоценоза влагалища девочек периода детства (2–7 лет), принимающих душ ежедневно, и девочек, принимающих душ нерегулярно, не выявлено достоверных различий в показателях микробиоты влагалища.

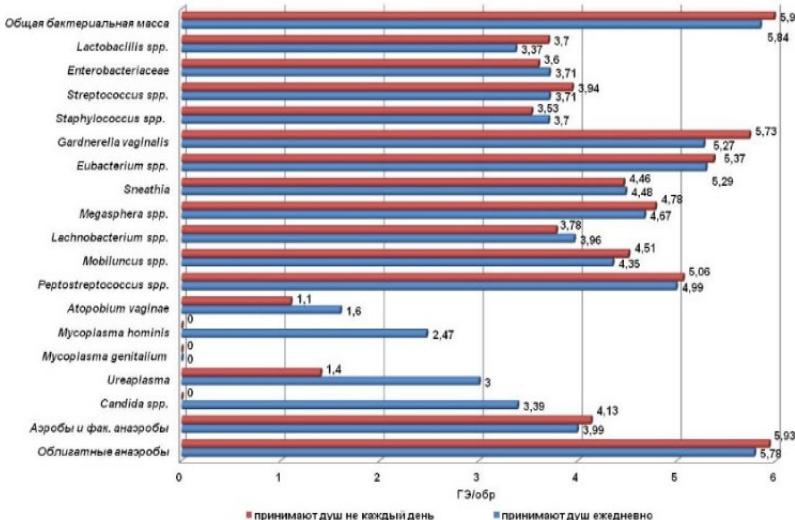


Рис. 2.3. Микробный пейзаж влагалища у девочек с I стадией полового развития по Таннеру в зависимости от соблюдения общих гигиенических навыков

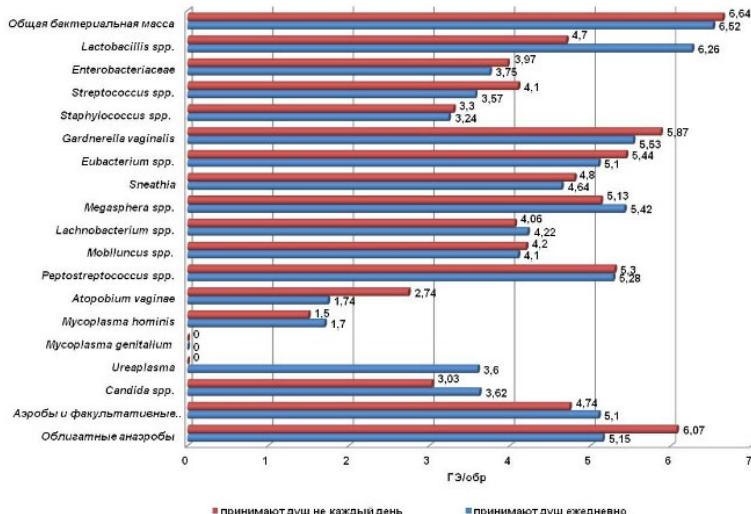


Рис. 2.4. Микробный пейзаж влагалища у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру в зависимости от соблюдения общих гигиенических навыков

Анализ влагалищного микроценоза у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру, принимающих душ каждый день, и у девочек принимающих душ нерегулярно, представлен на рис. 2.4. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища показал, что девочки, принимающие душ каждый день, и девочки, принимающие душ нерегулярно, не имели достоверных различий по показателям микробиоты влагалища.

На рис. 2.5 представлена сравнительная характеристика микробиоты влагалища у девочек с IV и V стадией полового развития в зависимости от соблюдения правил личной гигиены. В ходе сравнительного анализа микробиоценоза влагалища девочек пубертатного периода выявлено достоверное увеличение ОБМ с $lg7,53 \pm 0,09$ до $lg7,92 \pm 0,17$ ГЭ/обр. ($p = 0,045$) у девочек, принимающих общий душ нерегулярно, по сравнению с девочками, которые принимали общий душ каждый день.

Большое влияние на развитие воспалительных заболеваний вульвы оказывает своевременная смена нижнего белья у девочек. В проведенном нами анкетировании мы разделили респондентов на 3 группы в зависимости частоты смены белья. Первая группа – девочки, которые меняли белье (трусы) каждый день, вторая группа – девочки, которые меняли белье (трусы) 2 раза в день и чаще, и третья группа – девочки, которые меняли белье через 2 дня и реже.

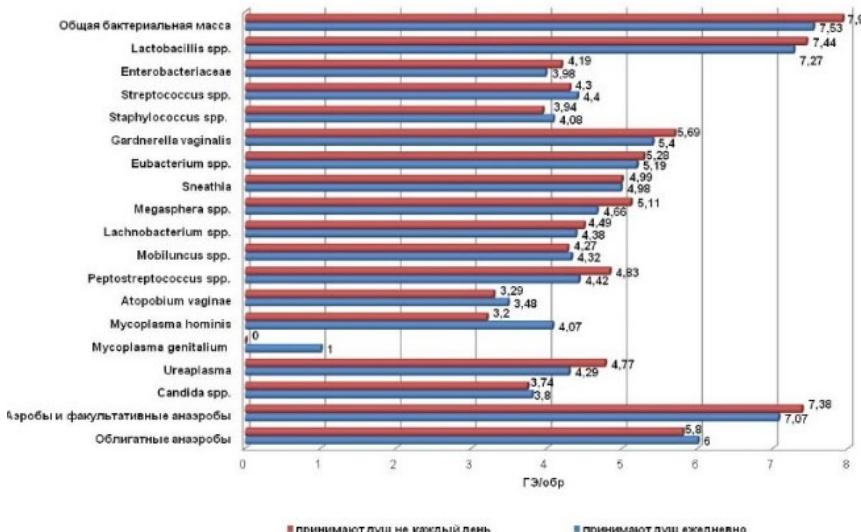


Рис. 2.5. Микробный пейзаж влагалища у девочек IV–V стадии развития по Таннеру в зависимости от гигиенических навыков

Сравнительный анализ соотношения микрофлоры влагалища у девочек с I стадией полового развития по Таннеру выявил, что при смене нижнего белья ежедневно определяется высокое содержание *Enterobacteriaceae* ($lg3,69 \pm 0,15$ ГЭ/обр.) ($p = 0,032$) и низкое – *Atopobium vaginae* ($lg1,41 \pm 0,14$ ГЭ/обр.) ($p = 0,006$) по сравнению с девочками, менявшими нательное бельё 2 раза в день и чаще.

При анализе влагалищного микроценоза у девочек, находившихся на II и III стадии полового развития, меняющих бельё 2 раза в день и чаще, и девочек, меняющих бельё ежедневно (табл. 2.13), а также у девочек, менявших бельё 2 раза в день и чаще (рис. 2.6), и девочек, проводивших смену белья через 2 дня и реже, не выявлено достоверных изменений показателей микробиоты.

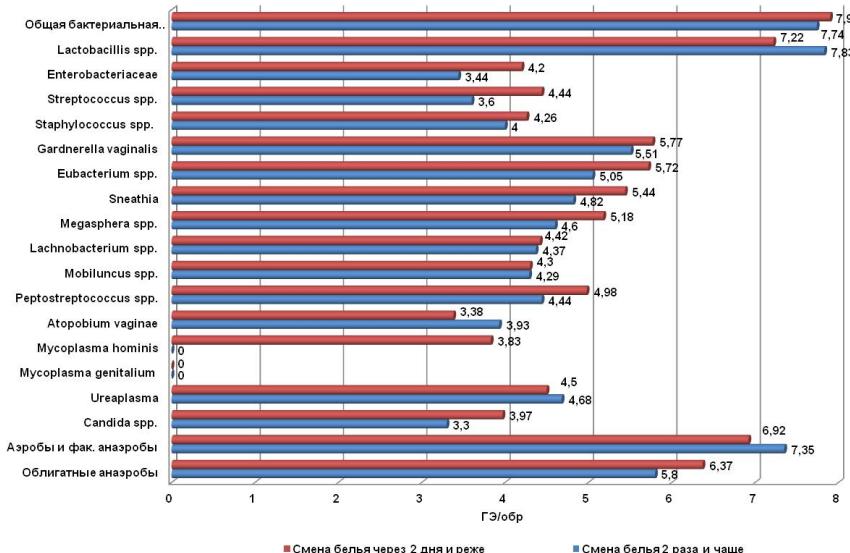


Рис. 2.6. Микробный пейзаж влагалища у девочек со II и III стадией развития по Таннеру в зависимости от частоты смены белья

У девочек во II–III стадией развития по Таннеру, менявших бельё через 2 дня и реже, выявлено высокое содержание *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* ($lg4,50 \pm 0,47$ ГЭ/обр.) ($p = 0,041$) по сравнению с девочками, проводившими смену белья ежедневно (рис. 2.7).

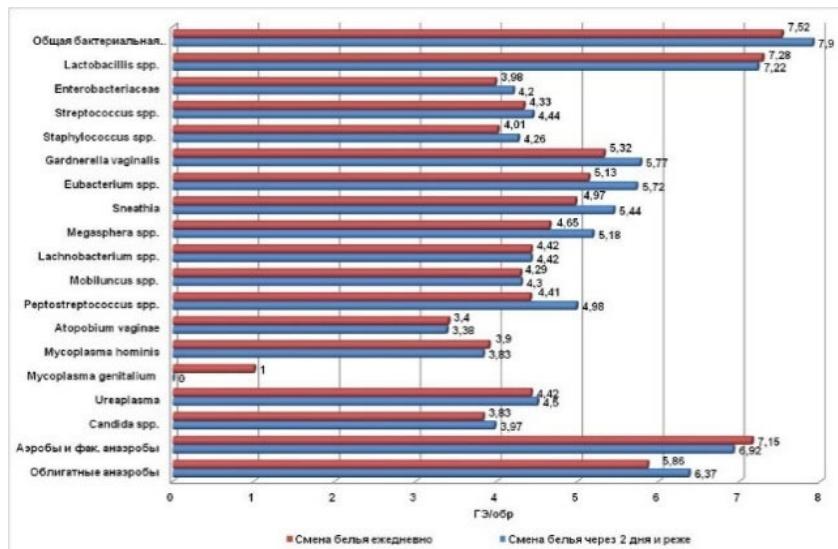


Рис. 2.7. Микробный пейзаж влагалища у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру в зависимости от частоты смены белья

Таблица 2.13

Микроценоз влагалища у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру в зависимости от частоты смены белья

Микроорганизм	Частота смены белья			Различия		
	2 раза в день и чаще n=14	Еже-дневно n=72	Через 2 дня и реже n=15	p1-2	p1-3	p2-3
	Количество микроорганизмов, IgM±m ГЭ/обр.					
ОБМ	7,74±0,24	7,52±0,10	7,90±0,17	0,176	0,759	0,096
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	5,51±0,39	5,32±0,18	5,77±0,42	0,761	0,315	0,099
<i>Eubacterium spp.</i>	5,05±0,35	5,13±0,14	5,72±0,35	0,829	0,205	0,059
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	-	3,90±0,72	3,83±0,67	0,266	0,083	0,187
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	4,68±0,42	4,42±0,21	4,50±0,47	0,762	0,234	0,041

Основным критерием соблюдения правил интимной гигиены был учет числа подмываний, кратность которых, как правило, зависела от знаний родителей и их практического применения. В группе девочек с I стадией полового развития по Таннеру в анкетировании участвовало 69 человек. Предлагались два варианта ответа: подмывание после каждого посещения туалета (больше 2 раз в день) и подмывание утром и вечером – 60 человек. Согласно статистическому анализу, в данных группах связи между числом подмываний и структурой микробного спектра не было. По-видимому, даже два подмывания в день достаточно для сохранения физиологического состава микробиоты во влагалище.

В группе девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру (табл. 2.14) достоверно высокое содержание *Atopobium vaginiae* ($lg5,15 \pm 1,25$ ГЭ/обр.) диагностировано среди девочек, которые не соблюдали гигиену и подмывались 3–4 раза в неделю ($p = 0,032$), в сравнении с концентрацией этого микроорганизма во влагалище у девочек, которые подмывались 2 раза в день.

Таблица 2.14

Микробный пейзаж влагалища у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру в зависимости от соблюдения правил интимной гигиены

Микроорганизм	Частота интимной гигиены			Различия		
	Больш е2 раз в день $n = 3$	Утро, вечер $n = 27$	3–4 раза в неделю $n = 2$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	Количество микроорганизмов, $lgM \pm m$ ГЭ/обр.					
1	2	3	4	5	6	7
ОБМ	$5,87 \pm 1,33$	$6,66 \pm 0,23$	$7,15 \pm 0,85$	0,467	0,564	0,491
<i>Lactobacillus spp.</i>	$8,30 \pm 0,35$	$5,72 \pm 0,62$	$8,20 \pm 0,35$	0,970	1,000	0,540
<i>Enterobacterium spp.</i>	$3,55 \pm 0,35$	$3,84 \pm 0,25$	–	0,476	0,197	0,248
<i>Streptococcus spp.</i>	$3,40 \pm 0,35$	$3,91 \pm 0,20$	$2,95 \pm 0,35$	0,619	0,554	0,578
<i>Staphylococcus spp.</i>	–	$3,34 \pm 0,13$	$2,60 \pm 0,35$	0,327	0,221	0,743
<i>Gardnerella vaginalis /</i> <i>Prevotella bivia /</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	$5,30 \pm 0,20$	$5,66 \pm 0,34$	–	0,132	0,414	0,080
<i>Eubacterium spp.</i>	$4,30 \pm 0,80$	$5,40 \pm 0,26$	$4,15 \pm 0,75$	0,211	1,000	0,364
<i>Sneathia spp. /</i> <i>Leptotrichia spp. /</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	$3,50 \pm 0,35$	$4,79 \pm 0,37$	4,80±..	0,585	0,519	0,773

Продолжение таблицы 2.14

1	2	3	4	5	6	7
<i>Megasphaera spp./</i> <i>Veillonella spp./</i> <i>Dialister spp.</i>	4,00±1,68	5,40±0,25	—	0,274	0,414	0,171
<i>Lachnobacterium spp./</i> <i>Clostridium spp.</i>	3,60±0,60	4,17±0,19	4,20±0,20	0,192	0,076	0,360
<i>Mobiluncus spp./</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	3,20±0,06	4,35±0,22	3,40±0,10	0,464	0,139	0,862
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,80±0,20	5,42±0,24	3,80±	0,361	1,000	0,470
<i>Atopobium vaginae</i>	—	1,75±0,46	5,15±1,25	0,096	0,053	0,032
<i>Mycoplasma hominis/</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	—	1,60±0,10	—	0,632	1,000	0,695
<i>Mycoplasma 2</i>	—	—	—	1,000	1,000	1,000
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum + parvum</i>)	—	3,60±1,30	—	0,632	1,000	0,695
<i>Candida spp.</i>	3,10±	3,61±0,25	—	0,934	0,414	0,344

У девушек с IV и V стадией развития по Таннеру (табл. 2.15) при нарушении интимной гигиены (подмывание половых органов до 3–4 раз в неделю) отмечается достоверное более высокое содержание *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* ($\lg 4,40 \pm 0,26$ ГЭ/обр.) ($p = 0,044$) и *Peptostreptococcus spp.* ($\lg 5,02 \pm 0,47$ ГЭ/обр.) ($p = 0,033$) во влагалище, чем при двухкратном подмывании. В группе девочек, которые проводили процедуры интимной гигиены 2 раза в день, и в группе девочек, которые проводят процедуры интимной гигиены больше 2 раз в день, достоверных различий в составе микрофлоры влагалища не было.

Таблица 2.15

Микробный пейзаж влагалища у девочек с IV и V стадией полового развития по Таннеру в зависимости от соблюдения правил интимной гигиены

Микроорганизм	Частота интимной гигиены			Различия		
	Больше 2 раз в день n = 11	Утро, вечер n = 82	3–4 раза в неделю n = 13	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Количество микроорганизмов, IgM±m ГЭ/обр.					
1	2	3	4	5	6	7
ОБМ	7,88±0,12	7,52±0,09	7,96±0,24	0,167	0,648	0,140
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,40±0,29	7,29±0,14	7,41±0,50	0,371	0,568	0,957

Продолжение таблицы 2.15

1	2	3	4	5	6	7
<i>Enterobacterium spp.</i>	4,18±0,29	4,00±0,18	4,15±0,47	0,377	1,000	0,502
<i>Streptococcus spp.</i>	4,68±0,64	4,32±0,26	4,67±0,23	0,786	0,929	0,895
<i>Staphylococcus spp.</i>	4,37±0,36	4,00±0,15	4,02±0,25	0,217	0,877	0,298
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	5,81±0,35	5,35±0,16	5,72±0,64	0,604	0,543	0,380
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	4,00±0,42	5,04±0,26	5,45±1,19	0,974	1,000	0,988
<i>Eubacterium spp.</i>	5,49±0,45	5,08±0,13	5,72±0,48	0,486	0,518	0,149
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	4,29±0,33	4,71±0,18	5,06±0,63	0,534	0,253	0,374
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	4,42±0,26	4,30±0,15	4,40±0,26	0,784	0,217	0,044
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	4,42±0,32	4,30±0,11	4,30±0,29	0,531	0,879	0,413
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,49±0,40	4,44±0,13	5,02±0,47	0,556	0,073	0,033
<i>Atopobium vaginae</i>	3,17±0,60	3,50±0,31	2,96±0,65	0,368	0,704	0,409
<i>Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium</i>	—	4,07±0,63	3,20±0,40	0,317	0,109	0,223
<i>Mycoplasma 2</i>	1,00±0,35	1,00±.	—	0,093	0,366	0,740
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	4,14±0,70	4,36±0,20	4,92±0,67	0,906	0,350	0,219
<i>Candida spp.</i>	3,82±0,42	3,76±0,16	4,05±1,05	0,143	0,284	0,887

В последующем мы оценили частоту встречаемости каждого исследуемого микроорганизма во влагалище девочек в зависимости от частоты интимной гигиены.

В соответствии с данными, представленными в табл. 2.16, *Lactobacillus spp.* у девочек, относившихся к I стадии полового развития по Таннеру, встречались чаще, если они подмывались после каждого посещения туалета – в 22,2%. Учитывая, что наличие *Lactobacillus spp.* во влагалище для девочек нейтрального периода не характерно, высокая встречаемость этого представителя микрофлоры могла свидетельствовать о нарушении микробного баланса.

Встречаемость в биоценозе влагалища *Enterobacterium spp.* зависела от кратности проведения гигиенических процедур: у тех, кто подмывался утром и вечером, встречаемость составила 35%, у лиц, практикующих подмывание после каждого посещения туалета – 44,4%. На

частоту выявления данного микроорганизма влияла кратность проведения гигиенических процедур наружных половых органов.

Таблица 2.16

Частота встречаемости микроорганизмов флоры влагалища у девочек находящиеся на I стадии полового развития по Таннеру в зависимости от частоты интимной гигиены

Микроорганизмы	Частота интимной гигиены	
	После каждого посещения туалета, n =9	Утро и вечер, n =60
	Встречаемость микроорганизмов, %	
ОБМ	100	100
<i>Lactobacillus spp.</i>	22,2	10,0
<i>Enterobacterium spp.</i>	44,4	35,0
<i>Streptococcus spp.</i>	55,6	43,3
<i>Staphylococcus spp.</i>	44,4	25,0
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	88,9	91,7
<i>Eubacterium spp.</i>	100,0	90,0
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	55,6	50,0
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	88,9	86,7
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	44,4	50,0
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	100,0	91,7
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	88,9	90,0
<i>Atopobium vaginae</i>	33,3	56,7
<i>Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Mycoplasma 2</i>		
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	11,1	3,3
<i>Candida spp.</i>	11,1	10,0

В данной возрастной группе *Streptococcus spp.* обнаруживали на слизистой оболочке влагалища чаще у тех детей, которые подмывались после каждого посещения туалета, их доля составила 55,6%. *Staphylococcus spp.* во влагалище встречались реже на 19% при подмывании 2 раза в день, чем при проведении частых процедур интимной гигиены.

Велика была частота встречаемости в микроценозе влагалища *Eubacterium spp.* у тех, кто подмывался после каждого посещения туалета, в сравнении с теми, кто подмывался только утром и вечером.

Представители анаэробной микрофлоры, такие как *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, реже всего встречались у девочек, которые подмываются 2 раза в день.

У девочек при соблюдении правил интимной гигиены, подмывании половых органов утром и вечером, отмечается более частая встречаемость (56,7%) *Atopobium vaginæ*, в сравнении с девочками, у которых было более частое подмывание (33,3%).

В группе девочек на I стадии полового развития в биоценозе влагалища *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* присутствовала на 9% чаще у тех, кто подмывался после каждого посещения туалета.

На II и III стадии полового развития встречаемость *Lactobacillus spp.* у тех, кто подмывался после каждого посещения туалета, составила 33%, у тех, кто проводил интимную гигиену 2 раза в день – 44%, и при подмывании 3–4 раза в неделю – 50% (табл. 2.17).

Таблица 2.17

Частота встречаемости микробов во влагалище у девочек на II и III стадии полового развития в зависимости от частоты проведения интимной гигиены (подмывание наружных половых органов)

Микроорганизмы	Частота интимной гигиены		
	Больше 2 раз в день, n = 3	Утро и вечер, n = 27	3–4 раза в неделю, n = 2
	Встречаемость микроорганизмов, %		
1	2	3	4
ОБМ	100	100	100
<i>Lactobacillus spp.</i>	33,3	44,4	50,0
<i>Enterobacterium spp.</i>	66,7	44,4	0
<i>Streptococcus spp.</i>	33,3	44,4	100,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	–	25,9%	50,0%

Продолжение таблицы 2.17

1	2	3	4
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	33,3	74,1	0
<i>Eubacterium spp.</i>	66,7	81,5	100,0
<i>Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.</i>	33,3	40,7	50,0
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	33,3	55,6	0
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	33,3	70,4	100,0
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	100,0	74,1	100,0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33,3	55,6	50,0
<i>Atopobium vaginae</i>	—	55,6	100,0
<i>Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium</i>	—	—	—
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0	7,4	0
<i>Candida spp.</i>	33,3	33,3	0

Учитывая, что *Lactobacillus spp.* во влагалище у девочек на II и III стадии полового развития определялись редко и в низком титре, высокая встречаемость этого представителя микрофлоры может говорить о нарушении микробного баланса.

Встречаемость во влагалище *Enterobacterium spp.* зависела от кратности подмывания, бактерия реже встречалась у тех, кто подмывался утром и вечером. Как более частые, так и редкие подмывания увеличивали частоту встречаемости данного микроорганизма.

В микрофлоре влагалища девочек, нарушающих правила интимной гигиены (подмывавшихся 3–4 раза в неделю), *Streptococcus spp.*, *Atopobium vaginae* и *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* встречались в 100% случаев, а *Staphylococcus spp.* – в 50%, что значимо выше, чем в других группах. В этой группе в микробиоте влагалища отсутствовали *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* По мере урежения подмываний увеличивалась частота встречаемости *Sneathia spp. / Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.*

У девочек, подмывавшихся 2 раза в день, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* встречалась в 2 раза чаще, а *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – реже, чем у девочек, которые подмывались после каждого посещения туалета. В этом периоде высокая встречаемость анаэробной микрофлоры служит показателем нормальной микрофлоры влагалища.

В высокой доле случаев встречались *Eubacterium spp.* в микроценозе влагалища как у тех, кто подмывался после каждого посещения туалета, так и у тех, кто подмывался только утром и вечером.

У девочек, которые подмывались более двух раз в сутки, частота выявления *Peptostreptococcus spp.* составила 50%.

Для биоценоза влагалища девочек на IV и V стадиях полового развития в связи с увеличением эстрогенной насыщенности организма индикатором здорового микроценоза влагалища была высокая встречаемость *Lactobacillus spp.* (табл. 2.18).

Таблица 2.18

Частота встречаемости типов микробного пейзажа влагалища у девочек пубертатного возраста в зависимости от частоты интимной гигиены

Микроорганизмы	Частота интимной гигиены		
	Больше 2 раз в день, n = 11	Утро и вечер, n = 82	3–4 раза в неделю, n = 13
	Встречаемость микроорганизмов, %		
1	2	3	4
ОБМ	100	100	100
<i>Lactobacillus spp.</i>	100,0	85,4	77,8
<i>Enterobacterium spp.</i>	45,5	35,4	44,4
<i>Streptococcus spp.</i>	36,4	35,4	33,3
<i>Staphylococcus spp.</i>	63,6	51,2	66,7
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	81,8	89,0	100,0
<i>Eubacterium spp.</i>	90,9	95,1	100,0
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	54,5	45,1	44,4

Продолжение таблицы 2.18

1	2	3	4
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	72,7	78,0	88,9
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	54,5	54,9	88,9
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	90,9	85,4	100,0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	63,6	75,6	100,0
<i>Atopobium vaginae</i>	90,9	70,7	88,9
<i>Mycoplasma hominis/ Mycoplasma genitalium</i>			
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	45,5	42,7	55,6
<i>Candida spp.</i>	45,5	24,4	22,2

В этом периоде снижение частоты встречаемости *Lactobacillus spp.* происходило на фоне сокращения частоты проведения интимной гигиены, от 100% у девочек, которые подмывались часто, до 77,8% у девочек, которые подмывались 3–4 раза в неделю, что могло повлечь за собой развитие дисбиотических процессов в микрофлоре влагалища.

Встречаемость во влагалище *Enterobacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* была ниже у лиц, которые подмывались утром и вечером. Как более частые, так и более редкие подмывания увеличивали частоту встречаемости данного микроорганизма.

Частота встречаемости *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* напрямую зависела от соблюдения правил интимной гигиены. У девочек, соблюдавших правила гигиены, в составе микрофлоры влагалища *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* были выделены в среднем в 85% образцов, тогда как у тех, кто не соблюдал этих правил, они встречались в 100% образцов. На IV–V стадии полового развития по Таннеру *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* может свидетельствовать о нарушении микроценоза влагалища.

В пубертатном периоде частота встречаемости *Eubacterium spp.* увеличивалась по мере снижения частоты подмываний.

Наибольшая встречаемость *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* была отмечена у девочек, которые подмывались часто, после каждого посещения туалета (54,5%).

Частота встречаемости *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* и *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* в группе девочек с IV и V стадией полового развития по Таннеру не была связана с частотой проведения туалета наружных половых органов. Чем реже была частота подмываний, тем чаще выявлялся *Peptostreptococcus spp.* В подростковом возрасте микроорганизмы *Atopobium vaginae* (90,9%) и *Candida spp.* (45%) встречались чаще у девочек, которые часто подмывались.

В целом, анализ связи особенностей микрофлоры влагалища с использованием тех или иных навыков интимной гигиены, показал, что достаточным для поддержания микробного баланса оказалось подмывание 2 раза в день. Частота встречаемости того или иного УМП во влагалище девочек при частых и редких подмываниях возрастила.

Таким образом, впервые при использовании ПЦР в режиме реального времени мы оценили микроценоз слизистой оболочки влагалища при обследовании девочек в возрасте от 2 до 17 лет включительно согласно стадиям полового созревания по шкале Таннера.

Нормоценозом влагалища у девочек с I стадией полового развития по Таннеру стало преобладание облигатных анаэробов.

По мере полового созревания в микроценозе влагалища отмечалось более высокое содержание *Lactobacillus spp.* Нормоценозом при II стадии полового развития была доля *Lactobacillus spp.* равная 28,53%, факультативных анаэробов – 2,53%, облигатных анаэробов – 70,47% относительно бактериальной массы. При III стадии полового развития нормоценоз влагалища менялся в сторону преобладания *Lactobacillus spp.*, и их удельный вес составил 65,99%, факультативных анаэробов – 16,01% и облигатных анаэробов – 2,93%. При IV и V стадии развития у девочек относительное содержание *Lactobacillus spp.* составило 70% от ОБМ. Доля факультативных анаэробов была ниже (4,82%) по сравнению с показателями III стадии развития по Таннеру. Облигатные анаэробы в пубертатном периоде составили 1/3 ОБМ.

Определены референтные интервалы нормы у девочек на различных стадиях полового развития методом центильных шкал, которые позволили дифференцированно подходить к определению

таких понятий, как нормоценоз, а также количественной и качественной оценке микробиоценоза.

Анализ частоты встречаемости, количественного и относительного содержания микроорганизмов во влагалище на различных стадиях полового развития по Таннеру позволило выявить определенные закономерности:

✓ Биоценоз влагалища при I стадии полового развития характеризовался: ОБМ $lg5,99 \pm 0,15$ ГЭ/обр., представленых ДНК *Lactobacillus spp.* в количестве $lg4,35 \pm 0,54$ ГЭ/обр. у 15% девочек, а также высокими встречаемостью, абсолютным и относительным содержанием во влагалищном микроценозе *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*.

✓ При II стадии полового развития по Таннеру микроценоз влагалища характеризовался в 6 раз большим относительным содержанием *Lactobacillus spp.* в сравнении с I стадией полового развития по Таннеру и высокой встречаемостью этого микроорганизма (54,5%).

✓ При III стадии полового развития по Таннеру биоценоз влагалища характеризовался еще большим количественным содержанием *Lactobacillus spp.* ($lg7,84 \pm 0,25$ ГЭ/обр.) с долей в ОБМ равной $49,98 \pm 16,66\%$, а также большей встречаемостью грибов рода *Candida spp.* (40%). Наряду с этим отмечалось снижение частоты встречаемости и относительного содержания ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus sp.*

✓ При IV стадии полового развития по Таннеру биоценоз влагалища характеризовался наибольшей встречаемостью, по сравнению с другими группами ДНК *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*.

✓ При V стадии полового развития состав микрофлоры не менялся, за исключением *Atopobium vaginae*, относительное содержание которого было в 12 раз выше.

Набольшие изменения микроценоз претерпевает при переходе от I ко II стадии полового развития. На IV и V стадии полового развития по Таннеру частота встречаемости, количественное и относительное содержание микроорганизмов во влагалище не имело достоверных отличий.

2.4. Особенности полиморфизмов генов иммунной системы у девочек в возрасте от 2 до 17 лет включительно

В защите слизистой оболочки влагалища от инфекций принимает участие целый комплекс реакций взаимодействия между клетками и механизмов активации различных компонентов иммунной системы. Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в норме и при патологии обеспечивается регуляторными молекулами – цитокинами. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к нарушению противоинфекционной защиты, а также к хронизации патологического процесса. Активность синтеза молекул, задействованных в иммунологических механизмах, определяется экспрессией соответствующих генов, которая зависит не только от влияния персистирующих микроорганизмов, но и определяется генетическими особенностями организма хозяина. Существование полиморфизмов одиночных нуклеотидов в генах человека, кодирующих цитокины, определяет различные уровни их синтеза в ответ на инфекцию, что влияет на развитие и клиническое течение заболеваний.

Исследования полиморфизмов генов иммунной системы у девочек в возрасте 2–17 лет были проведены в несколько этапов.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов иммунной системы, а также соответствие наблюдаемых частот генотипов рассчитанным по уравнению Харди–Вайнберга для популяций, что позволяет судить об адекватном выборе субъектов и формировании групп сравнения для проведения генетических исследований. Было обследовано 235 девочек в возрасте 2–17 лет, проживающих в городском округе (г.о.) Самара. Проанализированы 10 полиморфизмов генов провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10, TGF β 1) цитокинов (табл. 2.19).

Таблица 2.19

Частота встречаемости генотипов полиморфных вариантов генов цитокинов у девочек, проживающих в г.о. Самара, соответствие равновесию Харди–Вайнберга по критерию χ^2

Генотип	Наблюдаемая частота встречаемости n /%	Расчетная частота встречаемости	P (Пирсон)	P (логарифм отношения правдоподобия)	P (точный тест Фишера)
1	2	3	4	5	6
TT	98 / 47,8	92,2	0,07	0,07	0,08
TC	79 / 38,5	90,6			
CC	28 / 16,8	22,2			
IL-1β (T-511C) rs16944					
TT	33 / 38,3	30,3	0,41	0,42	0,45
TC	88 / 44,9	93,5			
CC	75 / 16,8	72,3			
IL-1β (G-1473C) rs1143623					
GG	73 / 35,1	67,5	0,12	0,12	0,12
GC	91 / 43,8	102,0			
CC	44 / 21,1	38,5			
IL-1β (C-3953T) rs1143634					
CC	120 / 59,7	118,0	0,170	0,179	0,175
TC	66 / 32,8	72,0			
TT	15 / 7,5	11,0			
IL-6 (C -174G) rs1800795					
CC	62 / 31,2	61,9	0,98	0,98	1,0
CG	98 / 49,2	98,2			
GG	39 / 19,6	38,9			
IL-10 (C-819T) rs1800871					
CC	107 / 56,6	105,2	0,49	0,49	0,45
CT	68 / 36,0	71,6			
TT	14 / 7,4	12,25			
IL-10 (G-1082 A) rs1800896					
GG	63 / 37,7	59,3	0,23	0,23	0,26
GA	73 / 43,7	80,4			
AA	31 / 18,6	27,3			

Продолжение таблицы 2.19

1	2	3	4	5	6
IL-10 (C-592A) rs1800872					
CC	68 / 51,1	58,2	0,0001	0,0002	0,0002
CA	40 / 30,1	59,6			
AA	25 / 18,8	15,2			
TNFα (G-308A) rs1800629					
AA	115 / 74,7	108,9	0,002	0,001	0,001
GA	29 / 18,8	41,2			
GG	10 / 6,5	3,9			
TGFβ1 Arg-25Pro rs1800471					
ArgArg	36 / 50,0	13,669	0,94	0,94	1,0
ProArg	30 / 41,7	39,63			
ProPro	6 / 8,3	28,69			

Примечание: жирным шрифтом выделено соответствие равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы, выявленная частота встречаемости генотипов полиморфных вариантов большинства проанализированных генов иммунной системы не отличалась от рассчитанной по уравнению Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Однако для полиморфизмов С-592А гена IL-10 и G-308А гена TNF α наблюдаемая гетерозиготность в общей группе обследованных девочек отличалась от ожидаемой, то есть не соответствовала распределению Харди–Вайнберга что, по-видимому, определялось особенностями носительства аллелей данных генов в популяции девочек г.о. Самара. В связи с этим при сравнении распределения аллелей и генотипов в общей популяции обследованных жительниц г. Самара, жительниц других регионов России и европейской популяцией (данные литературы и доступных баз данных проекта «1000 геномов») указанные полиморфизмы не учитывали (табл. 2.20).

Таблица 2.20

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокинов среди обследованных девочек г.о. Самара, жительниц г. Москвы и в Европейской популяции

Аллели или генотип	Частота встречаемости, %						
	Европеоиды, проект «1000 геномов»*, n =378			Популяция здоровых женщин г. Москва**, n =60			Девочки 7–17 лет г. Самары, n =120
	Частота встречаемости, %	χ^2	p	Частота встречаемости, %	χ^2	p	Частота встречаемости, %
1	2	3	4	5	6	7	8
IL-1β (T-31C) rs1143627 (n =116)							
T	64,1	0,06	0,81	65,0	0,001	0,96	65,9±4,4
C	35,9	0,06	0,81	35,0	0,001	0,96	34,1±4,4
CC	12,7	0,01	0,92	10,0	0,1	0,75	16,8±3,1
CT	46,4	0,47	0,49	50,0	0,68	0,41	38,5±4,6
TT	40,9	0,41	0,52	40,0	0,2	0,65	47,8±4,6
IL-1β (C-3953T) rs1143634 (n =201)							
C	74,0	0,07	0,78	75,2	0,001	0,97	76,0±2,2
T	26,0	0,44	0,60	24,8	1,47	0,22	34,0±2,2
CC	54,4	0,30	0,73	57,3	0,12	0,70	59,7±5,3
CT	39,3	0,55	0,47	35,7	0,10	0,75	32,8±3,0
TT	6,3	0,001	0,97	7,0	0,000	0,98	7,5±2,1
IL-6 (C-174G) rs1800795 (n =119)							
C	58,3	0,08	0,78	60,0	0,10	0,76	56,3±4,5
G	41,7	0,04	0,84	40,0	0,07	0,79	43,3±4,5
CC	36,4	0,37	0,54	43,3	1,48	0,225	31,2±4,3
CG	43,8	0,28	0,60	33,4	2,53	0,112	49,2±4,6
GG	19,8	0,00	0,99	23,3	0,18	0,67	19,6±3,6
IL-10 (C-819T) rs1800871 (n =119)							
C	76,6	0,00	0,97	83,3	0,55	0,46	77,3±3,8
T	23,4	0,07	0,80	16,7	0,35	0,55	21,7±3,8
CC	59,9	21,2	0,75	65,0	18,0	0	56,6±4,4
CT	33,5	4,7	0,98	29,7	4,9	0,06	36,0±4,6
TT	6,6	16,4	0,94	5,3	3,6	0,06	7,4±3,7

Продолжение таблицы 2.20

1	2	3	4	5	6	7	8
IL-10 (G-1082A) rs1800896 (n =100)							
G	45,9	0,58	0,45	39,2	0,95	0,30	41,0±4,9
A	54,1	0,58	0,45	60,8	0,95	0,30	59,0±4,9
GG	25,3	19,2	0,01	18,3	6,5	0,01	37,7±4,9
GA	41,2	1,3	0,25	41,7	0,44	0,59	43,7±4,7
AA	33,5	22,6	0	40,0	5,4	0,02	18,6±2,1
TGFβ1 (Arg-25Pro / G915C) rs1800471 (n =43)							
Arg	7,1	12,2	0,001	Нет данных			24,4±6,5
Pro	92,9	12,2	0,001				75,6±6,5
ArgArg	1,2	1,2	0,27				8,3±3,2
Arg Pro	11,7	21,8	0				41,3±7,5
Pro Pro	87,1	27,5	0				50,4±7,6

Примечание. Жирным шрифтом выделено статистически значимое ($p > 0,05$) отличие показателей девочек г. Самары от показателей жительниц г. Москва и в Европейской популяции.

Как видно из таблицы, частота встречаемости аллелей и генотипов большинства полиморфных вариантов генов цитокинов сходны в сравниваемых популяциях, однако частоты встречаемости аллелей и/или генотипов в гене IL-10 (локус A-1082G) у девочек, проживающих в г.о. Самара, отличались от таковых у жительниц г. Москва и жителей Европы. Так, у девочек г.о. Самара преобладали мутации, приводившие к усиленной продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Частота определения генотипа GG в локусе IL-10 (A-1082G), минорного для жительниц г. Москва и популяции европеидов, среди девочек г.о. Самара преобладала и составила 37,7%, против 18,3% ($p = 0,01$) и 25,3% ($p = 0,01$), соответственно. Полученные расхождения, на наш взгляд, связаны со спецификой смешанной популяции девочек, проживающих в г.о. Самара и спецификой выборки исследуемой группы. Выявленный при анализе полиморфизмов генов цитокинов дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону усиления продукции последних может приводить к снижению эффективности противоинфекционного иммунитета, способствовать развитию аутоиммунной патологии и хронизации воспалительных процессов.

ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У ДЕВОЧЕК

3.1. Анализ предикторов вульвовагинита включающих генетические, анамнестические, гигиенические и микробиологические факторы

Для изучения предикторов был проведен многомерный анализ предикторов патологических выделений из половых путей в зависимости от образа жизни студенток.

С целью изучения влияния того или иного социально-гигиенического фактора на возникновение выделений из половых путей проанализировали результаты анкетирования. Нами была выбрана группа девушек в возрасте 16–19 лет. В анкетирование включены жалобы на дискомфорт в области гениталий, ощущение зуда, а также наличие патологических выделений [обильные или (и) жидкие, или (и) с запахом, или (и) желтые] из наружных половых путей.

Факторы риска возникновения зуда и дискомфорта в области наружных половых путей и патологических выделений с учетом наличия или отсутствия сексуальных контактов изучали методом многомерного анализа – множественной логистической регрессии с пошаговым включением или исключением предикторов. В качестве потенциально возможных факторов риска, кроме возраста рассмотрели гигиенические навыки опрошенных, а также семейное благополучие. По мнению ряда авторов, в многомерных моделях познавательного типа допустимы отдельные факторы риска с уровнем значимости до 0,1.

Оказалось, что патологические выделения из влагалища (табл. 3.1) в общей группе обследованных связаны как с сексуальной активностью: ОШ =2,16 (95% ДИ: 1,52–3,07), так и с уровнем благосостояния ОШ =2,01 (95% ДИ: 1,14–3,54).

Были построены логистические модели отдельно для сексуально активных девушек и девственниц. Это дало нам возможность включить в число потенциальных предикторов и такие факторы риска, как возраст начала и продолжительность половой жизни, число половых партнёров и наличие двух и более партнёров одновременно. Все эти факторы риска естественно позволили сформировать модель девушек, живущих половой жизнью.

Среди девственниц ($n=175$) патологические выделения отмечали 70 (39,5%) респондентов. Было учтено множество факторов риска. Фактором риска патологических выделений в некоторой степени можно было считать неправильное использование тампонов в дни менструации: ОШ = 1,87 (95% ДИ: 0,92–3,80), $p=0,084$. ОШ включало единицу и, соответственно, уровень значимости данного фактора риска невысок. Тем не менее, поскольку никаких других факторов риска найдено не было, мы рассмотрели и эту причину патологических выделений, пусть не как доказанную, но как тревожную тенденцию и повод для дальнейших исследований.

Таблица 3.1

Связь между жалобами на патологические выделения из половых путей и гигиеническими навыками и сексуальной активностью студенток

Вариант построения модели и факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
Девушки 16–19 лет, не имевшие сексуальных контактов, $n=175$		
Неправильное использование тампонов	1,87 (0,92–3,80)	0,084
Девушки 16–19 лет, имевшие сексуальные контакты, $n=310$		
Модель 1		
Уровень доходов низкий	2,76 (1,23–6,16)	0,014
Интимная гигиена не каждый день по сравнению с дважды в день	2,71 (1,05–7,02)	0,040
Продолжительность половой жизни, годы	1,30 (1,05–1,62)	0,018
Модель 2		
Уровень доходов низкий	2,65 (1,16–6,07)	0,021
Интимная гигиена не каждый день по сравнению с дважды в день	2,81 (1,07–7,37)	0,035
Возраст начала половой жизни: увеличение возраста полового дебюта на 1 год	0,81 (0,65–1,00)	0,068
Число половых партнёров: 4 и более	2,86 (1,16–7,08)	0,023

В группе сексуально активных девушек ($n=310$) патологические выделения имели место у 177 (60,5%) опрошенных, что в 1,5 раза чаще чем у девственниц ($p<0,00$). При выявлении факторов риска получено две очень близких модели, которые отличались друг от друга лишь показателями, ассоциированными с наличием

половой активности. Включить все показатели сексуального поведения в единственную модель не представлялось возможным из-за тесной взаимосвязи поведенческих особенностей друг с другом. В обоих вариантах факторами риска патологических выделений оказались низкий уровень доходов семьи: ОШ = 2,76 (95% ДИ: 1,23–6,16), проведение процедур интимной гигиены не каждый день ОШ = 2,71 (95% ДИ: 1,05–7,02). В первой модели сексуальная активность оценена продолжительностью половой жизни. Увеличение продолжительности половой жизни на 1 год увеличивало риск этой гинекологической проблемы: ОШ = 1,30 (95% ДИ: 1,05–1,62), а во второй модели – это возраст начала половой жизни (увеличение возраста полового дебюта на 1 год уменьшало риск: 0,81 (95% ДИ: 0,65–1,02), то есть чем позже начало сексуальных контактов, тем меньше риски патологических выделений, а также число половых партнёров 4 и более увеличивало вероятность патологических выделений: ОШ = 2,86 (95% ДИ: 1,16–7,08).

Уравнения для расчета риска по данным модели имеют следующий вид. Для девушек без опыта сексуальных контактов:

$$p = \frac{e^{(-1,49+0,63x_1)}}{1 + e^{(-1,49+0,63x_1)}}$$

где p – вероятность патологических выделений из влагалища, x_1 – факт неправильного использования тампонов.

В данной и других аналогичных моделях с качественными предикторами наличие фактора риска кодируется единицей, а его отсутствие нулем. То есть, например: если студентка пользуется тамponами неправильно, то $x_1=1$, а если правильно, то $x_1=0$.

Для девушек 16–19 лет с опытом сексуальных контактов получено две модели.

Модель 1:

$$p = \frac{e^{(-2,25+1,013x_1+0,997x_2+0,264x_3)}}{1 + e^{(-2,25+1,013x_1+0,997x_2+0,264x_3)}},$$

где x_1 – низкий уровень доходов, x_2 – нерегулярное выполнение процедур интимной гигиены (не каждый день), x_3 – стаж половой жизни в годах.

В данной модели первые два фактора риска качественные. Они принимают значение 1, если соблюдаются указанные выше условия, или 0, если условия не выполняются.

Третий фактор риска – количественный, в уравнение необходимо подставлять непосредственно число лет с интимными контактами.

Модель 2:

$$p = \frac{e^{(1,363+0,975x_1+1,034x_2-0,208x_3+1,052x_4)}}{1+e^{(1,363+0,975x_1+1,034x_2-0,208x_3+1,052x_4)}},$$

где x_1 – низкий уровень доходов, x_2 – нерегулярное выполнение процедур интимной гигиены (не каждый день), x_3 – возраст половой жизни в годах, x_4 – 4 и более половых партнёров.

Необходимо отметить, что при построении последней модели были учтены следующие градации числа половых партнёров: 1 (категория сравнения), 2, 3, 4 и более.

Параметры модели при двух и трех половых партнёрах получились статистически не значимыми ($p > 0,05$) по сравнению с одним партнёром, поэтому они не включены в таблицу и в уравнение.

На возникновение таких жалоб, как дискомфорт половых путей и зуд, помимо сексуальной активности, независимым и сопоставимым по силе влияния фактором риска оказался низкий уровень общей или интимной гигиены (табл. 4.2), а именно частота приёма душа 3–4 раза в неделю: ОШ = 2,50 (1,54–4,06) или некаждодневная интимная гигиена: ОШ = 2,72 (1,42–5,23).

Более частый приём душа влияния на зуд не имел (ни благотворного, снижающего его риск, ни усугубляющего).

Уравнения логистической регрессии для расчета риска зуда во влагалище у конкретной девушки:

Модель 1:

$$p = \frac{e^{(-2,24+1,214x_1+0,918x_2)}}{1+e^{(-2,24+1,214x_1+0,918x_2)}},$$

где x_1 – наличие сексуальной активности, x_2 – нерегулярный приём душа.

Модель 2:

$$p = \frac{e^{(-3,043+1,172x_1+1,002x_2)}}{1+e^{(-3,043+1,172x_1+1,002x_2)}},$$

где x_1 – наличие сексуальной активности, x_2 – нерегулярное выполнение процедур интимной гигиены.

Было проведено раздельное моделирование факторов риска возникновения зуда в зависимости от наличия половой жизни, с включением более широкого набора предикторов у сексуально активной части респонденток.

Таблица 3.2

Связь между жалобами на зуд и дискомфорт половых путей, гигиеническими навыками и сексуальной активностью студенток

Вариант построения модели и факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
Общая группа девушек 16–19 лет, имевших и не имевших сексуальные контакты, n =485		
Модель 1		
Сексуальная активность	3,37 (2,25–5,04)	0,000
Душ 3–4 раза в месяц	2,50 (1,54–4,06)	0,000
Модель 2		
Сексуальная активность	3,23 (2,16–4,81)	0,000
Интимная гигиена не каждый день по сравнению с дважды в день	2,72 (1,42–5,23)	0,003
Девушки 16–19 лет, не имевшие сексуальных контактов, n =175		
Душ 3–4 раза в месяц	2,32 (1,11–4,85)	0,025
Девушки 16–19 лет, имевшие сексуальные контакты, n =310		
Модель 1		
Душ, 3–4 раза в месяц	2,72 (1,41–5,27)	0,003
Продолжительность половой жизни, годы	1,34 (1,08–1,66)	0,009
Модель 2		
Интимная гигиена не каждый день по сравнению с дважды в день	2,83 (1,12–7,19)	0,028
Число половых партнёров: 4 и более	4,13 (1,74–9,82)	0,001

Среди девушек, не имевших половых контактов, зуд беспокоил 44 респонденток (31,2%). Был выявлен такой фактор риска, как редкий приём душа (3–4 раза в неделю), который увеличивал шанс этого патологического состояния ОШ =2,50 (95% ДИ: 1,54–4,06). Уравнение для расчета риска:

$$p = \frac{e^{(-2,19+0,84x_1)}}{1+e^{(-2,19+0,84x_1)}},$$

где x_1 – нерегулярный приём душа.

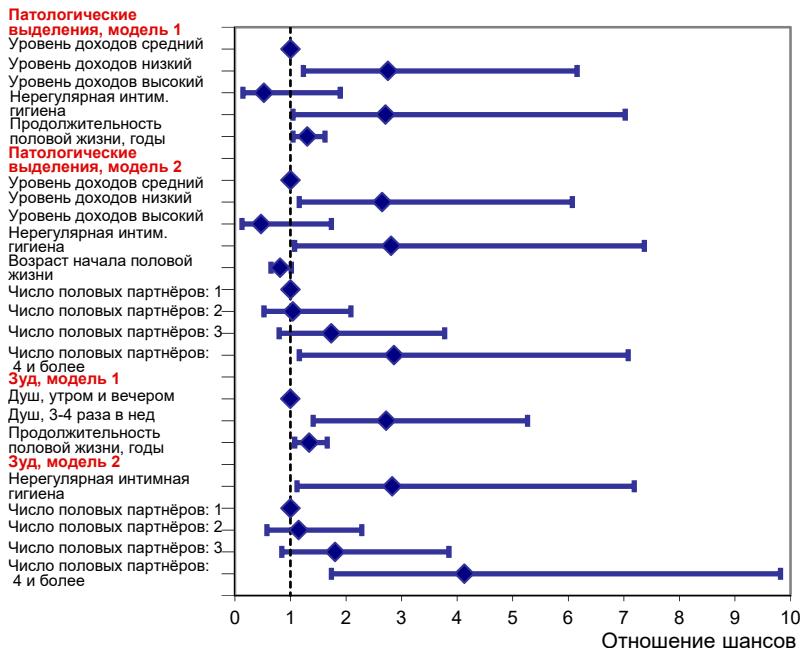


Рис. 3.1. Отношение шансов патологических выделений и зуда у сексуально активных и девочек вирго

У сексуально активных девушек жалобы на зуд отметили 97 опрошенных (68,8%), что в 2 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с девственницами. Получены две сопоставимых по качеству распознавания модели. В каждой из них по два фактора риска: один гигиенический, другой – связанный совым поведением. В первой модели это редкий приём душа и стаж половой жизни: каждый дополнительный год увеличивает риск дискомфорта половых путей, ОШ = 1,34 (95% ДИ: 1,08–1,66). Во второй модели это недостаточно регулярное проведение процедур интимной гигиены: ОШ = 2,83 (95% ДИ: 1,12–7,19) и большое число (4 и более) половых партнёров, ОШ = 4,13 (95% ДИ: 1,74–9,82).

Уравнения для расчета индивидуального риска зуда во влагалище среди студенток с опытом сексуальных контактов:

Модель 1:

$$p = \frac{e^{(-1,57+1,002x_1+0,29x_2)}}{1+e^{(-1,57+1,002x_1+0,29x_2)}},$$

где x_1 – нерегулярный приём душа, x_2 – продолжительность половой жизни, годы.

Модель 2:

$$p = \frac{e^{(-2,13+1,041x_1+1,418x_2)}}{1+e^{(-2,13+1,041x_1+1,418x_2)}},$$

где x_1 – нерегулярная интимная гигиена, x_2 – 4 и более половых партнёров.

Для оценки качества прогнозирования применяли построение и анализ характеристических, или ROC-кривых. С расчетом площади под графиком (AUC – англ. Area Under Curve). Чем больше отличается AUC от случайного угадывания и соответственно площади, равной 0,5 и чем ближе к 1, тем лучше качество прогноза. Качество распознавания во всех случаях оказалось умеренным: процент правильных распознаваний около 70%, площади под ROC-кривой в диапазоне 0,65–0,70 (рис. 3.2), но больше, чем случайное распределение. Однако ожидать большего при анкетном опросе без осмотра врача, без лабораторных исследований не представлялось возможным.

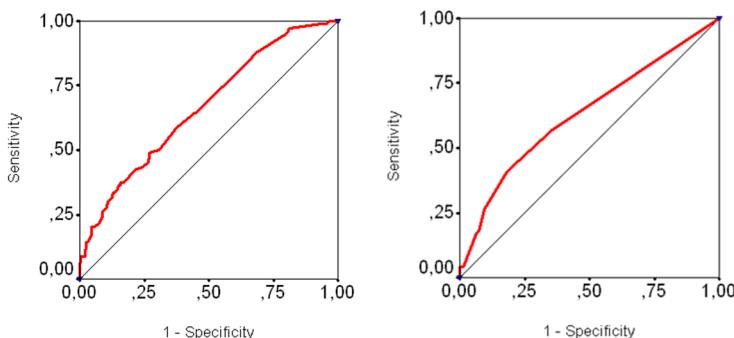


Рис. 3.2. Характеристические кривые (ROC-кривые) предсказательной ценности моделей: а) патологических выделений и б) зуда и дискомфорта половых путей у сексуально активных девушек

Такие факторы, как состав семьи (полная или неполная), спринцевание, частота смены белья, применение каждодневных прокладок ни на зуд, ни на патологические выделения из влагалища существенного влияния не оказали.

Выявленные факторы риска физиологически объяснимы и закономерны. Тот факт, что и гигиенические, и поведенческие аспекты поведения вошли в многомерные модели одновременно, показал их независимость друг от друга. Не только сексуальная раскрепощённость способствует инфекционно-воспалительным заболеваниям репродуктивной системы. Недостаточное соблюдение элементарных правил интимной гигиены, которые должны прививаться родителями с самого раннего детства, также внесло вклад в риски развития вульвовагинита у девушек-подростков. Вопросы гигиенического воспитания, как выяснилось, не потеряли своей актуальности даже в таком экономически развитом регионе как г.о. Самара с хорошим уровнем коммунальных услуг и водоснабжения.

По результатам когортного проспективного исследования по развитию воспалительных заболеваний половых путей с участием 235 девочек была дана сравнительная клинико-анамnestическая характеристика девочек с развивающимся вульвовагинитом и здоровых сверстниц. Длительность наблюдения составила 1 год.

Через год 43 человека выбыли из наблюдения по достижении возраста 18 лет, потому динамика изученных показателей отследена у 167 участниц исследования (87%).

У 18 девочек наблюдалась клиническая картина бактериального вульвовагинита, подтвержденная лабораторно, у 34 – патологическая степень чистоты в мазке. Наибольшая частота встречаемости нарушения микроценоза влагалища наблюдалась у девочек со II и III стадией полового развития по Таннеру.

Для систематизации и упрощения анализируемой информации мы разделили девочек на группы: основная и группа сравнения. В основную группу вошли 52 девочки, у которых через год наблюдения диагностирован бактериальный вульвовагинит. В группу сравнения вошли девочки без воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. В свою очередь, каждую группу разделили согласно периодизации полового развития по Таннеру: I, II–III и IV–V стадии по Таннеру.

Сравнительная клинико-анамnestическая характеристика групп включала следующие аспекты: анамнез и паритет матерей, течение периода новорожденности, соматический и аллергический анамнез девочек.

Девочки, находящиеся на I стадии полового развития

Дисменорея у матерей девочек, в группе сравнения, отмечалась в 2,4% случаев, в основной группе – в 6,7% случаев.

Кандидоз у матерей во время беременности девочек без патологии присутствовал в 4,9%, у лиц с воспалениями наружных половых путей – в 13,3% случаев.

В группе сравнения 70,7% девочек – от первой беременности и 29,3% – от последующей, в основной группе – 60% девочек – от первой беременности и от последующей – 40%.

В группе сравнения 92,7% девочек – от срочных родов и 7,3% – от преждевременных, в основной группе 100% девочек – от срочных родов. В группе без патологии грудное вскармливание встречалось в 92,7% случаев, смесь с рождения получали 7,3%, в группе с развивающимся воспалением наружных половых путей – в 86,7% и в 13,3% случаев соответственно.

Девочки группы сравнения имели следующие характеристики массы тела в период новорожденности: паратрофия в 4,9% случаев, нормотрофия в 31,7%, гипотрофия I степени в 24,4%, гипотрофия II степени в 22%, гипотрофия III степени в 17,1% случаев. Девочки основной группы: паратрофия в 6,7% случаев, нормотрофия в 20,0%, гипотрофия I степени в 40%, гипотрофия II степени в 20%, гипотрофия III степени в 13,3% случаев. Таким образом, в группе сравнения в 1,8 раз чаще наблюдалось нормальное развитие в сравнении со второй группой.

Заболевания ЛОР-органов у девочек в нейтральном периоде без развивающегося вульвовагинита диагностировалось в 4,9%, у девочек с патологией – в 6,7% соответственно.

Заболевания мочевого пузыря и мочевыводящих путей в анамнезе у девочек группы сравнения имелись в 2,4% случаев, в основной группе – в 6,7%. Таким образом, в основной группе в 2,8 раз чаще выявлялись заболевания мочевого пузыря и мочевыводящих путей, чем у девочек основной группы.

Заболевания ЖКТ в группе сравнения встречались в 2,4%, в основной группе данная патология не встречалась.

Аденоидит и хронический тонзиллит диагностированы в основной группе в 6,7% случаев. В группе сравнения хронический тонзиллит отсутствовал, а встречаемость аденоидита наблюдалось в 6,7%.

Острый гайморит отмечался в анамнезе (2,4%) только у девочек группы сравнения. Острая респираторно-вирусная инфекция

(ОРВИ) в группе сравнения у девочек встречались в 61% случаев, в группе девочек с развившейся патологией – в 66,7%

Аллергические болезни в группе сравнения выявлены в 17,1%, в основной группе девочек данная патология не регистрировалась.

Девочки, находящиеся на II и III стадиях полового развития

Нарушения менструального цикла у матерей девочек в группах сравнения и в основной группе было выявлено в 10% случаев.

Кандидозный вульвовагинит у матерей девочек группы сравнения отсутствовал, а в основной группе отмечался во время беременности в 10% случаев.

В группе без патологии 60% девочек – от первой беременности и 40% – от последующих беременностей, в основной группе девочек от первой беременности 50%. В первой и второй группах все девочки от срочных родов.

В группе сравнения наблюдались следующие характеристики развития: нормотрофия в 60% случаев, гипотрофия I и II степени по 20% соответственно. В основной группе – нормотрофия и гипотрофия I степени по 40%, гипотрофия III степени и паратрофия по 10%. Таким образом, в первой группе в 2 раза чаще наблюдалось нормальное развитие ($p = 0,450$).

В группе сравнения грудное вскармливание с рождения наблюдалось в 100% случаев, в основной группе – в 90% и смесь с рождения – в 10% случаев.

Заболевания мочевого пузыря и мочевыводящих путей у девочек без патологии были в анамнезе в 20%, в основной группе эти заболевания отсутствовали.

Ветряной оспой в группе сравнения переболело 40%, в основной группе – 60%.

ОРВИ встречались у 80% девочек группы сравнения, у 60% в основной группе.

Аллергические болезни диагностировались в 20% в группе сравнения и в 30% в основной группе. Таким образом, в 1,5 раз чаще аллергия встречалась у девочек второй группы.

Девочки, находящиеся на IV–V стадии полового развития

По такому критерию, как вскармливание, отличий между группами выявлено не было. Грудное вскармливание с рождения было в 92% случаев и в 8% случаев кормление осуществлялось смесью с рождения.

Кандидозный вульвовагинит у матерей девочек группы сравнения отсутствовал в 100% случаев, в основной группе наблюдался в 7,1% случаев.

В группе сравнения 62,5% девочек были от первой беременности и 37,5% от последующих беременностей, в основной группе доля девочек от первой беременности составила 92,9% и от последующих родов – 7,1%. Все девочки от срочных родов.

В группе сравнения наблюдались следующие характеристики развития: нормотрофия в 32,5% случаев, гипотрофия I степени в 30%, гипотрофия II степени в 20%, гипотрофия III степени в 12,5% и патротрофия в 5% случаев. В основной группе – нормотрофия и гипотрофия I степени по 21,4%, гипотрофия II степени в 35,7%, гипотрофия III степени в 21,4% случаев. Таким образом, в 1,7 раз чаще в группе сравнения превалировало нормальное развитие.

Заболевания ЛОР-органов имелись в анамнезе у 13,8% девочек группы сравнения, во второй группе их доля составила 7,1%.

Заболевания мочевого пузыря и мочевыводящих путей у девочек группы сравнения регистрировались в 8,3%, в основной группе в 7,1% случаев.

Ветряная оспа перенесена девочками группы сравнения в 76,3% случаев, в основной группе в 71,4%.

Ангина встречалась только в группе сравнения в 5% случаев.

ОРВИ в группе девочек без патологии встречались в 81,3% случаев, в группе с развивающимся вульвовагинитом их доля составила 57,1%. Таким образом, в 3 раза чаще данные инфекции имели место в анамнезе здоровых девочек ($p = 0,099$).

Аденоидит в 3 раза чаще встречался у девочек основной группы (7,5%). Хронический тонзиллит в группе сравнения встречался в 8,8% случаев, в основной группе в 7,1%. Заболевания ЖКТ (1,3%) и заболевания щитовидной железы (7,5%) встречались только в группе сравнения.

В 4 раза чаще аллергия встречалась в анамнезе девочек основной группы (14,3%) по сравнению с группой, в которой в дальнейшем не возник вульвовагинит (3,8%).

По данным анализа гигиенических особенностей двух групп (у девочек с развивающимися нарушениями микроценоза наружных половых путей и у здоровых сверстниц) были получены следующие результаты.

Девочки, находящиеся на I стадии полового развития

Девочки из группы сравнения принимали душ каждый день в 90,2% случаев, не каждый день – 9,8%. В группе с развившимся вульвовагинитом ежедневно принимали душ 66,7% респондентов и 33,3% не каждый день. Таким образом, достоверно выявлено, что приём душа не каждый день в 4,5 раза выше среди девочек с реализованным вульвовагинитом ($p = 0,033$).

В основной группе смена нижнего белья происходила ежедневно у 90,2% девочек, 2 раза в день и чаще – у 9,8%, в группе сравнения – у 86,7% и 13,3% респондентов соответственно.

У девочек группы сравнения, по данным анкетирования, частота подмывания наружных половых органов утром и вечером была в 87,8% случаев, после каждого посещения туалета – в 9,8%, 3–4 раза в неделю – в 2,4%. У девочек основной группы: утром и вечером – в 73,3% случаев, после каждого посещения туалета – в 20% и 3–4 раза в неделю – в 6,7%.

Девочки, находящиеся на II и III стадии полового развития

Душ в группе сравнения принимали каждый день 100% девочек, в основной группе с диагностированным вульвовагинитом – 80% респондентов ежедневно и 20% – не каждый день.

Частота процедур интимной гигиены у девочек в группе сравнения: после туалета – в 20% случаев, утром и вечером – в 80%. В основной группе – утром и вечером в 100% случаев.

Смена нижнего белья в группе сравнения производилась ежедневно в 100% случаев, в основной группе – в 80% и в 20% случаев – 2 раза в день и чаще.

Девочки, находящиеся на IV и V стадии полового развития

В группе девочек без воспалительных заболеваний нижних половых путей принимали душ каждый день 83,8%, не каждый день – 16,3%, в основной группе – 64,3% каждый день и 35,7% – не каждый день.

Смена нижнего белья в группе сравнения производилась ежедневно в 72,5% случаев, 2 раза в день и чаще у 16,3% девочек и через 2 дня и реже – у 11,3%, во второй группе – 85,7% ежедневно, в 14,3% случаев – через 2 дня и реже.

Частота процедур интимной гигиены у девочек группы сравнения: после каждого посещения туалета – в 13,8% случаев, утром и вечером – в 77,5% и 3–4 раза в неделю – в 8,8% случаев. В основной группе: после каждого посещения туалета – в 7,1% случаев, утром и вечером – в 85,7% случаев и 3–4 раза в неделю – в 7,1% случаев.

Нами проведено сравнение встречаемости и количественного состава микрофлоры влагалища (на момент профилактического осмотра) у здоровых девочек и в группе девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом.

Количественная характеристика микрофлоры влагалища у девочек при I стадии полового созревания с развивающимся вульвовагинитом и без патологии представлена на рис. 3.3.

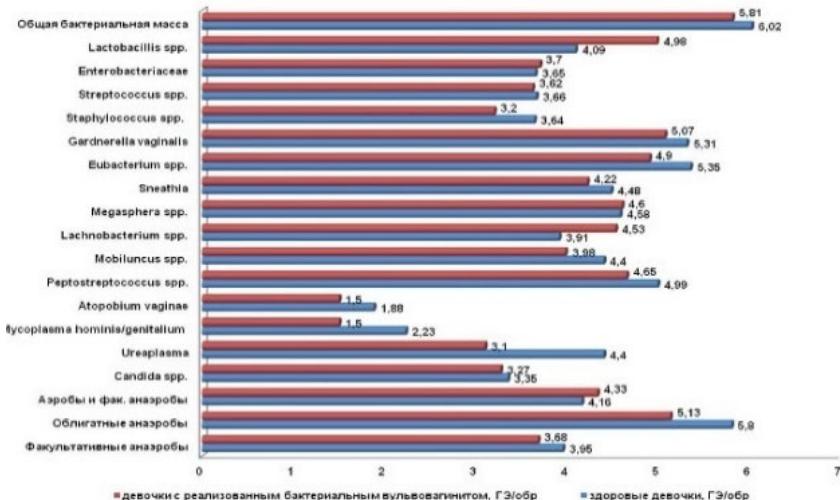


Рис. 3.3. Количественная характеристика биоценоза влагалища у девочек с развивающимся вульвовагинитом и без патологии (I стадия полового развития)

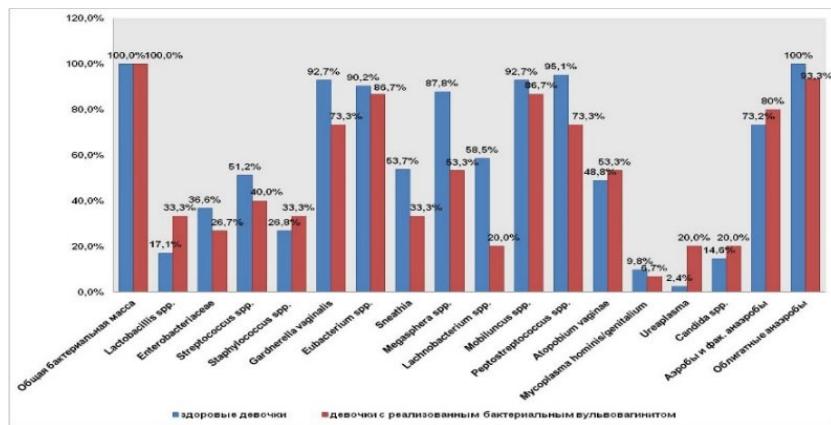


Рис. 3.4. Частота встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек с вульвовагинитом и без патологии (I стадия полового развития)

Сравнительный анализ частоты встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек с I стадией полового развития с развивающимся воспалительными заболеваниями наружных половых путей и девочек без вульвовагинита представлен на рис. 3.4.

Согласно полученным данным, в группе девочек с воспалительными заболеваниями наружных половых путей при I стадии полового развития выявлено достоверно более низкое содержание ($p=0,027$) и относительное количество ($p=0,030$) *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* количественное содержание *Peptostreptococcus spp.* ($p=0,032$), сообщества облигатных анаэробов ($p=0,027$), относительное содержание *Megasphaera spp./Veillonella spp./ Dialister spp.* ($p=0,045$), а также большая доля в ОБМ *Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.* ($p=0,043$), чем у девочек без вульвовагинитов (табл. 3.3.).

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища относительно общей бактериальной массы у девочек с развивающимися воспалительными заболеваниями половых путей и у здоровых девочек (I стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Относительное содержание, $M\pm m, \%$		p
	Здоровые	С реализованным вульвовагинитом	
1	2	3	4
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,51±2,53	14,83±8,78	0,152
<i>Enterobacterium spp.</i>	1,01±0,59	7,93±6,69	0,669
<i>Streptococcus spp.</i>	2,14±1,03	2,37±1,57	0,819
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,21±0,09	0,57±0,35	0,539
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	34,09±3,8	24,22±7,36	0,162
<i>Eubacterium spp.</i>	25,36±2,85	23,60±5,85	0,664
<i>Sneathia spp./ Leptotrihia spp./ Fusobacterium spp.</i>	4,17±1,59	0,44±0,22	0,154
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	6,15±1,05	3,02±0,93	0,045

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3	4
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	0,94±0,33	1,72±1,49	0,043
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	7,55±2,52	6,51±2,85	0,168
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	13,94±1,81	7,70±2,02	0,051
<i>Atopobium vaginae</i>	0,16±0,15	6,68±6,67	0,767
<i>Mycoplasma hominis</i> / <i>Mycoplasma genitalium</i>	0,13±0,13	0±0	0,667
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	0,49±0,49	0,41±0,39	0,030
<i>Candida spp.</i>	0,15±0,10	0,01±0,00	0,761
Аэробы	6,86±2,74	25,71±10,8	0,205
Облигатные анаэробы	92,36±2,77	73,88±10,98	0,304
Факультативные анаэробы	3,35±1,30	10,88±7,06	0,707

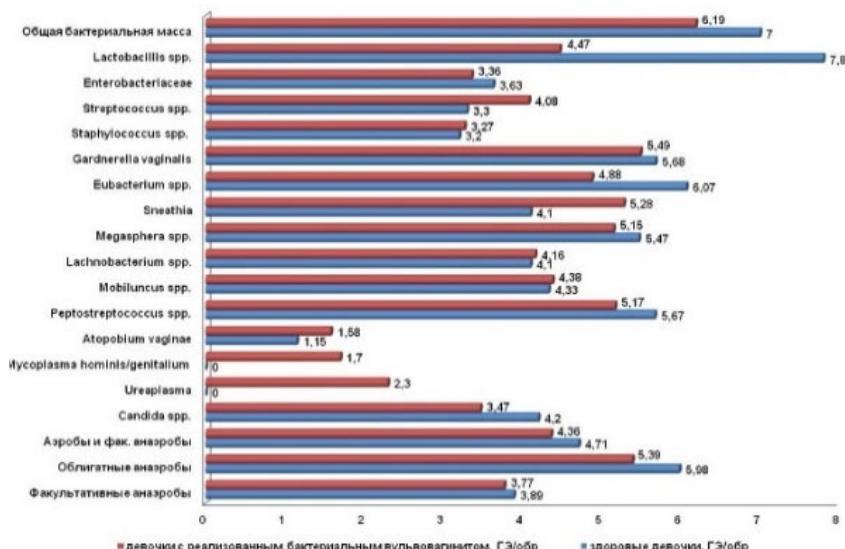


Рис. 3.5. Количественная характеристика биоценоза влагалища у девочек с развившимися воспалительными заболеваниями половых путей и без патологии (II и III стадии полового развития)

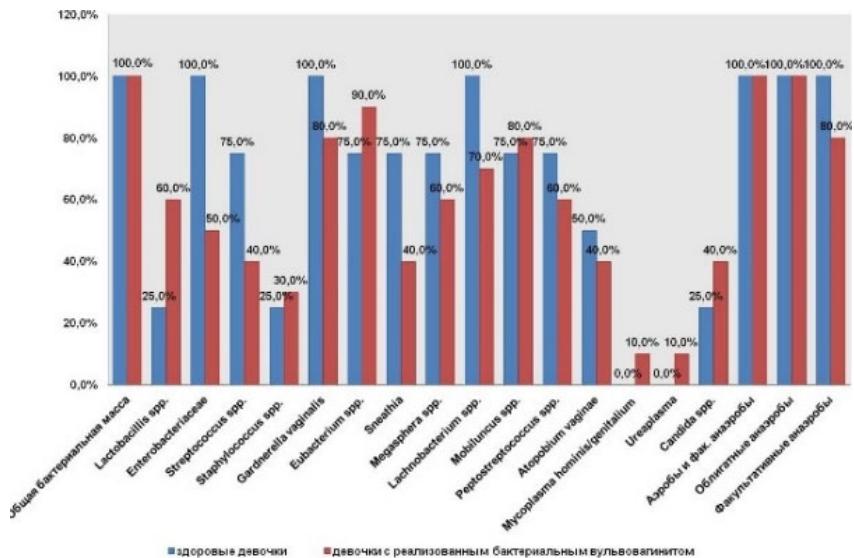


Рис. 3.6. Частота встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек с развивающимися воспалительными заболеваниями половых путей и без патологии (II и III стадии полового развития)

Количественная характеристика микрофлоры влагалища у девочек со II и III стадией полового созревания с развивающимися воспалительными заболеваниями половых путей и без патологии представлена на рис. 3.5.

Сравнительный анализ частоты встречаемости микроорганизмов во влагалище у обследуемых групп девочек представлен на рис. 3.6.

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища относительно общей бактериальной массы у девочек с развивающимися нарушениями микроценоза влагалища и здоровых девочек (II и III стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Относительное содержание, M±m, %		P
	Здоровые	С реализованным вульвовагинитом	
1	2	3	4
<i>Lactobacillus spp.</i>	24,98±24,98	19,67±12,29	0,450
<i>Enterobacterium spp.</i>	0,12±0,09	6,79±6,78	0,112

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4
<i>Streptococcus spp.</i>	$0,15 \pm 0,15$	$2,57 \pm 2,45$	0,651
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 ± 0	$1,32 \pm 1,28$	0,658
<i>Gardnerella vaginalis /</i> <i>Prevotella bivia /</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	$42,96 \pm 15,1$	$31,8 \pm 8,71$	0,396
<i>Eubacterium spp.</i>	$16,42 \pm 6,43$	$12,21 \pm 2,43$	0,436
<i>Sneathia spp. /</i> <i>Leptotrichia spp. /</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	$1,31 \pm 1,07$	$8,15 \pm 4,59$	0,763
<i>Megasphaera spp. /</i> <i>Veillonella spp. /</i> <i>Dialister spp.</i>	$4,46 \pm 1,96$	$4,01 \pm 1,51$	0,772
<i>Lachnobacterium spp. /</i> <i>Clostridium spp.</i>	$1,91 \pm 1,6$	$0,77 \pm 0,43$	0,570
<i>Mobiluncus spp. /</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	$0,33 \pm 0,15$	$3,13 \pm 1,36$	0,320
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	$7,35 \pm 3,44$	$7,29 \pm 2,98$	0,664
<i>Atopobium vaginae</i>	0 ± 0	0 ± 0	0,754
<i>Mycoplasma hominis /</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	0 ± 0	0 ± 0	0,527
<i>Ureaplasma</i> (urealyticum + parvum)	0 ± 0	$0,13 \pm 0,13$	0,527
<i>Candida spp.</i>	$0,01 \pm 0,01$	$2,17 \pm 1,43$	0,510
<i>Аэробы</i>	$25,26 \pm 24,91$	$30,35 \pm 12,51$	0,572
<i>Облигатные анаэробы</i>	$74,74 \pm 24,91$	$67,35 \pm 13,45$	0,671
<i>Факультативные анаэробы</i>	$0,28 \pm 0,24$	$10,67 \pm 6,85$	0,777

Количественная характеристика микрофлоры влагалища у девочек с IV и V стадией полового созревания с реализованным вульвагинитом и без патологии представлена на рис. 3.7.

Сравнительный анализ частоты встречаемости микроорганизмов во влагалище в исследуемых группах девочек представлен на рис. 3.8.

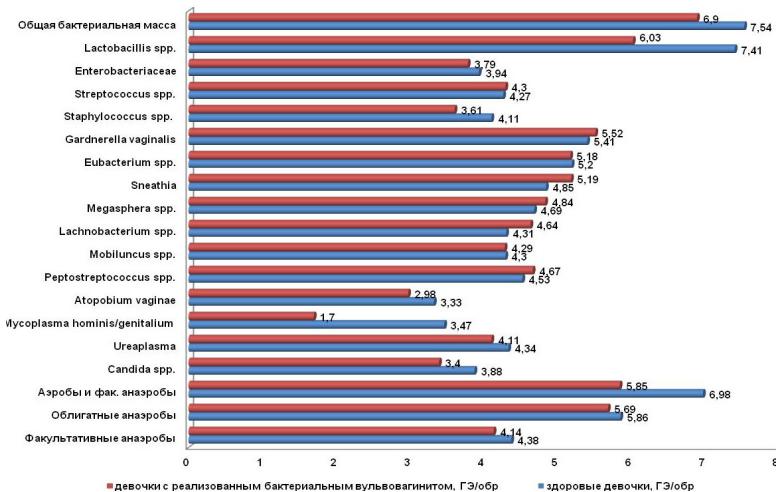


Рис. 3.7. Количество биоценоза влагалища у девочек с развившимися воспалительными заболеваниями половых путей и девочек без вульвовагинита (IV и V стадия полового развития)

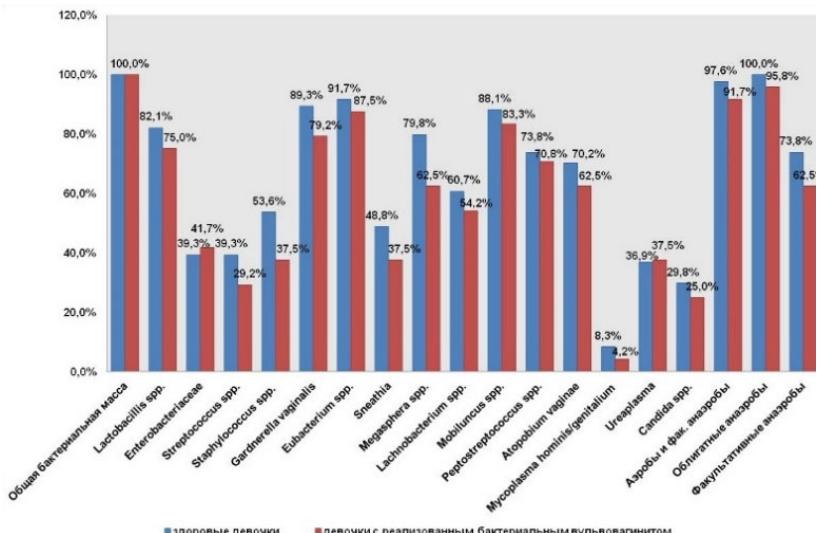


Рис. 3.8. Частота встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек с развившимся вульвовагинитом и девочек без патологии (IV и V стадия полового развития)

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у здоровых девочек и девочек с развившимся вульвовагинитом при II–III и IV–V стадии полового развития по Таннеру достоверных отличий не выявило.

Учитывая, что девочки с началом полового развития (начиная со II стадии по Таннеру) находятся под непосредственным воздействием женских половых гормонов, а микрофлора влагалища смещается в сторону преобладания аэробов, мы объединили группы девочек из II–V стадиях полового развития.

Количественная характеристика микрофлоры влагалища у девочек, находящихся на II, III, IV, V стадии полового созревания с реализованным вульвовагинитом и без патологии представлена на рис. 3.9.

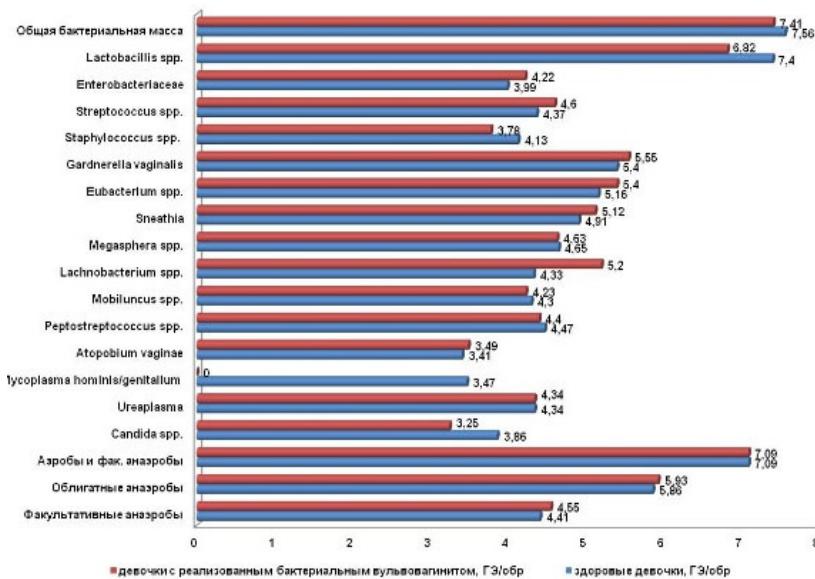


Рис. 3.9. Количественная характеристика биоценоза влагалища у девочек с развившимися воспалительными заболеваниями половых путей и девочек без вульвовагинита (II–V стадии полового развития)

Сравнительный анализ частоты встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек данного периода полового развития с развившимися воспалительными заболеваниями половых путей и здоровых девочек представлен на рис. 3.10.

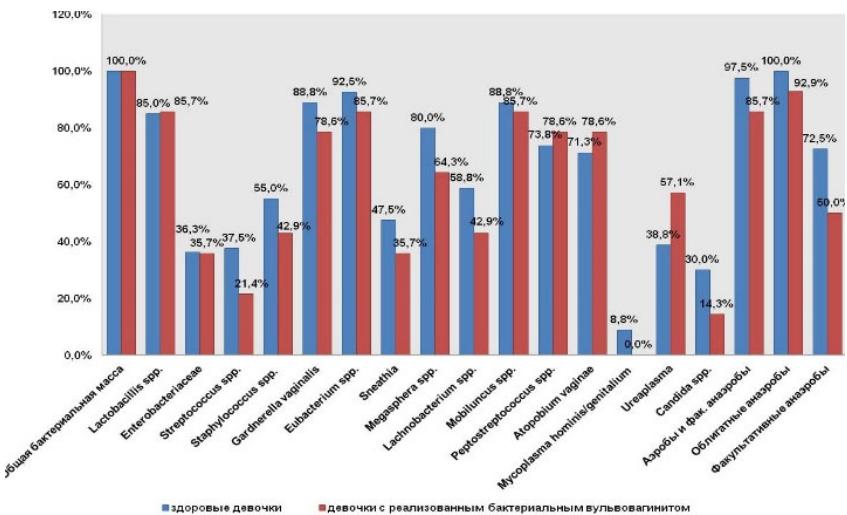


Рис. 3.10. Частота встречаемости микроорганизмов во влагалище у девочек с развившимся вульвовагинитом и девочек без патологии (II–V стадии полового развития)

По результатам сравнительного анализа в группе девочек с реализованным вульвовагинитом (табл. 3.5) было диагностировано достоверно более низкое количество *Lactobacillus* spp. ($p=0,007$) и сообщества аэробов ($p=0,002$), чем в группе здоровых детей, что служит подтверждением особой роли лактобактерий в механизмах колонизационной резистентности биоценоза влагалища.

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища относительно общей бактериальной массы у девочек с развившимися нарушениями микроценоза влагалища и здоровых девочек (IV и V стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Относительное содержание, М±m, %		P
	Здоровые	С реализованным вульвовагинитом	
1	2	3	4
<i>Lactobacillus</i> spp.	66,09±4,74	61,81±12,88	0,663
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,17±1,05	5,38±5,38	0,975
<i>Streptococcus</i> spp.	2,84±1,47	0,04±0,03	0,325
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,34±0,2	0,02±0,01	0,258

Продолжение таблицы 3.5

1	2	3	4
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	11,9±2,44	8,65±4,52	0,894
<i>Eubacterium spp.</i>	4,34±1,20	7,03±4,38	0,573
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	3,13±1,39	6,62±6,51	0,509
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	3,15±1,17	0,81±0,52	0,249
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	0,19±0,08	6,95±5,66	0,633
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	1,31±0,6	1,2±0,73	0,840
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,49±0,17	0,66±0,45	0,510
<i>Atopobium vaginæ</i>	4,92±1,87	0,57±0,40	0,475
<i>Mycoplasma hominis</i> / <i>Mycoplasma genitalium</i>	0,02±0,02	0,00±0,00	0,253
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	0,1±0,06	0,25±0,17	0,114
<i>Candida spp.</i>	0,02±0,01	0,00±0,00	0,169
Аэробы	70,44±4,44	67,24±11,97	0,566
Облигатные анаэробы	29,42±4,43	32,5±11,91	0,915
Факультативные анаэробы	4,35±1,82	5,44±5,37	0,207

Как возможный фактор риска возникновения вульвовагинита у девочек были рассмотрены полиморфизмы генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Сравнения частот различных аллелей и генотипов с учетом соответствия закону Харди–Вайнберга в группах здоровых девочек и девочек с вульвовагинитом приведены в табл. 3.6 и 3.7. Анализ полученных результатов выявил, что частота встречаемости генотипов полиморфных вариантов проанализированных генов в обеих группах соответствовала равновесию Харди–Вайнберга, за исключением полиморфизма провоспалительного цитокина TNF α (G-308A) у здоровых девочек (достоверность гипотезы об отклонении от распределения Харди–Вайнберга, $p=0,003$), который в дальнейшем не учитывался.

Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов генов провоспалительных цитокинов у девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом и без патологии выявило статистически значимые отличия для полиморфизма гена IL-1 β в локусе 3953: низкопродуктивный аллель С встречался чаще у девочек с воспалительными изменениями во влагалище: 35,0±5,8% против 21,0±2,9% у девочек без патологии ($p=0,014$). Частота встречаемости остальных изученных полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в группах статистически значимо не отличалась. Вместе с тем, отмечена тенденция к преобладанию в группе девочек с развивающимся вульвовагинитом носителей низкопродуктивного аллеля С в позиции 511 в гене IL-1 β : 69,0±5,7% против 60,0±3,4% у здоровых девочек (рис. 3.11).

Что касается полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов (табл. 3.7), то были найдены статистически значимые различия между группами по распределению вариантов С-592А и С-819Т гена IL-10: высокопродуктивные аллели С локуса 592 и локуса 819 чаще встречались у девочек с вульвовагинитами (68,0±6,2% против 44,0±4,5% у здоровых девочек и 79,0±2,8% против 63,0±5,8%, соответственно).

Таблица 3.6

Частота встречаемости аллелей и генотипов генов провоспалительных цитокинов у девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом и без патологии

Генотип, аллель	Наблюдаемая частота встречаемости, (n /%)				Расчетная частота встречаемости (абс.)		Соответствие распределению Харди– Вайнберга, р			
	С вульво- вагини- том	Без пато- логии	Сравнение частот аллелей		С вульво- вагини- том	Без пато- логии	С вульво- вагини- том	Без пато- логии		
			χ^2	р						
1	2	3	4		5	6	7	8		
IL-1β (T-31C) rs1143627 (аллель Т – высокопродуктивный)										
TT	18 / 47,4	52 / 44,4	0,12		17,1	49,4	0,483	0,310		
CT	15 / 39,5	48 / 41,0			16,8	53,3				
CC	5 / 13,2	17 / 14,5			4,1	14,4				
T	67,0±5,7	65,0±3,3			0,732					
C	33,0±5,7	35,0±3,3								

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
IL-1β (T-511C) rs16944 (аллель T – высокопродуктивный)							
TT	4 / 11,4	19 / 17,3		3,5	18,0		
CT	14 / 40,0	51 / 46,4		15,1	53,0	0,700	0,695
CC	17 / 48,6	40 / 36,4		16,5	39,0		
T	31,0±5,7	40,0±3,4	1,83	0,176			
C	69,0±5,7	60,0±3,4					
IL-1β (G-1473C) rs1143623 (аллель G – высокопродуктивный)							
GG	15 / 38,5	49 / 40,5		13,6	47,7		
CG	16 / 41,0	54 / 44,6		18,9	56,5	0,337	0,697
CC	8 / 20,5	18 / 14,9		6,6	16,7		
G	59,0±6,0	63,0±3,2	0,37	0,544			
C	41,0±6,0	37,0±3,2					
IL-1β (C-3953T) rs114363470,0 (аллель T – высокопродуктивный)							
TT	16 / 44,4	74 / 66,1		15,3	70,7		
CT	15 / 41,7	30 / 26,8		16,3	36,6	0,714	0,077
CC	5 / 13,9	8 / 7,1		4,3	4,7		
T	65,0±5,8	79,0±2,9	6,01	0,014			
C	35,0±5,8	21,0±2,9					
IL-6 (C -174G) rs1800795 (аллель G – высокопродуктивный)							
CC	6 / 17.7	21 / 18.3		7,1	21,7		
GC	19 / 55,9	58 / 50,4		16,9	56,5	0,729	0,851
GG	9 / 26,5	36 / 31,3		10,1	36,7		
C	46,0±5,6	43,0±3,2	0,09	0,758			
G	54,0±5,6	57,0±3,2					
TNFα (G-308A) rs1800629 (аллель A – высокопродуктивный)							
GG	23 / 82,1	62 / 70,5		22,3	57,3		
AG	4 / 14,3	18 / 20,5		5,4	27,4	0,257	0,003
AA	1 / 3,6	8 / 9,1		0,3	3,3		
G	89,0±4,6	81,0±3,4	2,20	0,138			
A	11,0±	19,0±					

Известно, что данные локусы лежат внутри положительной и отрицательной регуляторных областей гена IL-10, находятся в неравновесном сцеплении друг с другом и локусом 1082, вследствие чего наследуется соответствующий фенотип CCG. Однако статистически

значимых отличий по полиморфизму третьего спаянного локуса гена IL-10 не было выявлено: высокопродуктивный аллель 1082-G встречался у $52\pm8,1\%$ девочек с вульвовагинитом и $60,0\pm3,5\%$ девочек без нарушения микробиоты влагалища. Возможно, данный результат связан с высокой вариабельностью в носительстве данного аллеля в группе девочек с вульвовагинитами или с особенностью наследования этих локусов у девочек с нарушением микробиоты влагалища.

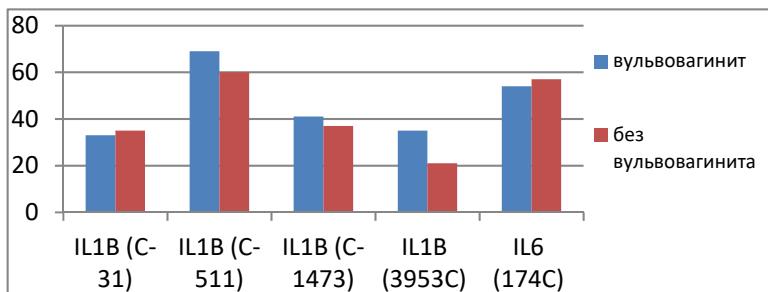


Рис. 3.11. Частота встречаемости низкопродуктивных аллелей генов провоспалительных цитокинов у девочек с вульвовагинитами и без патологии

Отличий частоты встречаемости полиморфизма TGF β 1(G-915C, Arg-25Pro) в группах не было выявлено (рис. 3.12).

Таблица 3.7

Частота встречаемости аллелей и генотипов генов противовоспалительных цитокинов у девочек с бактериальным вульвовагинитом и без патологии

Гено- тип, аллель	Наблюдаемая частота встречаемости, (п /%)				Расчетная частота встречаемости (абс.)		Соответствие распределению Харди– Вайнберга, р	
	С вульво- вагинитом	Без пато- логии	Сравнение частот аллелей		С вульво- вагинитом	Без пато- логии	С вульво- вагинитом	Без пато- логии
			χ^2	р				
IL-10 (C-819T) rs1800871 (аллель С – высокопродуктивный)								
1	2	3	4	5	6	7	8	
CC	14 / 40,0	66 / 61,7			13,83	65,9		
TC	16 / 45,7	36 / 33,6			16,34	36,1	1,000	1,000
TT	5 / 14,3	5 / 4,7			4,83	4,9		
C	79,0±2,8	63,0±5,8	6,82	0,01				
T	21,0±2,8	37,0±5,8						

Продолжение таблицы 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
IL-10 (G -1082 A) rs1800896 (аллель G – высокопродуктивный)							
GG	8 / 33,3	39 / 37,5		6,5	37,0		
GA	9 / 37,5	46 / 44,2		12,0	50,1	0,237	0,418
AA	7 / 29,2	19 / 18,3		5,5	17,0		
G	52±8,1	60,0±3,5	0,91	0,34			
A	48,0±8,1	40,0±3,5					
IL-10 (C-592A) rs1800872 (аллель C – высокопродуктивный)							
CC	17 / 50,0	17 / 23,9		15,6	14,0		
AC	12 / 35,3	29 / 40,8		14,9	35,1	0,257	0,152
AA	5 / 14,7	25 / 35,2		3,6	22,0		
C	68,0±6,2	44,0±4,5	20,38	0,000006			
A	32,0±6,2	56,0±4,5					
TGFβ1 (G -915C, Arg-25Pro) rs1800471 (аллель G, Arg-25 – высокопродуктивный)							
ArgArg	4 / 44,4	27 / 73,0		4,0	25,1		
ArgPro	4 / 44,4	7 / 18,9		4,0	10,7	1,000	0,056
ProPro	1 / 11,1	3 / 8,1		1,0	1,1		
Arg	67,0±11,1	82,0±5,1	2,20	0,19			
Pro	33,0	18,0					

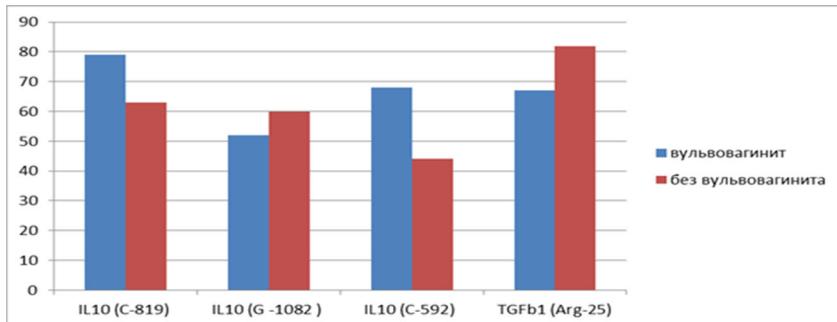


Рис. 3.12. Частота встречаемости высокопродуктивных аллелей генов противовоспалительных цитокинов у девочек с вульвовагинитами и без патологии нижних половых путей

Анализ таблиц сопряженности и расчет статистики χ^2 для частот встречаемости полиморфных аллелей генов цитокинов в целом выявил отличия в носительстве трёх аллелей в группе девочек с раз-

вившимся вульвовагинитом и без нарушения микробиоценоза нижних половых путей. Показано, что среди девочек с вульвовагинитами преобладают носители низкопродуктивного аллеля С в локусе 3953 гена провоспалительного цитокина IL-1 β и двух высоко-продуктивных аллелей (С-592 и С-819) гена противовоспалительного цитокина IL-10. Однако данный анализ не позволяет прогнозировать, в какой степени и какие именно варианты генотипов более неблагоприятны для развития бактериального вульвовагинита. Именно поэтому на следующем этапе мы подробно рассмотрели различные комбинации генотипов при попарном их сравнении (гомозиготы по одному аллелю с гомозиготами по другому аллелю, каждую из гомозигот с гетерозиготами и любым носительством другого аллеля) при гипотезе доминирования первого или второго аллеля, а также влияние на развитие вульвовагинита самих аллелей. Для всех случаев дополнительно к статистике χ^2 по таблицам сопряженности 2 на 2 рассчитывали ОШ и границы его 95% ДИ.

Анализ ассоциаций полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов с вульвовагинитами (табл. 3.8) выявил, что фактором риска при доминировании высокопродуктивного аллеля Т в локусе 3953 гена IL-1 β является носительство низкопродуктивного аллеля С: у девочек-носителей аллеля С вульвовагинит развивается в 2,06 раза чаще (95% ДИ: 1,15–3,69), чем у девочек-носителей аллеля Т.

Таблица 3.8

Анализ ассоциаций полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов с бактериальным вульвовагинитом у девочек

Полиморфизм	Тест на ассоциации				
	1	2			
Аллель Т – рецессивный					
	[T]<->[C]	[TT]<->[TC]	[TT+]<->[CC]	[TT]<->[TC+CC]	
IL-1 β (T-31C), аллель Т – высокопродуктивный	ОШ = 0,91 ДИ = 0,53–1,57 χ^2 = 0,12 р = 0,732	ОШ = 0,90 ДИ = 0,41–1,99 χ^2 = 0,06 р = 0,800	ОШ = 0,85 ДИ = 0,27–2,64 χ^2 = 0,08 р = 0,778	ОШ = 0,89 ДИ = 0,43–1,85 χ^2 = 0,10 р = 0,753	
	Аллель Т – доминантный				
		[C]<->[T]	[CC]<->[TC]	[CC]<->[TT]	[TT+TC]<->[+CC]
		ОШ = 1,10 ДИ = 0,64–1,91 χ^2 = 0,12 р = 0,732	ОШ = 1,06 ДИ = 0,34–3,37 χ^2 = 0,01 р = 0,918	ОШ = 1,18 ДИ = 0,38–3,65 χ^2 = 0,08 р = 0,778	ОШ = 1,12 ДИ = 0,38–3,28 χ^2 = 0,23 р = 0,633

Продолжение таблицы 3.8

1	2			
IL-1 β (T-511C) Аллель T – высокопродуктивный	Аллель T – рецессивный			
	[T]< \rightarrow [C]	[TT]< \rightarrow [TC]	[TT+]< \rightarrow [CC]	[TT]< \rightarrow [TC+CC]
	ОШ =1,48 ДИ=0,84–2,63 χ^2 =1,83 p=0,176	ОШ =1,30 ДИ=0,38–4,46 χ^2 =0,18 p=0,672	ОШ =2,02 ДИ=0,60–6,83 χ^2 =1,31 p=0,253	ОШ =1,62 ДИ=0,51–5,12 χ^2 =0,68 p=0,410
IL-1 β (G-1473C)	Аллель T – доминантный			
	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]
	ОШ =0,68 ДИ=0,38–1,20 χ^2 =1,83 p=0,176	ОШ =0,68 ДИ=0,38–1,20 χ^2 =1,83 p=0,176	ОШ =0,68 ДИ=0,38–1,20 χ^2 =1,83 p=0,176	ОШ =0,68 ДИ=0,38–1,20 χ^2 =1,83 p=0,176
IL-1 β (G-3953T) Аллель T – высокопродуктивный	Аллель G – рецессивный			
	[G]< \rightarrow [C]	[G]< \rightarrow [C]	[G]< \rightarrow [C]	[G]< \rightarrow [C]
	ОШ =1,18 ДИ=0,70–1,98 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =1,18 ДИ=0,70–1,98 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =1,18 ДИ=0,70–1,98 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =1,18 ДИ=0,70–1,98 χ^2 =0,37 p=0,544
	Аллель G – доминантный			
	[C]< \rightarrow [G]	[C]< \rightarrow [G]	[C]< \rightarrow [G]	[C]< \rightarrow [G]
	ОШ =0,85 ДИ=0,51–1,43 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =0,85 ДИ=0,51–1,43 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =0,85 ДИ=0,51–1,43 χ^2 =0,37 p=0,544	ОШ =0,85 ДИ=0,51–1,43 χ^2 =0,37 p=0,544
	Аллель C – рецессивный			
	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]	[C]< \rightarrow [T]
	ОШ =2,06 ДИ=1,15–3,69 χ^2 =6,0 p=0,014	ОШ =2,06 ДИ=1,15–3,69 χ^2 =6,0 p=0,014	ОШ =2,06 ДИ=1,15–3,69 χ^2 =6,0 p=0,014	ОШ =2,06 ДИ=1,15–3,69 χ^2 =6,0 p=0,014
	Аллель C – доминантный			
	[T]< \rightarrow [C]	[T]< \rightarrow [C]	[T]< \rightarrow [C]	[T]< \rightarrow [C]
	ОШ =0,49 ДИ=0,27–0,87 χ^2 =6,01 p=0,014	ОШ =0,49 ДИ=0,27–0,87 χ^2 =6,01 p=0,014	ОШ =0,49 ДИ=0,27–0,87 χ^2 =6,01 p=0,014	ОШ =0,49 ДИ=0,27–0,87 χ^2 =6,01 p=0,014

Продолжение таблицы 3.8

1	2			
L-6 (C-174G)	Аллель С – рецессивный			
	C] <-> [G]	C] <-> [G]	C] <-> [G]	C] <-> [G]
	OШ =0,92 ДИ=0,53–1,58 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =0,92 ДИ=0,53– 1,58 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =0,92 ДИ=0,53–1,58 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =0,92 ДИ=0,53–1,58 χ^2 =0,09 p=0,758
	Аллель С – доминантный			
	[G]<->[C]	[G]<->[C]	[G]<->[C]	[G]<->[C]
	OШ =1,09 ДИ=0,63–1,88 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =1,09 ДИ=0,63–1,88 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =1,09 ДИ=0,63–1,88 χ^2 =0,09 p=0,758	OШ =1,09 ДИ=0,63–1,88 χ^2 =0,09 p=0,758

При условии доминирования аллеля Т вульвовагинит развивается чаще у гомозигот СС по сравнению с гетерозиготами СТ (ОШ =2,31; 95% ДИ: 1,02–5,26), а также при генотипе СС по сравнению с объединённой группой генотипов СТ + ТТ (ОШ =2,43; 95% ДИ: 1,13–5,23). Выявленные ассоциации подтверждаются и в модели доминирования аллеля С: имеет место статистически значимая обратная связь между носительством аллеля Т и развитием вульвовагинита (ОШ =0,49; 95% ДИ: 0,27–0,87). Гипотезы наличия ассоциаций вульвовагинита с другими исследованными полиморфизмами генов провоспалительных цитокинов не получили статистически значимых подтверждений, однако имела место тенденция к возникновению заболевания у девочек-носителей низкопродуктивных аллелей С-511 и С-1473 гена IL-1 β : при доминировании низкопродуктивных аллелей ОШ составили 1,48 (95%, ДИ: 0,084–2,63) и 1,18 (95%, ДИ: 0,7–1,98) соответственно; в модели доминирования высокопродуктивных аллелей – 0,68 (95% ДИ: 0,38–1,2) и 0,85 (95% ДИ: 0,51–1,43) соответственно. Среди полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF β 1 (табл. 4.9) фактором риска развития вульвовагинита было носительство высокопродуктивных аллелей С неравновесно сцепленных локусов 819 и 592 гена IL-10. Так, в модели доминирования низкопродуктивного аллеля Т в локусе 819 с заболеванием статистически значимо ассоциировано наличие гомозиготы СС по сравнению с объединенной группой генотипов [TT+TC] – ОШ =2,42; 95% ДИ: 1,11–5,27. При доминировании аллеля С в локусе 592 с заболеванием статистически значимо ассоциировано наличие гомозиготы СС по сравнению с объединенной группой генотипов [TT+TC] – ОШ =2,42; 95% ДИ: 1,11–5,27.

нировании высокопродуктивного аллеля С благоприятным фактором (отсутствие вульвовагинита) было носительство низкопродуктивного аллеля Т – ОШ =0,46; 95% ДИ: 0,26–0,83. При анализе полиморфизма С-592А в модели доминирования низкопродуктивного аллеля А фактором риска также было носительство аллеля С (ОШ =3,97; 95% ДИ: 2,15–7,34), гомозиготность СС повышает риск заболевания по сравнению с гомозиготностью AA (ОШ =10,88; 95% ДИ: 3,20–37,00), а также по сравнению с объединенной группой [CA+AA] – ОШ =4,76; 95%ДИ: 1,65–13,71. В модели доминирования высокопродуктивного аллеля С в локусе IL-10-592 с развитием бактериального вульвовагинита ассоциировано наличие аллеля С в любых сочетаниях: аллель А против аллеля С – ОШ =0,25; 95% ДИ: 0,14–0,47; гомозигота AA против гетерозиготы CA – ОШ =0,24; 95% ДИ: 0,09–0,68; гомозигота AA против гомозиготы СС – ОШ =0,09; 95% ДИ: 0,03–0,31; гомозигота AA против объединенной суммы [CC+CA] – ОШ =0,16; 95% ДИ: 0,06–0,42.

Статистически значимых ассоциаций в локусе IL-10 (G-1082A), скрепленного с локусами 819 и 592, с развитием вульвовагинитов у девочек не было выявлено, однако наблюдалась тенденция к неблагоприятному прогнозу при носительстве высокопродуктивного аллеля G-1082: ОШ носительства аллеля G было больше единицы, ОШ носительства аллеля А было меньше единицы ($p >0,5$). Аналогичная ситуация наблюдалась при оценке ассоциаций полиморфизмов TGF β (G-915C, Arg-25Pro): ОШ при носительстве высокопродуктивного аллеля в различных сочетаниях изменялось от 2,35 до 3,86 ($p >0,5$).

Таблица 3.9

Анализ ассоциаций полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов с бактериальными вагинитами у девочек

Полиморфизм	Тест на ассоциации			
	2			
IL-10 (C-819T). Аллель С – высокопродуктивный	Аллель С – рецессивный			
	[C]<->[T]	[CC]<->[CT]	[CC+]<->[TT]	[CC]<->[CT+TT]
ОШ =1,67 ДИ=0,53-1,57 $\chi^2=6,82$ p=0,009	ОШ =2,10 ДИ=0,92-4,78 $\chi^2=3,16$ p=0,075	ОШ =2,09 ДИ=0,92-4,78 $\chi^2=3,16$ p=0,075	ОШ =2,42 ДИ=1,11-5,27 $\chi^2=5,04$ p=0,025	

Продолжение таблицы 3.9

		2			
		Аллель С – доминантный			
		[T]<->[C]	[TT]<-> [CT]	[TT+]<-> [CC]	[CC+CT]<->[TT]
IL-10 (C-819T). Аллель С – высокопродуктив-		OШ =0,46 ДИ=0,26-0,83 χ^2 =6,82 p=0,009	OШ =0,44 ДИ=0,11-1,75 χ^2 =1,38 p=0,239	OШ =0,21 ДИ=0,05-1,83 χ^2 =5,64 p=0,018	OШ =0,29 ДИ=0,08-1,08 χ^2 =3,72 p=0,053
IL-10 (G-1082A) Аллель G – высокопродуктивный		Аллель G – рецессивный			
		[G]<->[A]	[GG]<-> [GA]	[GG+]<->[AA]	[GG]<->[GA+AA]
		OШ =1,36 ДИ=0,72-2,55 χ^2 =0,91 p=0,34	OШ =0,95 ДИ=0,34-2,71 χ^2 =0,01 p=0,929	OШ =1,80 ДИ=0,57-5,69 χ^2 =1,01 p=0,316	OШ =1,20 ДИ=0,47-3,06 χ^2 =0,15 p=0,703
L10 (C-592A) аллель С – высокопродуктивный		Аллель G – доминантный			
		[A]<->[G]	[AA]<->[GA]	[AA]<->[GG]	[GG+GA]<-> [AA]
		OШ =0,74 ДИ=0,39-1,38 χ^2 =0,91 p=0,340	OШ =0,53 ДИ=0,17-1,63 χ^2 =1,24 p=0,27	OШ =0,56 ДИ=0,18-1,76 χ^2 =1,01 p=0,316	OШ =0,54 ДИ=0,20-1,49 χ^2 =1,43 p=0,232
TGF β (Arg25Pro)		Аллель А – рецессивный			
		[C]<-> [A]	[CC]<-> [CA]	[CC+]<->[AA]	[CC]<->[CA+AA]
		OШ =3,97 ДИ=2,15-7,34 χ^2 =20,4 p=6,334-e06	OШ =2,65 ДИ=0,83-8,43 χ^2 =2,83 p=0,092	OШ =10,88 ДИ=3,20-37,00 χ^2 =16,92 p=0,0004	OШ =4,76 ДИ=1,65-13,71 χ^2 =99,3 p=0,002
TGF β (Arg25Pro)		Аллель А – доминантный			
		[A]<->[C]	[AA]<->[CA]	[AA]<->[CC]	[CC+CA]<-> [AA]
		OШ =0,25 ДИ=0,14-0,47 χ^2 =20,38 p=6,334-	OШ =0,24 ДИ=0,09-0,68 χ^2 =7,56 p=0,006	OШ =0,09 ДИ=0,03-0,31 χ^2 =16,92 p=0,0004	OШ =0,16 ДИ=0,06-0,42 χ^2 =15,53 p=0,00008
		Аллель 1 – рецессивный			
		[Arg]<-> [Pro]	[ArgArg]<-> [ArgPro]	[ArgArg+]<-> [ProPro]	[ArgArg]<-> [ArgPro+ProPro]
		OШ =2,35 ДИ=0,74-7,40 χ^2 =2,20 p=0,193	OШ =3,86 ДИ=0,77-19,42 χ^2 =2,90 p=0,089	OШ =2,25 ДИ=0,75-15,15 χ^2 =2,68 p=0,101	OШ =3,38 ДИ=1,13-5,23 χ^2 =5,35 p=0,21

Продолжение таблицы 3.9

1	2			
TGF β (Arg25Pro)	Аллель 2 – доминантный			
	[Pro]<-> [Arg]	[ProPro]<-> [ArgPro]	[ProPro]<-> [ArgArg]	[ArgArg+ ArgPro]<-> [ProPro]
	OШ =0,43 ДИ=0,14-1,34 χ^2 =2,20 p=0,193	OШ =1,71 ДИ=0,13-22,51 χ^2 =0,17 p=0,680	OШ =0,44 ДИ=0,04-5,39 χ^2 =0,42 p=0,515	OШ =0,71 ДИ=0,07-7,71 χ^2 =0,08 p=0,774

Таким образом, расчет отношения шансов позволил подтвердить статистически значимую ассоциацию полиморфизмов генов провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-10 в развитии бактериального вульвовагинита у девочек. Фактором риска развития заболевания независимо от того, какой аллель доминирует, является наличие низкопродуктивного аллеля С в локусе 3953 IL-1 β и высокопродуктивных аллелей С-592 и С-819 гена IL-10. При этом у гомозигот по указанным аллелям заболевание развивается чаще по сравнению с гетерозиготами.

Далее были изучены ассоциации полиморфизмов генов иммунной системы с видовым составом микрофлоры влагалища у девочек с развившимся вульвовагинитом

У носительниц различных аллелей генов иммунного ответа нами было охарактеризовано абсолютное и относительное содержание микроорганизмов и микробных ассоциаций во влагалище.

Все девочки были сгруппированы с учетом стадии полового развития и наличием аллелей генов: IL-1 β C-3953T, IL-10 C-592A и C-819T. Данные полиморфизмы имели высокую статистическую значимость при воспалительных заболеваниях вульвы и влагалища.

Количество *Enterobacterium spp.* во влагалище девочек с I стадией полового развития достоверно выше ($lg3,97 \pm 0,19$ ГЭ/обр., p =0,027) у гомозигот по аллелю С гена IL-1 β локуса 3953 (табл. 3.10).

У девочек, на II-III стадии полового развития, гомозиготных по аллелю СС, была самая редкая (38,5%) встречаемость *Lactobacillus spp.* относительно групп гетерозигот СТ и гомозигот ТТ, и определялась *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* в количестве $lg3,60 \pm 1,30$ ГЭ/обр.

У девочек, гомозиготных по ТТ, абсолютное ($lg3,05 \pm 0,05$ ГЭ/обр., p =0,036) и относительное количество ($lg0,08 \pm 0,07$ ГЭ/обр., p =0,43) *Eubacterium spp.* было меньше, чем при носительстве других аллелей гена IL-1 β локуса 3953. (табл. 3.11).

Низкое количество *Staphylococcus spp.* ($Ig3,53\pm0,31$ ГЭ/обр., $p=0,043$) и факультативных анаэробов ($Ig3,50\pm0,26$ ГЭ/обр., $p=0,012$) диагностировалось у девочек IV и V стадии полового развития по Таннеру, гомозиготных по аллелю T (табл. 4.12). При этой стадии полового развития частота встречаемости *Streptococcus spp.* (7,7%) и *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (30,8%) во влагалище была меньше у гомозигот по аллелю T.

Анализ структуры микробного спектра влагалища при различных полиморфизмах генов IL-10 (C-819T) у девочек с I стадией полового развития (табл. 4.13) характеризуется минимальным содержанием аэробов и факультативных анаэробов ($Ig3,68\pm0,33$ ГЭ/обр., $p=0,025$), большой долей содержания облигатных анаэробов (99,94±0,04%), отсутствием *Streptococcus spp.* у гомозигот по аллелю T (генотип TT). Высокое относительное содержание *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (7,43±1,70%) отмечено у девочек-носительниц аллеля CC.

Минимальное количество *Staphylococcus spp.* ($Ig3,30\pm0,23$ ГЭ/обр, $p=0,033$) наблюдалось у гетерозигот по гену IL-10 C-819T. Те же данные получены при определении относительного содержания микроорганизмов.

Для девочек на II и III стадии полового развития (табл. 3.14) было характерно наличие в 100% образцов *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* у гомозигот по аллелю T гена IL-10 (C-819T).

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-1 β (C-3953T)
(I стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание, %ОБМ						
	Генотип			p ₁₋₂			p ₁₋₃			Генотип			p ₁₋₂			
	CC		CT		TT				CC		TC		TT			
	n	Встречаемость, %	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273 0,969 0,506
ОБМ	47	100	6,01±0,21	17	100	5,79±0,27	9	100	6,11±0,46	0,365	0,832 0,466					
<i>Lactobacillus spp.</i>	6	12,8	4,03±0,71	4	23,5	4,50±0,91	1	11,1	8,20±0,33	0,268	0,985 0,557	2,62±2,09	8,6±6,02	11,10±11,10	0,273	0,969 0,506
<i>Enterobacterium spp.</i>	20	42,6	3,97±0,19	2	11,8	3,65±0,05	5	55,6	3,60±0,25	0,027	0,659 0,027	5,85±2,87	1,12±1,08	0,09±0,04	0,033 0,709 0,049	
<i>Streptococcus spp.</i>	20	42,6	3,95±0,18	9	52,9	3,43±0,13	7	77,8	3,87±0,38	0,835	0,124 0,149	1,53±0,8	1,94±1,37	3,40±2,45	0,380 0,092 0,360	
<i>Staphylococcus spp.</i>	14	29,8	3,94±0,19	5	29,4	3,46±0,25	3	33,3	3,53±0,74	0,763	0,978 0,921	0,73±0,57	0,44±0,29	0,18±0,15	0,970 0,956 0,974	
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	42	89,4	5,52±0,18	14	82,4	5,31±0,33	7	77,8	5,39±0,51	0,385	0,576 0,978	31,97±3,34	31,57±5,97	28,55±8,34	0,926 0,716 0,725	
<i>Eubacterium spp.</i>	43	91,5	5,46±0,16	15	88,2	5,14±0,29	8	88,9	5,48±0,19	0,442	0,973 0,627	28,47±2,79	22,97±3,82	24,19±7,76	0,525 0,419 0,978	
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	23	48,9	4,67±0,27	10	58,8	3,99±0,26	7	77,8	4,93±0,31	0,834	0,076 0,051	2,97±1,23	1,04±0,4	6,72±3,86	0,762 0,099 0,130	
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	39	83,0	4,95±0,16	14	82,4	4,71±0,26	7	77,8	4,63±0,44	0,720	0,474 0,766	6,79±1,91	7,49±2,26	4,04±1,44	0,907 0,294 0,344	
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	26	55,3	4,05±0,16	9	52,9	4,04±0,22	7	77,8	3,94±0,24	1	0,271 0,470	1,02±0,51	0,83±0,43	1,15±0,97	0,871 0,438 0,598	
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	42	89,4	4,52±0,15	16	94,1	4,32±0,2	9	100	4,16±0,22	0,861	0,615 0,787	4,75±1,1	7,83±2,22	12,76±10,92	0,457 0,75 0,571	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	41	87,2	5,13±0,16	14	82,4	5,21±0,24	8	88,9	4,93±0,31	0,988	0,737 0,829	10,38±1,45	15,53±2,94	7,82±2,19	0,076 0,487 0,105	

Продолжение таблицы 3.10

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание, %ОБМ								
	Генотип						Генотип											
	CC		CT		TT		CC		TC		TT							
	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	p1-2	p1-3	p2-3			
<i>Atopobium vaginae</i>	22	46,8	1,69±0,18	12	70,6	1,67±0,21	5	55,6	1,96±0,58	0,131	0,572	0,563	2,18±2,17	0,37±0,35	0±0	0,076	0,788	0,259
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	3	6,4	2,17±0,67	2	11,8	1,95±0,45	0	0	-	0,482	0,440	0,294	0,12±0,12	0,01±0,01	0±0	0,498	0,435	0,294
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	3	6,4	4,03±1,43	1	5,9	1,60±	0	0	-	0,928	0,440	0,467	0,56±0,45	0,01±0,01	0±0	0,912	0,435	0,467
<i>Candida spp.</i>	5	10,6	3,36±0,22	5	29,4	3,30±0,14	0	0	-	0,073	0,310	0,078	0,06±0,04	0,25±0,22	0±0	0,084	0,305	0,078
Аэробы, факультативные анаэробы	34	72,3	4,40±0,16	12	70,6	3,99±0,32	8	88,9	4,84±0,56	0,194	0,212	0,069	10,73±3,51	12,11±7,05	14,76±10,9	1	0,272	0,386
Облигатные анаэробы	45	95,7	5,90±0,19	17	100	5,60±0,29	9	100	5,73±0,37	0,538	0,885	0,893	88,53±3,59	87,63±7,04	85,24±10,9	0,920	0,426	0,500
Факультативные анаэробы	31	66,0	4,32±0,14	11	64,7	3,60±0,15	8	88,9	4,17±0,34	0,117	0,378	0,077	8,12±2,99	3,51±2,7	3,67±2,43	0,636	0,414	0,289

Таблица 3.11

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-1 β (C-3953T)
(II и III стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ						
	Генотип									Генотип						
	CC		CT		TT						CC		TC		TT	
	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	M±m	M±m	M±m		
ОБМ	13	100	6,68±0,41	7	100	7,26±0,26	3	100	6,20±0,35	0,721	0,252	0,052				
<i>Lactobacillus</i> spp.	5	38,5	6,88±0,93	6	85,7	5,62±0,94	2	66,7	6,30±0,70	0,212	0,711	0,648	31,47±13,16	42,84±20,11	61,94±31,24	0,146 0,505 0,819
<i>Enterobacterium</i> spp.	5	38,5	3,48±0,16	3	42,9	3,77±0,62	0	0,0	-	0,858	0,219	0,207	5,25±5,21	0,08±0,07	0,00±0,00	0,754 0,220 0,207
<i>Streptococcus</i> spp.	5	38,5	3,76±0,37	2	28,6	4,10±0,30	2	66,7	4,20±0,60	0,889	0,266	0,304	1,95±1,89	0,05±0,03	27,87±27,44	0,745 0,159 0,123
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	15,4	3,25±0,05	1	14,3	3,30±0,33	1	33,3	3,20±0,23	1,000	0,553	0,626	0,98±0,98	0,01±0,01	0,11±0,11	0,949 0,490 0,416
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	8	61,5	5,66±0,59	5	71,4	5,94±0,53	1	33,3	3,00±0,28	0,715	0,182	0,126	21,67±7,09	31,92±12,29	0,07±0,07	0,442 0,233 0,196
<i>Eubacterium</i> spp.	12	92,3	5,06±0,40	6	85,7	5,07±0,48	2	66,7	3,05±0,05	0,968	0,036	0,067	10,89±2,79	7,82±3,16	0,08±0,07	0,341 0,043 0,253
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	5	38,5	4,64±0,78	2	28,6	5,10±0,80	0	0,0	-	0,816	0,220	0,329	5,67±3,60	1,87±1,65	0,00±0,00	0,676 0,220 0,329
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	5	38,5	5,52±0,54	4	57,1	5,28±0,69	1	33,3	4,00±0,25	0,515	0,642	0,395	2,61±1,09	6,99±4,59	4,37±4,37	0,410 0,817 0,715
<i>Lachnospacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	8	61,5	3,93±0,40	4	57,1	4,05±0,34	2	66,7	3,70±0,20	0,870	0,836	0,906	0,67±0,50	0,73±0,61	1,95±1,20	0,935 0,334 0,481
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	10	76,9	3,90±0,32	7	100	4,19±0,41	1	33,3	3,30±0,25	0,203	0,193	0,051	1,19±0,81	2,38±1,55	0,01±0,01	0,361 0,152 0,086
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	46,2	5,17±0,52	3	42,9	5,67±0,07	0	0,0	-	0,965	0,164	0,205	3,78±1,44	5,21±3,79	0,00±0,00	0,828 0,164 0,207

Продолжение таблицы 3.11

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание, %ОБМ								
	Генотип									Генотип								
	CC		CT		TT						CC		TC		TT			
	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m						
<i>Atopobium vaginae</i>	5	38,5	3,48±1,39	3	42,9	3,03±1,19	0	0,0	-	0,823	0,220	0,207	12,94±8,93	0,12±0,11	0,00±0,00	0,823	0,220	0,207
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1,000	1,000	1,000	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	1,000	1,000	1,000
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	2	15,4	3,60±1,30	0	0,0	-	0	0,0	-	0,287	0,483	1,000	0,11±0,10	0,00±0,00	0,00±0,00	0,287	0,483	1,000
<i>Candida spp.</i>	4	30,8	3,50±0,44	1	14,3	3,10±0,48	1	33,3	4,70±0,33	0,434	0,806	0,416	0,84±0,83	0,00±0,00	3,60±3,60	0,322	0,683	0,416
Аэробы, факультативные анаэробы	12	92,3	5,17±0,58	7	100,0	5,59±0,78	3	100	5,80±0,64	0,692	0,381	0,909	39,64±12,68	42,98±20,06	89,92±5,18	0,552	0,201	0,569
Облигатные анаэробы	12	92,3	5,76±0,43	7	100	5,57±0,60	3	100	3,88±0,19	0,968	0,158	0,210	59,41±12,85	57,02±20,06	6,48±5,42	0,663	0,201	0,569
Факультативные анаэробы	8	61,5	3,82±0,21	3	42,9	4,06±0,58	2	66,7	4,27±0,53	0,589	0,580	0,543	8,18±5,37	0,14±0,10	27,98±27,38	0,339	0,407	0,181

Таблица 3.12

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-1 β (C-3953T)
(IV и V стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE										Относительное содержание,%ОБМ														
	Генотип					p ₁₋₂			p ₁₋₃			p ₂₋₃			Генотип			p ₁₋₂			p ₁₋₃				
	CC		CT		TT											CC		TC		TT					
	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506							
ОБМ	73	100	7,55±0,10	21	100	7,72±0,17	13	100	7,82±0,15	0,592	0,385	0,79													
<i>Lactobacillus spp.</i>	61	83,6	7,20±0,17	21	100	7,22±0,28	10	76,9	7,58±0,34	0,322	0,721	0,736	59,82±5,12	75,37±9,23	60,60±13,32	0,068	0,408	0,790							
<i>Enterobacterium spp.</i>	30	41,1	4,16±0,17	6	28,6	3,67±0,23	4	30,8	3,43±0,27	0,181	0,290	0,947	1,21±1,04	0,00±0,00	0,01±0,01	0,122	0,299	0,826							
<i>Streptococcus spp.</i>	33	45,2	4,38±0,24	4	19,0	4,15±0,47	1	7,7	4,40±0,15	0,039	0,017	0,373	3,17±1,60	0,01±0,01	0,00±0,00	0,026	0,015	0,373							
<i>Staphylococcus spp.</i>	42	57,5	4,07±0,15	9	42,9	4,06±0,34	4	30,8	3,53±0,31	0,294	0,043	0,351	0,32±0,22	0,22±0,18	0,01±0,01	0,112	0,043	0,406							
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	65	89,0	5,41±0,17	18	85,7	5,54±0,37	9	69,2	6,01±0,51	0,982	0,781	0,682	11,97±2,51	12,64±5,67	14,56±7,18	0,803	0,599	0,682							
<i>Eubacterium spp.</i>	69	94,5	5,33±0,14	19	90,5	5,04±0,32	10	76,9	5,37±0,37	0,251	0,356	0,972	7,26±1,74	2,64±1,12	2,43±1,04	0,074	0,150	0,607							
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	36	49,3	4,89±0,26	8	38,1	4,90±0,52	3	23,1	7,27±0,29	0,411	0,271	0,685	4,11±1,92	0,31±0,23	4,11±2,27	0,325	0,283	0,717							
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	57	78,1	4,97±0,19	15	71,4	4,59±0,45	7	53,8	4,60±0,68	0,214	0,066	0,328	4,48±1,41	2,43±1,45	1,80±1,44	0,148	0,064	0,458							
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	45	61,6	4,36±0,13	11	52,4	4,55±0,53	4	30,8	4,18±0,27	0,288	0,047	0,266	0,39±0,25	4,04±3,73	0,01±0,00	0,365	0,045	0,284							
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	64	87,7	4,41±0,12	17	81,0	4,10±0,16	12	92,3	4,05±0,20	0,213	0,511	0,695	1,88±0,68	0,08±0,03	0,07±0,05	0,158	0,237	0,873							
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	55	75,3	4,60±0,15	16	76,2	4,41±0,27	7	53,8	4,43±0,43	0,738	0,15	0,256	0,96±0,32	0,19±0,09	0,13±0,07	0,612	0,112	0,241							

Продолжение таблицы 3.12

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип			Генотип			Генотип			CC		TC		TT				
	CC		CT		TT		CC		TC		TT		CC		TC			
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃			
<i>Atopobium vaginæ</i>	51	69,9	3,51±0,31	15	71,4	3,36±0,58	8	61,5	4,91±0,95	0,945	0,700	0,815	3,10±1,42	1,96±1,52	16,20±8,00	0,967	0,821	0,815
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	7	9,6	4,73±0,38	2	9,5	2,05±0,75	0	0,0	,±,	0,894	0,247	0,259	0,47±0,45	0,00±0,00	0,00±0,00	0,908	0,247	0,259
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	36	49,3	4,31±0,21	9	42,9	4,84±0,41	5	38,5	4,68±0,22	0,977	0,621	0,512	0,86±0,71	0,09±0,06	0,05±0,04	0,773	0,562	0,620
<i>Candida spp.</i>	19	26,0	3,74±0,17	5	23,8	4,22±0,41	3	23,1	3,53±0,27	0,981	0,807	0,830	0,01±0,01	0,02±0,01	0,00±0,00	0,854	0,724	0,905
Аэробы, факультативные анаэробы	70	95,9	7,02±0,17	21	100	7,29±0,25	12	92,3	6,85±0,57	0,485	0,952	0,750	64,51±4,87	75,60±9,16	60,63±13,32	0,140	0,656	0,763
Облигатные анаэробы	73	100,0	6,00±0,16	20	95,2	5,76±0,36	12	92,3	5,87±0,53	0,311	0,559	0,958	34,15±4,78	24,29±9,18	39,32±13,33	0,135	0,511	0,943
Факультативные анаэробы	55	75,3	4,51±0,16	11	52,4	4,29±0,29	7	53,8	3,50±0,26	0,062	0,012	0,410	4,70±1,93	0,23±0,18	0,02±0,02	0,017	0,011	0,640

У девочек на IV и V стадии полового развития статистически достоверных отличий количественного содержания микроорганизмов в зависимости от полиморфизмов гена IL-10 (C-819T) не выявлено (табл. 3.15).

Биоценоз влагалища у девочек с разными полиморфизмами гена IL-10 (C-592A) на I стадии полового развития (табл. 3.16) имел следующие характеристики: ОБМ достоверно была выше ($lg6,29 \pm 0,26$ ГЭ/обр., $p = 0,019$) у девочек, гомозиготных по аллелю С. У гетерозигот *Lactobacillus spp.* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* во влагалище не встречались. У девочек, гомозиготных по аллелю А, выявлено низкое содержание *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* ($lg4,59 \pm 0,27$ ГЭ/обр., $p = 0,010$), факультативных анаэробов, как в абсолютных ($lg3,63 \pm 0,31$ ГЭ/обр., $p = 0,017$) так и в относительных единицах ($4,73 \pm 4,62\%$, $p = 0,048$). Высокое количество облигатных анаэробов ($lg 6,19 \pm 0,23$ ГЭ/обр., $p = 0,016$) отмечено в группе с генотипом СС.

У девочек на II и III стадии полового развития относительное содержание *Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.* ($10,09 \pm 3,03$, $p = 0,05$) было максимальным у гетерозигот АС (табл. 3.17).

У девочек на IV–V стадии полового развития (табл. 3.18), гомозиготных по аллелю А (генотип AA), ОБМ ($lg7,80 \pm 0,20$ ГЭ/обр., $p = 0,05$) и содержание *Staphylococcus spp.* ($lg4,26 \pm 0,26$ ГЭ/обр., $p = 0,05$) было выше, чем при других сочетаниях аллелей. Высокое количественное содержание *Atopobium vaginæ* ($lg4,30 \pm 0,45$ ГЭ/обр.) во влагалище отмечено у девочек, гомозиготных по аллелю С (генотип СС) гена IL-10 (C-592A).

Таблица 3.13

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-819T)
(I стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE												Относительное содержание, %OBM								
	Генотип						Генотип						CC		TC		TT				
	CC		CT		TT		p1-2			p1-3			p2-3			CC		TC		TT	
	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	М±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506					
OBM	36	100	6,06±0,18	25	100	6,16±0,22	7	100	5,39±1,03	0,623	0,792	0,648									
<i>Lactobacillus spp.</i>	7	19,4	4,57±0,73	3	12,0	5,10±1,56	1	14,3	3,10±0,24	0,481	0,698	0,968	6,58±3,79	5,38±4,29	0,05±0,05	0,508	0,734	0,935			
<i>Enterobacterium spp.</i>	15	41,7	3,90±0,22	8	32,0	3,71±0,26	1	14,3	3,20±0,36	0,390	0,149	0,328	2,07±0,94	1,21±0,85	0,00±0,00	0,535	0,111	0,239			
<i>Streptococcus spp.</i>	14	38,9	3,85±0,25	18	72,0	3,82±0,17	0	0,0	-	0,033	0,053	0,003	1,69±1,01	2,68±1,32	0,00±0,00	0,018	0,053	0,002			
<i>Staphylococcus spp.</i>	16	44,4	3,77±0,19	5	20,0	3,30±0,23	2	28,6	3,95±0,25	0,033	0,595	0,488	1,05±0,72	0,25±0,20	0,01±0,01	0,049	0,212	0,723			
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	33	91,7	5,38±0,19	21	84,0	5,57±0,26	6	85,7	5,77±0,62	0,752	0,742	0,784	31,42±3,73	32,42±5,17	47,43±9,07	0,862	0,073	0,149			
<i>Eubacterium spp.</i>	34	94,4	5,29±0,16	23	92,0	5,54±0,18	6	85,7	5,43±0,56	0,382	0,921	0,715	26,75±3,20	29,84±4,00	22,62±5,01	0,488	0,792	0,382			
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	15	41,7	4,93±0,32	18	72,0	4,38±0,24	4	57,1	4,40±0,68	0,114	0,664	0,445	4,22±1,79	1,74±0,60	0,45±0,26	0,103	0,899	0,197			
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	32	88,9	4,72±0,17	20	80,0	4,90±0,22	6	85,7	5,40±0,60	0,971	0,391	0,303	6,41±1,15	4,89±0,75	17,50±12,09	0,868	0,469	0,320			
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	20	55,6	3,96±0,18	15	60,0	4,05±0,20	5	71,4	3,88±0,31	0,588	0,494	0,869	1,00±0,37	1,25±0,93	0,62±0,46	0,913	0,838	0,885			
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	34	94,4	4,58±0,15	23	92,0	4,23±0,15	6	85,7	4,83±0,53	0,167	0,974	0,522	7,43±1,70	4,23±1,39	4,28±2,11	0,061	0,340	0,688			
<i>Pepostreptococcus spp.</i>	33	91,7	4,93±0,17	22	88,0	5,18±0,18	6	85,7	5,35±0,42	0,587	0,598	0,698	10,98±1,77	11,07±1,57	7,02±1,77	0,618	0,439	0,219			

Продолжение таблицы 3.13

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	CC			CT			TT			CC			TC					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
<i>Atopobium vaginae</i>	14	38,9	1,69±0,25	16	64,0	1,55±0,23	5	71,4	1,62±0,25	0,129	0,103	0,545	0,01±0,00	4,18±4,17	0,01±0,01	0,081	0,247	0,885
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	4	11,1	2,00±0,50	1	4,0	2,40±	0	0,0	-	0,339	0,361	0,597	0,15±0,15	0,00±0,00	0,00±0,00	0,361	0,361	0,589
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1	2,8	6,30±0,45	2	8,0	3,00±1,40	1	14,3	1,40±0,30	0,379	0,207	0,685	0,16±0,16	0,84±0,83	0,01±0,01	0,338	0,207	0,713
<i>Candida spp.</i>	6	16,7	3,48±0,18	3	12,0	3,13±0,09	0	0,0	-	0,537	0,252	0,344	0,08±0,05	0,00±0,00	0,00±0,00	0,576	0,252	0,334
Аэробы, факультативные анаэробы	30	83,3	4,36±0,21	18	72,0	4,35±0,27	3	42,9	3,68±0,33	0,439	0,025	0,103	11,40±3,88	9,53±5,07	0,06±0,05	0,256	0,004	0,027
Облигатные анаэробы	36	100	5,79±0,18	24	96,0	5,85±0,28	7	100	6,15±0,52	0,747	0,430	0,425	88,21±4,00	89,62±5,08	99,94±0,04	0,411	0,004	0,014
Факультативные анаэробы	27	75,0	4,09±0,18	18	72,0	4,03±0,17	2	28,6	3,97±0,27	0,790	0,050	0,075	4,81±1,59	4,15±2,11	0,01±0,01	0,704	0,009	0,010

Таблица 3.14

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-819T) (II и III стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE										Относительное содержание, %ОБМ							
	Генотип										p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	Генотип				
	CC			CT			TT				CC			TC		TT		
	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
ОБМ	11	100	6,83±0,39	6	100	6,83±0,51	2	100	7,70±0,00	0,920	0,074	0,502						
<i>Lactobacillus spp.</i>	8	72,7	6,19±0,71	3	50,0	7,93±0,19	1	50,0	7,70±0,02	0,877	0,920	0,721	53,14±15,38	49,98±22,35	49,72±49,72	0,959	0,617	0,594
<i>Enterobacterium spp.</i>	3	27,3	3,97±0,55	2	33,3	3,85±0,65	1	50,0	3,00±1,2	0,803	0,809	1,000	6,21±6,16	0,07±0,06	0,00±0,00	0,901	0,809	1
<i>Streptococcus spp.</i>	2	18,2	4,00±0,40	4	66,7	4,18±0,48	1	50,0	3,20±1,3	0,060	0,505	0,306	0,09±0,08	17,99±13,55	0,00±0,00	0,0460	0,505	0,495
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	9,1	3,20±0,2	0	0,0	-	1	50,0	3,20±1,4	0,460	0,156	0,083	0,03±0,03	0,00±0,00	0,00±0,00	0,460	0,209	0,083
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	6	54,5	5,48±0,66	3	50,0	4,63±0,72	2	100	5,20±2,00	0,559	0,222	0,229	14,45±6,88	14,57±9,30	26,39±26,38	0,791	0,417	0,172
<i>Eubacterium spp.</i>	9	81,8	4,67±0,49	4	66,7	4,38±0,42	2	100	6,05±0,75	0,478	0,166	0,043	5,80±2,14	8,35±5,47	10,70±10,31	0,686	0,323	0,314
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	2	18,2	5,10±0,80	1	16,7	3,50±0,30	1	50,0	3,00±0,30	0,821	0,505	0,513	1,19±1,06	0,13±0,13	0,00±0,00	0,821	0,505	0,513
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	3	27,3	5,83±0,58	3	50,0	4,17±0,17	1	50,0	6,40±0,45	0,724	0,470	0,592	4,43±3,03	3,41±2,10	4,18±4,18	0,480	0,630	0,859
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	5	45,5	3,80±0,29	5	83,3	3,42±0,11	1	50,0	6,30±0,30	0,403	0,518	0,864	0,56±0,41	0,94±0,66	3,32±3,32	0,298	0,520	0,867
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	8	72,7	4,03±0,39	4	66,7	3,38±0,21	2	100	4,40±0,90	0,444	0,232	0,092	2,49±1,31	0,34±0,25	0,34±0,33	0,360	1	0,314
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	27,3	5,67±0,07	2	33,3	4,80±0,00	1	50,0	6,50±0,15	0,901	0,334	0,441	3,32±2,47	4,19±2,74	5,26±5,26	0,708	0,47	0,703

Продолжение таблицы 3.14

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	CC		CT		TT					CC		TC		TT				
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
<i>Atopobium vaginae</i>	4	36,4	4,10±1,36	2	33,3	1,05±0,05	1	50,0	1,20±0,18	0,557	0,910	0,445	6,34±6,26	0,00±0,00	0,00±0,00	0,638	0,91	0,703
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1,000	1,000	1,000	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	1	1	1
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	0	0,0	-	0	0,0	-	1	50,0	4,90±0,23	1,000	0,019	0,083	0,00±0,00	0,00±0,00	0,08±0,08	1	0,019	0,083
<i>Candida spp.</i>	3	27,3	4,17±0,58	3	50,0	3,43±0,38	0	0,0	-	0,517	0,423	0,252	1,96±1,31	0,03±0,03	0,00±0,00	0,638	0,423	0,252
Аэробы, факультативные анаэробы	10	90,9	5,86±0,60	6	100	6,24±0,79	2	100	5,66±2,04	0,365	0,693	0,615	59,47±14,45	68,05±17,94	49,73±49,71	0,366	0,554	0,317
Облигатные анаэробы	10	90,9	5,22±0,53	6	100	4,45±0,39	2	100	6,39±1,08	0,841	0,236	0,182	38,57±14,76	31,92±17,93	50,20±49,79	0,366	0,693	0,317
Факультативные анаэробы	4	36,4	3,94±0,42	4	66,7	4,53±0,34	1	50,0	3,62±0,25	0,157	0,910	0,495	6,33±6,15	18,06±13,53	0,01±0,01	0,192	0,910	0,306

Таблица 3.15

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-819T)
(IV и V стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE										Относительное содержание,%ОБМ											
	Генотип					p1-2			p1-3		p2-3			Генотип			p1-2		p1-3		p2-3	
	CC		CT		TT								CC		TC		TT					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506							
ОБМ	61	100	7,61±0,10	36	100	7,56±0,18	6	100	7,20±0,51	0,82	0,51	0,483										
<i>Lactobacillus spp.</i>	55	90,2	7,12±0,18	28	77,8	7,53±0,23	4	66,7	7,55±0,48	0,825	0,531	0,538	62,75±5,57	62,43±7,59	64,39±20,38	0,411	0,345	0,447				
<i>Enterobacterium spp.</i>	18	29,5	4,09±0,27	18	50,0	3,93±0,12	2	33,3	3,70±0,7	0,034	0,924	0,425	1,40±1,24	2,36±2,31	0,10±0,10	0,067	0,935	0,437				
<i>Streptococcus spp.</i>	21	34,4	4,19±0,25	15	41,7	4,54±0,39	1	16,7	5,20±0,15	0,416	0,528	0,333	1,64±1,03	3,56±2,78	0,62±0,62	0,423	0,511	0,376				
<i>Staphylococcus spp.</i>	31	50,8	3,93±0,15	19	52,8	4,06±0,24	1	16,7	4,20±0,15	0,757	0,169	0,174	0,13±0,07	0,45±0,43	0,00±0,00	0,943	0,112	0,116				
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	53	86,9	5,37±0,20	29	80,6	5,70±0,27	6	100	5,32±0,46	0,731	0,553	0,829	12,67±2,90	9,28±2,88	15,25±13,29	0,934	0,312	0,349				
<i>Eubacterium spp.</i>	57	93,4	5,29±0,17	31	86,1	5,32±0,23	6	100	4,68±0,44	0,657	0,468	0,602	6,23±1,59	6,03±2,44	0,64±0,21	0,428	0,742	0,943				
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	24	39,3	5,05±0,34	16	44,4	4,96±0,42	4	66,7	4,80±0,93	0,688	0,244	0,415	3,26±1,76	1,68±0,91	15,25±15,21	0,744	0,239	0,351				
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	45	73,8	4,61±0,22	26	72,2	5,33±0,31	4	66,7	4,50±0,76	0,3	0,714	0,413	2,54±0,91	5,34±2,32	0,28±0,14	0,312	0,912	0,663				
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	33	54,1	4,08±0,13	19	52,8	4,95±0,31	3	50,0	4,53±0,55	0,335	0,88	0,805	0,09±0,03	2,85±2,22	0,04±0,02	0,659	0,853	0,924				
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	55	90,2	4,23±0,12	30	83,3	4,38±0,17	4	66,7	4,18±0,42	0,958	0,344	0,386	1,40±0,73	1,47±0,66	2,73±2,71	1,000	0,644	0,589				
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	48	78,7	4,34±0,17	22	61,1	4,78±0,20	4	66,7	5,05±0,64	0,809	0,774	0,617	0,58±0,20	0,96±0,57	0,60±0,46	0,151	0,912	0,460				

Продолжение таблицы 3.15

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	CC			CT			TT			CC			TC					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
<i>Atopobium vaginae</i>	45	73,8	3,45±0,35	21	58,3	4,07±0,56	3	50,0	3,93±0,6	0,356	0,571	0,779	5,86±2,31	3,29±1,71	0,05±0,05	0,258	0,505	0,779
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	5	8,2	4,44±0,53	3	8,3	4,07±0,97	1	16,7	1,30±0,15	0,988	0,564	0,597	0,54±0,54	0,03±0,03	0,00±0,00	1,000	0,564	0,597
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	27	44,3	4,33±0,26	16	44,4	4,60±0,25	4	66,7	4,28±0,57	0,997	0,403	0,426	0,90±0,85	0,25±0,15	0,04±0,02	0,818	0,316	0,461
<i>Candida spp.</i>	13	21,3	3,74±0,17	14	38,9	3,86±0,24	0	0,0	-	0,068	0,215	0,072	0,01±0,01	0,02±0,01	0,00±0,00	0,091	0,215	0,072
Аэробы, факультативные анаэробы	60	98,4	6,97±0,19	35	97,2	7,04±0,27	4	66,7	7,55±0,47	0,643	0,455	0,323	65,92±5,32	68,80±7,08	65,11±20,60	0,831	0,323	0,332
Облигатные анаэробы	61	100	5,83±0,19	35	97,2	5,95±0,28	6	100	5,81±0,52	0,938	0,982	0,801	32,63±5,23	30,90±7,03	34,85±20,61	0,940	0,356	0,350
Факультативные анаэробы	43	70,5	4,14±0,17	25	69,4	4,61±0,25	2	33,3	4,75±0,52	0,325	0,263	0,254	3,17±1,66	6,38±3,56	0,72±0,72	0,699	0,211	0,162

Таблица 3.16

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-592A)
(I стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE										Относительное содержание,%ОБМ							
	Генотип					CC					TC		TT					
	Встречаемость,%		Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр			Встречаемость,%		Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр			Встречаемость,%		Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр			M±m		
	n	п	п	п	п	n	п	п	п	п	n	п	n	п	n	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
OBM	21	100	6,29±0,26	17	100	5,99±0,34	10	100	4,91±0,59	0,758	0,019	0,097				0,273	0,969	0,506
<i>Lactobacillus spp.</i>	3	14,3	4,30±1,61	0	0,0	-	3	30,0	4,70±1,27	0,109	0,270	0,019	4,43±4,43	0,00±0,00	12,95±10,09	0,120	0,244	0,023
<i>Enterobacterium spp.</i>	8	38,1	4,22±0,34	6	35,3	3,83±0,32	2	20,0	3,65±0,05	0,734	0,285	0,437	7,36±4,86	5,98±5,33	1,91±1,84	0,888	0,360	0,478
<i>Streptococcus spp.</i>	12	57,1	3,82±0,29	7	41,2	4,09±0,17	2	20,0	3,55±0,15	0,572	0,058	0,151	2,28±1,55	0,81±0,48	2,35±2,32	0,591	0,116	0,291
<i>Staphylococcus spp.</i>	6	28,6	3,97±0,40	5	29,4	4,02±0,26	2	20,0	3,00±0,00	0,855	0,410	0,397	0,10±0,05	1,69±1,62	0,46±0,46	0,924	0,621	0,500
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	19	90,5	5,71±0,28	14	82,4	5,69±0,33	7	70,0	4,59±0,27	0,883	0,010	0,049	34,94±5,78	35,66±5,76	24,45±7,12	0,668	0,219	0,204
<i>Eubacterium spp.</i>	18	85,7	5,69±0,24	15	88,2	5,45±0,30	9	90,0	4,30±0,23	0,769	0,009	0,037	25,65±4,18	27,54±3,52	24,61±6,22	0,634	0,983	0,895
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	11	52,4	4,47±0,48	11	64,7	4,70±0,28	3	30,0	3,33±0,09	0,252	0,187	0,016	1,82±0,83	1,90±0,71	0,23±0,15	0,295	0,248	0,028
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	18	85,7	4,99±0,26	12	70,6	5,18±0,27	7	70,0	4,40±0,46	0,790	0,075	0,284	5,48±1,22	5,13±1,02	13,39±8,59	0,806	0,687	0,790
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	11	52,4	4,08±0,23	12	70,6	3,93±0,24	3	30,0	4,23±0,30	0,457	0,367	0,147	0,29±0,16	2,19±1,42	0,50±0,33	0,186	0,579	0,139
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	18	85,7	4,84±0,22	14	82,4	4,61±0,30	10	100	3,89±0,17	0,638	0,082	0,597	5,72±1,55	5,82±2,60	8,44±2,56	0,951	0,310	0,206
<i>Pestostreptococcus spp.</i>	20	95,2	5,12±0,26	12	70,6	5,40±0,20	8	80,0	4,30±0,28	0,576	0,026	0,142	11,11±2,22	6,99±1,50	8,66±2,15	0,220	0,554	0,560

Продолжение таблицы 3.16

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип			p1-2			p1-3			Генотип			p1-2					
	CC			CA			AA			CC			TC					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
<i>Atopobium vaginae</i>	10	47,6	2,06±0,25	11	64,7	1,44±0,19	6	60,0	1,35±0,27	0,914	0,893	0,661	0,29±0,29	6,26±6,25	0,02±0,01	0,231	0,282	0,747
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	2	9,5	1,95±0,45	1	5,9	1,50±0,45	0	0,0	-	0,660	0,321	0,443	0,01±0,01	0,00±0,00	0,00±0,00	0,722	0,321	0,429
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1	4,8	6,30±0,15	0	0,0	-	3	30,0	2,47±0,97	0,368	0,070	0,019	0,28±0,28	0,00±0,00	2,03±2,00	0,383	0,059	0,023
<i>Candida spp.</i>	4	19,0	3,30±0,16	2	11,8	3,05±0,05	1	10,0	3,50±	0,488	0,575	0,963	0,22±0,18	0,01±0,01	0,00±0,00	0,504	0,448	0,849
Аэробы, факультативные анаэробы	16	76,2	4,58±0,31	12	70,6	4,23±0,17	4	40,0	4,60±0,90	0,441	0,073	0,132	14,18±6,37	8,48±5,40	17,68±11,81	0,757	0,243	0,329
Облигатные анаэробы	20	95,2	6,19±0,23	16	94,1	5,66±0,43	10	100	5,01±0,30	0,747	0,016	0,160	85,32±6,53	91,51±5,40	80,30±11,66	0,646	0,499	0,874
Факультативные анаэробы	15	71,4	4,38±0,26	12	70,6	4,23±0,17	3	30,0	3,63±0,31	0,733	0,017	0,022	9,75±5,02	8,48±5,40	4,73±4,62	0,877	0,053	0,048

Таблица 3.17

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-592A)
(II и III стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип			Генотип			Генотип			Генотип			Генотип					
	CC		CA		AA		CC		TC		TT		Генотип					
	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	M±m	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃			
ОБМ	9	100	6,90±0,43	2	100	6,50±0,60	3	100	7,23±0,20	0,555	0,853	0,248						
<i>Lactobacillus spp.</i>	8	88,9	6,20±0,77	0	0,0	-	2	66,7	7,15±0,15	0,056	0,354	0,197	56,59±17,07	0,00±0,00	66,65±33,33	0,057	0,578	0,197
<i>Enterobacterium spp.</i>	4	44,4	3,50±0,33	1	50,0	3,80±0,15	0	0,0	-	0,699	0,186	0,221	0,06±0,04	0,02±0,02	0,00±0,00	0,898	0,187	0,221
<i>Streptococcus spp.</i>	3	33,3	3,50±0,15	1	50,0	4,80±0,15	0	0,0	-	0,413	0,275	0,221	0,09±0,07	41,37±41,37	0,00±0,00	0,413	0,275	0,221
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	22,2	3,30±0,00	0	0,0	-	0	0,0	-	0,482	0,392	1,000	1,43±1,42	0,00±0,00	0,00±0,00	0,484	0,394	1
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	6	66,7	4,80±0,62	1	50,0	7,00±1,2	1	33,3	6,60±1,1	0,717	0,701	0,519	22,04±10,36	35,31±35,31	4,58±4,58	0,904	0,388	0,519
<i>Eubacterium spp.</i>	7	77,8	4,66±0,38	1	50,0	6,30±0,99	2	66,7	4,90±1,80	0,812	0,780	0,767	8,26±3,77	7,05±7,05	5,78±5,77	0,634	0,515	0,767
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	3	33,3	4,40±0,75	1	50,0	5,80±,33	0	0,0	-	0,585	0,275	0,221	5,88±4,51	2,23±2,23	0,00±0,00	0,785	0,275	0,221
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	3	33,3	4,50±0,71	2	100	5,00±1,00	0	0,0	-	0,053	0,275	0,053	1,58±1,29	10,09±3,03	0,00±0,00	0,040	0,275	0,050
<i>Lachnolacterium spp. / Clostridium spp.</i>	5	55,6	3,66±0,22	2	100	3,25±0,25	1	33,3	3,20±0,23	0,808	0,374	0,236	0,19±0,12	2,08±2,07	0,00±0,00	0,148	0,49	0,076
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	5	55,6	3,78±0,44	1	50,0	4,40±0,15	3	100	3,23±0,03	0,804	0,705	1,000	0,58±0,51	0,09±0,09	0,01±0,00	1	0,638	1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	33,3	4,47±0,77	1	50,0	5,70±0,15	0	0,0	-	0,413	0,275	0,221	3,07±1,77	1,77±1,77	0,00±0,00	1	0,275	0,221

Продолжение таблицы 3.17

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	CC			CA			AA			CC			TC					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m						
<i>Atopobium vaginae</i>	3	33,3	2,57±1,37	0	0,0	-	1	33,3	7,30±0,33	0,368	0,741	0,414	0,09±0,09	0,00±0,00	22,97±22,97	0,368	0,741	0,414
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	0	0,0	-	0	0,0	-	0	0,0	-	1,000	1,000	1,000	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	1	1	1
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1	11,1	2,30±0,15	0	0,0	-	0	0,0	-	0,637	0,564	1,000	0,14±0,14	0,00±0,00	0,00±0,00	0,637	0,564	1
<i>Candida spp.</i>	2	22,2	4,50±0,30	0	0,0	-	0	0,0	-	0,484	0,394	1,000	0,01±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,484	0,394	1
Аэробы, факультативные анаэробы	9	100	5,99±0,70	2	100	4,30±0,50	2	66,7	7,15±0,15	0,637	0,308	0,564	58,17±16,58	41,39±41,35	66,65±33,33	0,239	0,644	0,564
Облигатные анаэробы	8	88,9	5,13±0,42	2	100	5,64±1,52	3	100	4,72±1,37	0,346	0,644	0,564	41,69±16,54	58,61±41,35	33,35±33,33	0,239	0,926	0,564
Факультативные анаэробы	5	55,6	3,71±0,25	2	100	4,30±0,50	0	0,0	-	0,091	0,122	0,053	1,57±1,41	41,39±41,35	0,00±0,00	0,228	0,122	0,053

Таблица 3.18

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у девочек с различными полиморфизмами гена IL-10 (C-592A) (IV и V стадия развития по Таннеру)

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание, % ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	СС		СА		АА					СС		ТС		ТТ				
	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость, %	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
ОБМ	36	100	7,56±0,14	20	100	7,03±0,24	14	100	7,80±0,20	0,051	0,423	0,028						
<i>Lactobacillus spp.</i>	32	88,9	6,94±0,25	15	75,0	7,04±0,32	12	85,7	7,78±0,24	0,368	0,119	0,055	54,14±7,71	62,70±10,42	80,14±9,62	0,824	0,545	0,648
<i>Enterobacterium spp.</i>	12	33,3	3,96±0,28	9	45,0	3,77±0,23	6	42,9	3,87±0,30	0,449	0,554	1,000	0,28±0,23	4,22±4,17	0,00±0,00	0,420	0,782	0,729
<i>Streptococcus spp.</i>	11	30,6	4,42±0,42	6	30,0	4,22±0,39	5	35,7	4,18±0,76	0,958	0,865	0,850	4,17±3,03	0,27±0,19	0,22±0,22	0,950	0,990	1,000
<i>Staphylococcus spp.</i>	17	47,2	3,72±0,23	4	20,0	3,83±0,47	9	64,3	4,26±0,26	0,072	0,080	0,005	0,15±0,11	0,10±0,10	0,02±0,01	0,052	0,196	0,007
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	31	86,1	5,73±0,28	14	70,0	5,21±0,44	14	100	5,12±0,27	0,078	0,820	0,131	16,39±4,32	14,18±5,89	3,92±2,06	0,287	0,436	0,726
<i>Eubacterium spp.</i>	34	94,4	5,28±0,24	16	80,0	4,78±0,30	13	92,9	5,36±0,25	0,052	0,863	0,110	7,40±2,45	5,11±2,78	2,50±1,08	0,266	0,829	0,624
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.</i>	15	41,7	5,10±0,42	6	30,0	5,12±0,61	7	50,0	4,30±0,58	0,461	0,868	0,471	1,17±0,55	1,57±1,20	1,31±1,30	0,516	0,972	0,603
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	28	77,8	4,78±0,33	10	50,0	5,08±0,47	13	92,9	4,47±0,38	0,161	0,494	0,130	4,00±1,50	3,18±1,54	1,70±1,63	0,375	0,879	0,644
<i>Lachnospacterium spp. / Clostridium spp.</i>	19	52,8	4,37±0,33	10	50,0	4,11±0,21	10	71,4	4,14±0,28	0,863	0,276	0,284	2,45±2,18	0,09±0,05	0,09±0,05	0,899	0,445	0,425
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	31	86,1	4,10±0,12	16	80,0	4,27±0,27	14	100	4,37±0,23	0,674	0,104	0,146	0,60±0,38	4,87±2,31	0,18±0,10	0,296	0,226	0,944
<i>Pepostreptococcus spp.</i>	27	75,0	4,41±0,21	9	45,0	4,76±0,30	13	92,9	4,28±0,20	0,175	0,292	0,085	0,81±0,52	0,73±0,46	0,06±0,02	0,217	0,610	0,275

Продолжение таблицы 3.18

Микроорганизмы	Абсолютное содержание, IgKOE									Относительное содержание,%ОБМ								
	Генотип						p1-2	p1-3	p2-3	Генотип			p1-2	p1-3	p2-3			
	CC			CA			AA			CC			TC					
	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	n	Встречаемость,%	Абсолютное содержание, IgM±mГЭ/обр	M±m	M±m	M±m	0,273	0,969	0,506			
<i>Atopobium vaginae</i>	25	69,4	4,30±0,45	9	45,0	3,11±0,89	13	92,9	3,35±0,72	0,025	0,828	0,014	6,05±2,90	2,92±2,15	9,82±6,69	0,035	0,786	0,025
<i>Mycoplasma hominis / Mycoplasma genitalium</i>	3	8,3	4,67±0,69	1	5,0	4,40±0,15	0	0,0	-	0,632	0,270	0,403	0,91±0,91	0,00±0,00	0,00±0,00	0,660	0,270	0,403
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	16	44,4	4,19±0,33	7	35,0	4,43±0,22	4	28,6	4,50±0,36	0,490	0,323	0,752	1,48±1,44	0,05±0,03	0,02±0,02	0,759	0,354	0,584
<i>Candida spp.</i>	6	16,7	3,80±0,35	3	15,0	4,00±0,62	3	21,4	3,93±0,35	0,915	0,663	0,617	0,00±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00	0,936	0,747	0,693
Аэробы, факультативные анаэробы	36	100	6,79±0,25	19	95,0	6,44±0,38	13	92,9	7,50±0,35	0,263	0,154	0,054	58,74±7,43	67,30±9,92	80,39±9,65	0,682	0,619	0,687
Облигатные анаэробы	36	100	5,98±0,27	18	90,0	5,42±0,37	14	100	5,92±0,29	0,090	0,846	0,115	38,87±7,28	32,64±9,93	19,59±9,65	0,632	0,619	0,861
Факультативные анаэробы	25	69,4	4,18±0,24	11	55,0	4,16±0,28	9	64,3	4,60±0,38	0,441	0,652	0,327	4,60±3,13	4,60±4,15	0,25±0,22	0,630	0,886	0,842

3.2. Прогнозирование вульвовагинита в практике врача

Для создания модели для прогнозирования вульвовагинита использовали логистическую регрессию, к достоинствам которой можно отнести возможность количественной оценки вклада каждого фактора риска на прогнозируемый исход в виде ОШ.

Была построена многомерная модель по алгоритму Вальда с пошаговым отбором более широкого спектра предикторов (предсказывающих факторов). В качестве потенциальных предикторов отбирали наиболее существенные.

- ✓ Генетические полиморфизмы цитокинов.
- ✓ Заболевания в анамнезе (ЛОР-органов, пищеварительной и мочевыделительной системы, вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, аллергия).
- ✓ Анамnestические данные и особенности течения беременности у матери (паритет беременности, родов, рождение в срок, преждевременные роды).
- ✓ Гигиенические факторы (приём душа, интимная гигиена, смена белья).
- ✓ Особенности пристеночной микрофлоры влагалища.

Следует отметить, что строилось большое количество моделей, как со всеми возможными предикторами сразу, так и с отдельными их блоками.

В частности, микроорганизмы влагалища расценивались как в абсолютных величинах (в Ig копий), так и в процентном соотношении к объему общей бактериальной массы, рассматривались, как отдельные виды, так и объединённые группы видов.

Моделирование выполняли в зависимости от стадий развития по Таннеру.

Для девочек с I стадией развития по Таннеру модель построена на 56 наблюдениях (табл. 3.19). Группа здоровых девочек – 41 человек, и 15 девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом, подтвержденным клинически и лабораторно.

Таблица 3.19

Факторы риска вульвовагинита по многомерным логистическим моделям у девочек при I стадии полового развития

Факторы риска в модели		OШ (95% ДИ)	p
Модель 1, n =56			
Душ	Нерегулярный приём по сравнению с ежедневным	6,04 (1,09–33,38)	0,039
Облигатные анаэробы, lg	Увеличение на 1	0,55 (0,31–0,97)	0,040
Модель 2, n =56			
IL-10 C-819T	Гомозиготы по аллелю Т (генотип TT)	1, референс	-
	Наличие аллеля С в гомо- или гетерозиготной форме (генотипы СТ или СС)	4,95 (1,17–20,91)	0,030
Аэробы, %	Увеличение на 1%	1,03 (1,00–1,05)	0,026

Уравнение для расчета индивидуального риска вульвовагинита представлены в двух вариантах:

Модель 1:

$$p = \frac{e^{(0,080+1,799x_1-0,598x_2)}}{1+e^{(0,080+1,799x_1-0,598x_2)}},$$

где x_1 – нерегулярный приём душа, x_2 – содержание облигатных анаэробов во влагалище, lgГЭ.

Модель 2:

$$p = \frac{e^{(-1,96+1,599x_1+0,027x_2)}}{1+e^{(-1,96+1,599x_1+0,027x_2)}},$$

где x_1 – генотип СС по полиморфному участку гена IL-10 C-819T, x_2 – содержание аэробов во влагалище, %.

Прогностическая ценность моделей.

- модель 1;
- чувствительность – 60%;
- специфичность – 71%;
- модель 2;

- чувствительность – 80%;
- специфичность – 73%.

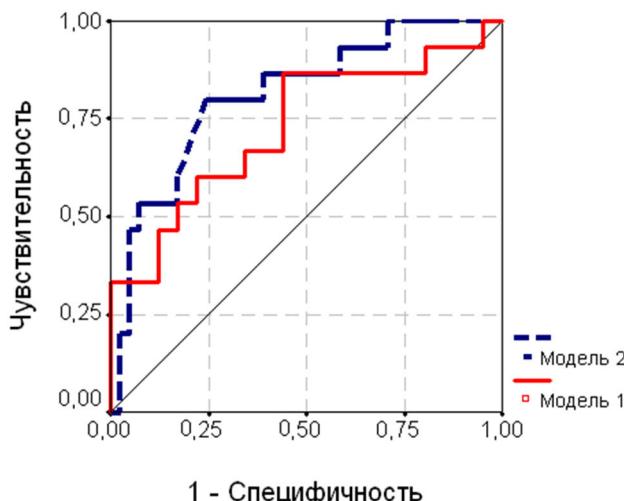


Рис. 3.13. Характеристические (ROC) кривые по многомерным моделям логистической регрессии для прогнозирования вульвовагинита у девочек I стадии полового развития

Для оценки качества прогнозирования применяли построение и анализ характеристических, или ROC-кривых (рис. 3.13) с расчетом площади под графиком (AUC).

Чем больше отличается AUC от случайного угадывания и соответственно площади, равной 0,5, и чем ближе к 1, тем лучше качество прогноза. Площади под графиками у девочек с I стадией полового развития составили 0,73 и 0,81 для моделей 1 и 2, соответственно.

Как видно из графика, модель 2 с участием в качестве предиктора полиморфизма гена IL-10 C-819T в сочетании с микробиотой влагалища имела несколько лучшие аналитические характеристики.

Из первой модели следовало, что нерегулярный приём душа увеличивал риски вульвовагинита в 6 раз, ОШ = 6,04 (95% ДИ: 1,09–33,38), а увлечение суммарного количества облигатных анаэробов эти риски снижало: ОШ = 0,55 (95% ДИ: 0,31–0,97).

В построении модели 2 использовали относительное, а не абсолютное количество микроорганизмов. По результатам математиче-

ского моделирования установлено, что увеличивало риски вульвовагинита в 5 раз наличие хотя бы одного аллеля С гена IL-10 в локусе 819 в гомо- или гетерозиготной форме (генотипы СТ или СС): ОШ =4,95 (95% ДИ: 1,17–20,91) и смещение влагалищной микробиоты в сторону лактобактерий.

В группе со II и III стадией полового развития было 27 девочек. Наблюдались исходы у 15 девочек, из которых у 10 развился вульвовагинит, а 5 были здоровы. При этом у одной из девочек не было данных микробиологического исследования (имели генетические и клинико-анамнестические показатели).

В связи с недостаточным числом наблюдений, прогностические модели были недостоверны.

У 14 из 94 девочек на IV–V стадии полового развития спустя год развился бактериальный вульвовагинит, тогда как у 80 наблюдавшихся девочек клинических и лабораторных признаков воспалительных заболеваний вульвы и влагалища выявлено не было.

Увеличивали риски вульвовагинитов (табл. 3.20) такие факторы, как наличие аллеля С гена IL-1 β локуса 3953, аллергические заболевания в анамнезе, нерегулярный приём душа.

Снижали риск вульвовагинитов частые вирусные заболевания в анамнезе и высокое содержание аэробов и факультативных анаэробов.

Но учитывая, что ДИ в полученной математической модели широкий, включающий 1, уверенно говорить о выявленных факторах как предикторах высокого риска развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища нельзя.

Таблица 3.20

Факторы риска вульвовагинита по многомерным логистическим моделям у девочек с IV–V стадией полового развития

Факторы риска в модели	ОШ (95% ДИ)	p
IL-1 β C-3953T	Гомозиготы по аллелю Т (генотип TT)	1
	Наличие аллеля С (генотипы СС или СТ)	3,79 (0,97-14,77)
Частые ОРВИ	Наличие в анамнезе	0,26 (0,07-1,02)
Аллергические болезни	Наличие в анамнезе	7,93 (0,99-66,15)
Аэробы, lg	Увеличение на 1	0,97 (0,99-1,00)

При объединении девочек II–V стадий развития по Таннеру по 108 наблюдениям (84 – норма, 24 – вульвовагинит), и построив модели, получили данные, совпадающие с результатами, характерными для девочек IV–V стадии полового развития.

Таблица 3.21

Факторы риска вульвовагинита по многомерным логистическим моделям у девочек со II, III, IV, V стадией полового развития

Факторы риска в модели		ОШ (95% ДИ)	p
Модель 1, n =108			
IL-1 β C-3953T	Гомозиготы по аллелю T (генотип TT)	1, референс	-
	Наличие аллеля C (генотипы CT или CC)	4,48 (1,47-13,67)	0,008
Частые ОРВИ	Наличие в анамнезе	0,29 (0,09-0,87)	0,028
Аллергические болезни	Наличие в анамнезе	7,59 (1,58-36,47)	0,011
Аэробы, lg	Увеличение на 1	0,98 (0,96-0,99)	0,050
Модель 2, n =108			
IL-1 β C-3953T	Гомозиготы по аллелю T (генотип TT)	1, референс	-
	Наличие аллеля C (генотипы CT или CC)	5,00 (1,60-15,62)	0,006
Частые ОРВИ	Наличие в анамнезе	0,28 (0,09-0,87)	0,027
Аллергические болезни	Наличие в анамнезе	7,80 (1,64-37,08)	0,010
Аэробы, %	Увеличение на 1	0,99 (0,98-1,00)	0,042

Полученные в данных моделях уравнения выглядят следующим образом.

Модель 1:

$$p = \frac{e^{(-1,196+1,500x_1-1,253x_2+2,027x_3-0,020x_4)}}{1 + e^{(-1,196+1,500x_1-1,253x_2+2,027x_3-0,020x_4)}},$$

где x_1 – генотип СТ или СС по полиморфному локусу гена IL-1 β C-3953T; x_2 – частые ОРВИ в анамнезе; x_3 – аллергические болезни в анамнезе; x_4 – содержание аэробов во влагалище, IgГЭ/обр.

Модель 2:

$$p = \frac{e^{(-0,56+1,600x_1-1,264x_2+2,054x_3-0,012x_4)}}{1 + e^{(-0,56+1,600x_1-1,264x_2+2,054x_3-0,012x_4)}},$$

где x_1 – генотип генотип СТ или СС по полиморфному локусу гена IL-1 β C-3953T, x_2 – частые ОРВИ в анамнезе, x_3 – аллергические болезни в анамнезе, x_4 – содержание аэробов во влагалище, %.

В модели 1 микроорганизмы оценивались в абсолютных единицах, а во модели 2 – в относительных единицах. Наиболее близкие друг к другу значения чувствительности и специфичности с наибольшей их суммой получены при пороговой вероятности 0,25. Рассчитанная по модели вероятность возникновения патологии больше 0,25 расценивалась как высокий риск развития бактериального вульвовагинита.

Качество моделей.

- модель 1;
- чувствительность – 71%;
- специфичность – 81%;
- модель 2;
- чувствительность – 61%;
- специфичность – 79%.

Качество прогнозирования было оценено с помощью ROC-кривых (рис. 3.14). Площади под графиками для обеих моделей оказались очень близкими и составили 0,80 и 0,78, соответственно. Это свидетельствует о том, что использование абсолютных и относительных величин содержания микроорганизмов в комбинации с другими выявленными признаками равнозначно.

В соответствии с полученными результатами, одни и те же микробные ассоциации при различных стадиях полового развития в разную сторону изменяли риски возникновения вульвовагигита (рис. 3.15).

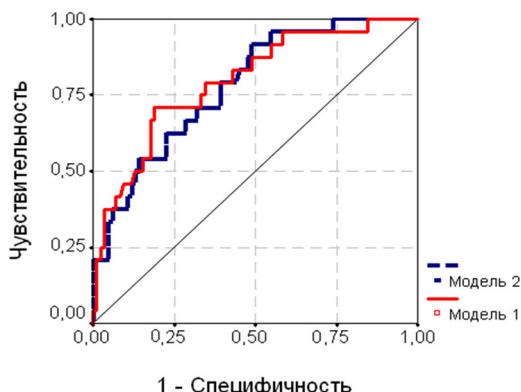


Рис. 3.14. Характеристические (ROC) кривые по многомерным моделям логистической регрессии для прогнозирования вульвовагинита у девочек II–V стадий полового развития

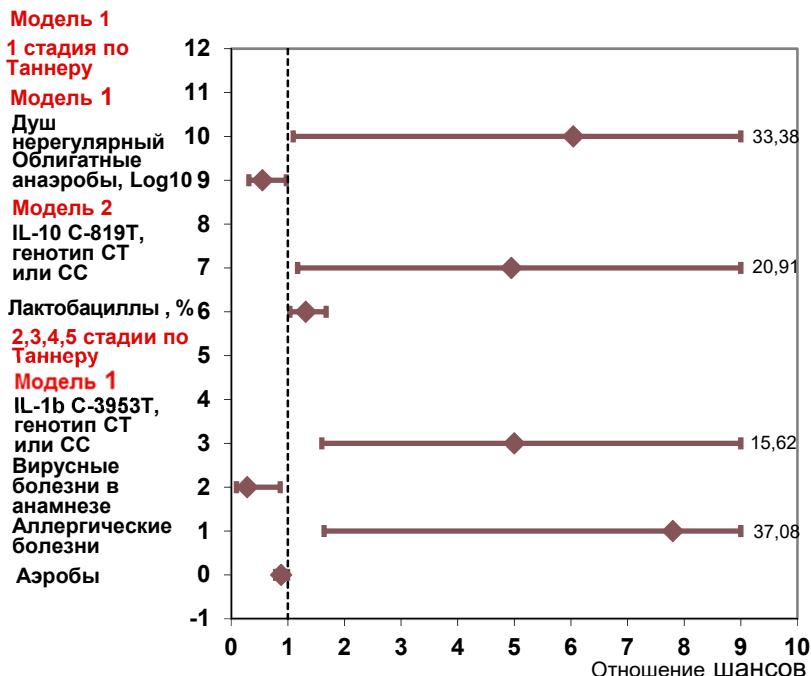


Рис. 3.15. Графическое представление многомерных моделей логистической регрессии для прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек на различных стадиях полового развития

Для построения многомерных прогностических моделей использовали метод деревьев решений (алгоритм CART) и логистической регрессии. Оба варианта моделирования выполняли пошаговым включением предикторов. В качестве потенциальных факторов риска рассматривали признаки, по которым на первом, одномерном этапе, выделенные группы различались статистически значимо или близко к значимости (при $p < 0,1$). При окончательном выборе модели из различных схожих вариантов, выбирали наиболее устойчивые и с уровнем значимости модели в целом на уровне $p < 0,05$.

Для построения прогностических моделей мы брали группу девочек, у которых клинически или лабораторно подтверждён неспецифический вульвовагинит. Метод прогнозирования – деревья решений, алгоритм CART.

Учитывая возрастные особенности, связанные с микроценозом влагалища, мы построили прогностические модели для групп девочек с разной стадией полового развития по Таннеру. Разделили девочек на две группы: первая группа – девочки с I стадией полового развития, вторая группа – девочки со II, III, IV и V стадией полового развития.

Для построения деревьев решений использовали следующие группы признаков:

- ✓ данные о влагалищной микробиоте, полученные с помощью системы Фемофлор в грамм-эквивалентах и в процентном выражении относительно ОБМ, %;
- ✓ молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов цитокинов;
- ✓ особенности гигиены (интимная гигиена, приём душа, смена белья и др.).
- ✓ Дополнительно рассчитывали процентное соотношение двух групп микроорганизмов:
 - ✓ лактобактерий (аэробов);
 - ✓ облигатных анаэробов.

Прогностическая модель развития вульвовагинита для девочек на I стадии полового развития представлена на рис. 3.16.

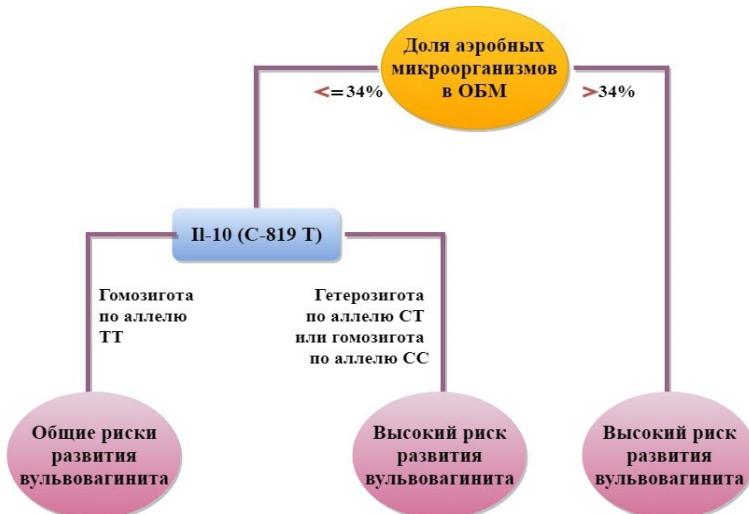


Рис. 3.16. Схема принятия решения по оценке риска бактериального вульвовагинита у девочек с I стадией полового развития по Таннеру

Качество прогнозирования оценивали, построив таблицу сопряженности наблюдаемых и предсказанных моделью исходов (табл. 3.22). Получено 9 ложноположительных прогнозов (предсказан моделью вульвовагинит, а девочка оказалась здорова) и 3 – ложноотрицательных.

Таблица 3.22
Качество прогнозирования

Фактически	Предсказано моделью		Итого
	Здорова	Вульвовагинит	
Здорова	32	9	41
Вульвовагинит	3	12	15
Итого	35	21	56

Чувствительность – 80%.

Специфичность – 78%.

Согласно полученному дереву решений, прогнозирование осуществляли следующим способом.

1. Если процентное содержание аэробов оказалось свыше 34%, то вероятно развитие вульвовагинита.

– Если процентное содержание аэробов оказалось 34% и менее, то переходили к шагу 2.

2. Если в гене IL-10 в локусе 819 выявлено гомозиготное состояние по аллелю TT, то вероятность вульвовагинита минимальна.

– Если в гене IL-10 в локусе 819 выявлено гомозиготное состояние по аллелю С (генотип CC) или гетерозиготное (генотип CT), то вероятность развития вульвовагинита высока.

На основании полученных данных благоприятным было наличие одновременно двух факторов: преобладание облигатных анаэробов в микробиоте влагалища и гомозигота TT полиморфного варианта гена IL-10 (C-819T). Нарушение хотя бы одного из этих условий, либо преобладание лактобацилл, либо присутствие хотя бы одного аллеля С в вышеизложенном гене приводило к повышенному риску вульвовагинита у девочек с I стадией полового созревания.

Прогностическая модель развития вульвовагинита для девочек при II–V стадии полового развития представлена на рис. 3.17.

Чувствительность – 58,3%.

Специфичность – 94,1%.

Прогнозирование осуществлялось следующим способом.

1. Если содержание аэробов оказывалось в геном-эквивалентах меньше или равно 6,15, то переходили к шагу 2.

– Если содержание аэробов оказывалось в геном-эквивалентах больше 6,15, то переходили к шагу 4.

2. Если в гене IL-10 (полиморфизм C-592A) выявлялась хотя бы один аллель А в гомо- или гетерозиготной форме, то вероятность вульвовагинита была минимальна.

– Если в гене IL-10 (полиморфизм C-592A) выявлялся генотип CC, то переходили к шагу 3.

3. Если девочка регулярно принимала душ, то вероятность вульвовагинита была минимальна.

– Если девочка принимала душ нерегулярно, то вероятность развития вульвовагинита была высокой.

4. Если в гене IL-1 β (полиморфизм C-3953T) выявлен генотип TT, то вероятность вульвовагинита была минимальна.

– Если в гене IL-1 β (полиморфизм C-3953T) выявлен генотип CT или CC, то переходили к шагу 5.

5. Если девочка регулярно принимала душ, то вероятность вульвовагинита минимальна.

– Если девочка принимала душ нерегулярно, то вероятно развитие вульвовагинита.

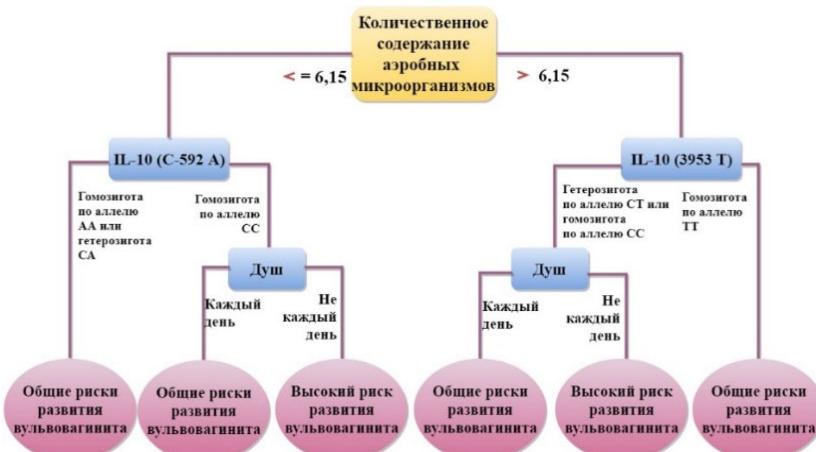


Рис. 3.17. Схема принятия решения по оценке риска неспецифических воспалительных заболеваний наружных половых путей у девочек со II–V стадией полового развития по Таннеру

Известно, что замена аллеля Т в позиции – 3953 гена IL-1 β на аллель С приводит к более низкой продукции данного провоспалительного цитокина и клинически ассоциирована с менее интенсивным иммунным ответом на антиген. В сочетании с недостаточным уровнем гигиены это может стать решающим в формировании воспалительного процесса.

При замене аллеля А в позиции – 592 гена IL-10 на аллель С происходит повышение продукции цитокина. Поскольку IL-10 – противовоспалительный цитокин, то повышение его синтеза на этапах реализации иммунного ответа при инфекции также может привести к снижению эффективности механизмов иммунной защиты. Несмотря на факт генетической детерминированности повышенной продукции IL-10, из получено дерева решения следует, что эта потенциальная возможность реализуется лишь при гигиенических погрешностях.

Применение алгоритма деревьев решений позволило создать удобную рабочую схему для оценки риска и проанализировать различные комбинации аллелей в их взаимосвязи.

3.3. Практические рекомендации

Профилактические рекомендации представлены с учетом стадий полового развития (первая группа – девочки с I стадией полового развития, вторая группа – девочки со II–V стадией полового развития).

Рекомендации предназначены, как для родителей, так и для девочек в возрасте 16 лет и старше с целью профилактики воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в группе риска по развитию вульвовагинита.

Для девочек с I стадией полового развития

1. Своевременная санация очагов инфекции (инфекционные заболевания мочевыделительной системы и ЛОР-органов), проведение курсов реабилитационного лечения специалистами при выявленных соматических заболеваниях.

2. Ежедневный душ и смена белья.

3. Интимная гигиена 2 раза в день.

4. Наблюдение у гинеколога 1 раз в год.

Для девочек со II–V стадией полового развития

1. При наличии аллергических заболеваний – коррекция и наблюдение врача-аллерголога.

2. Ежедневный душ и смена белья.

3. Интимная гигиена 2 раза в день.
4. Поздний дебют половой жизни.
5. Безопасное сексуальное поведение: использование надежных методов контрацепции, один половой партнёр.
6. Наблюдение у гинеколога 1 раз в год.

Оценка эффекта разработанной профилактической программы проведена согласно рекомендациям Г.П. Котельникова, А.С. Шпигеля. Предварительно составляли таблицу сопряженности, в которой в строках представлено число наблюдаемых девочек с применением дополнительных профилактических мероприятий и без них, а в столбцах – число случаев с рецидивами и них (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Таблица сопряженности

Группы	Рецидив был	Рецидива не было	Итого
Основная группа – реализация профилактической программы	a	b	a+b
Контрольная группа – динамическое наблюдение	c	d	c+d
Итого	a+c	b+d	a+b+c+d

Полученные в исследовании результаты представлены в табл. 3.2, а вычисленные показатели – в табл. 3.3.

Первые два базовых показателя, из которых осуществляется расчет эффективности вмешательства, – частоты исходов (рецидивов) в группах лечения (ЧИЛ) и контроля (ЧИК).

$$\text{ЧИЛ} = a / (a+b);$$

$$\text{ЧИК} = c / (c+d).$$

95% ДИ: для ЧИЛ и ЧИК рассчитаны по методу Вилсона.

ЧИЛ составила 17,3% (95%ДИ: 9,4-29,7%), в то время как ЧИК – 34,8% (95%ДИ: 26,7-43,9%), $p=0,035$ по критерию χ^2 .

Таблица 3.2

Результаты проведения профилактической программы

Группы	Эффект профилактической программы		Итого
	Рецидива вульвовагинита	Рецидива вульвовагинита нет	
Основная группа – реализация профилактической программы	9	43	52
Контрольная группа – динамическое наблюдение	40	75	115
Итого	49	118	167

Таблица 3.3

Показатели, характеризующие эффект вмешательства

Показатель доказательной медицины	Сокращение	Вычисленные значения, %
Частота исхода в группе лечения	ЧИЛ	17,3 (9,4-29,7)
Частота исхода в группе контроля	ЧИК	34,8 (26,7-43,9)
Снижение относительного риска	СОР	50,2 (5,1-73,9)
Снижение абсолютного риска	САР	17,5 (2,7-29,5)
Число больных, которых необходимо лечить	ЧБНЛ	6 (3-38)
Относительный риск	ОР	0,5 (0,26-0,95)
Отношение шансов	ОШ	0,39 (0,17-0,89)
χ^2 с поправкой Йетса	χ^2	4,47
p	p	0,035

Насколько различаются частоты рецидива, наглядно показывают два следующих показателя доказательной медицины – снижение относительного и абсолютного и риска – СОР и САР, соответственно.

СОР – относительное уменьшение частоты рецидива в группе лечения по сравнению с контрольной группой.

$$\text{СОР} = (\text{ЧИК} - \text{ЧИЛ}) / \text{ЧИК}.$$

CAP – разность частот рецидива между группами контроля и лечения.

$$\text{CAP} = \text{ЧИК} - \text{ЧИЛ}.$$

Расчёт 95% ДИ: СОР выполняли по методу M.J. Gardner, D.G. Altman [204], а для CAP – по L.M. Bjerre, J. LeLorier [158].

В данном исследовании частоты рецидива при проведении дополнительных профилактических мероприятий (ЧИЛ) снизились на 17,5% (95% ДИ: 2,7-29,5%), то есть практически вдвое:

$$\text{СОР} = (34,8 - 17,3) / 34,8 \times 100\% = 50,2\%.$$

ОШ – показатель, неоднократно использованный в настоящей работе в моделях логистической регрессии для количественной оценки влияния факторов риска на вероятность прогнозируемого исхода, – в случае четырехпольной таблицы сопряженности может быть вычислен напрямую:

$$\text{ОШ} = a / b : c / d.$$

ОШ рецидива с ДИ, рассчитанный по J.M. Bland, D.G. Altman [159], составило 0,39 (95% ДИ: 0,17-0,89).

Одна из самых «читаемых» расчетных характеристик – число больных, которых необходимо лечить новым методом (ЧБНЛ), чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. ЧБНЛ численно равен обратной величине от CAP (если CAP выражен в процентах, то 100% / CAP), а его ДИ: – величины, обратные границам 95% ДИ: CAP.

$$\text{ЧБНЛ} = 100\% / \text{CAP} = 100\% / 17,5\% = 6.$$

Это означает, что, если шесть девочек из группы риска будут тщательно выполнять предложенные дополнительные более жесткие профилактические рекомендации, хотя бы одна из них гарантированно избежит вульвовагинита на протяжении ближайшего года. Следует отметить, что при данном объеме выборки ДИ: ЧБНЛ довольно широкий – от 3 до 38 человек. Однако и предложенная профилактическая программа не затратна в материальном плане для семьи пациентки и не отнимает много дополнительного времени у детского гинеколога. К тому же все рекомендации не имеют побочных эффектов.

Сравнительный анализ частоты рецидивов в группе, где нами проведены профилактические мероприятия, и статистические данные встречаемости вульвовагинитов в популяции также подтвердили эффективность предложенной профилактической программы. Из группы риска рецидивы развились в 17,4% (95% ДИ:

по Клопперу-Пирсону =8,6-31,4%) случаев. У 6 девушки в течение года наблюдалась клиническая картина неспецифического вульвовагинита, а у 3 – патологическая степень чистоты в мазке. Это высокозначимо ($p < 0,001$) отличалось от популяционных данных, согласно которым рецидивы воспалительных заболеваний нижних половых путей в данной возрастной группе развивались, в среднем, в 60% случаев.

Таким образом, можно утверждать, что профилактические рекомендации по снижению рисков рецидивов вульвовагинита доказательны, оправданы, эффективны и целесообразны.

Действия врача с учетом изложенной в работе системы принятия решения по прогнозированию развития вульвовагинита и его своевременной профилактике в детском возрасте с учетом стадии полового созревания, полиморфизмов генов цитокинов и гигиенических навыков:

1. Врач акушер-гинеколог при сборе анамнестических сведений на профилактических осмотрах девочек должен уточнить наличие негативных преморбидных факторов развития воспалительного заболевания вульвы и влагалища: паратрофии или гипотрофии при рождении, кожных аллергических реакций, инфекционных заболеваний мочеполовых и ЛОР-органов, несоблюдение правил личной и интимной гигиены, а у девочек-подростков – промискуитета и игнорирования барьерных методов контрацепции.

2. Для оценки состава микробиоты влагалища и вульвы у девочек наиболее информативно использование метода ПЦР в режиме реального времени, позволяющего определить долю в общей бактериальной массе и количество ДНК пристеночных микроорганизмов, выраженное десятичным логарифмом (10^n) геномов-эквивалентов на образец. Использование одноразового детского гинекологического шпателя (патент на полезную модель №160118 от 10.02.2016) облегчает сбор пристеночного содержимого влагалища у девочек.

3. Разработанные и апробированные центильные таблицы относительных и абсолютных значений представительства *Lactobacillus spp.*, анаэробных и аэробных микроорганизмов во влагалище у здоровых девочек с учетом стадии полового развития по Таннеру позволяют более точно объективизировать нарушения микробиоты вульвы и влагалища в возрасте от 2 до 17 лет включительно.

4. Превалирование облигатных анаэробных микроорганизмов на стенке влагалища (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp./) *Veilonella* spp./ *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. и *Eubacterium* spp. в количестве lg5,14 – 6,67 ГЭ/обр. у девочек с I стадией полового развития по Таннеру, не имеющих клинических проявлений вульвовагинита, следует расценивать нормоценозом, а не бактериальным вагинозом, как у женщин репродуктивного возраста.

5. У девочек, выделенных в группу риска воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, целесообразно определения в клетках букального эпителия генотипов СС полиморфных вариантов генов цитокинов (C-3953T IL-1b; C592A и C-819T IL-10). Использование изобретенной малоинвазивной техники (патент на полезную модель №169209 от 09.03.2017) позволил упростить взятия образцов букального эпителия. Следует учесть, что фактором риска развития вульвовагинита у девочек является гомозиготное носительство аллеля С, тогда как гетерозиготное и гомозиготное носительство низкопродуктивного аллеля Т гена IL-10 и IL-1b и аллеля А гена IL-10 является благоприятным фактором, так как не сопряжено с развитием вульвовагинита.

6. Разработанные прогностические модели развития воспалительных заболеваний половых путей с учетом стадий полового развития по Таннеру целесообразно использовать для принятия решения по выбору лечебно-профилактических мероприятий у девочек в возрасте от 2 до 17 лет.

7. Фокус-группами для проведения санитарно-просветительных мероприятий по вопросам здорового образа жизни и гигиеническим навыкам должны рассматриваться девочки с факторами риска развития воспалительного заболевания вульвы и влагалища, а также законные представители девочек в возрасте до 14 лет включительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность изучения данной проблемы продиктована наличием демографически значимых проблем, связанных с репродуктивным здоровьем женщины в Российской Федерации. В настоящее время активно реализуются меры демографической политики, направленные не только на увеличение продолжительности жизни, но и на стимулирование рождаемости. На модернизацию российского здравоохранения, и в том числе акушерско-гинекологической службы, возлагаются большие надежды, так как неоспоримо влияние качественной медицинской помощи женщинам и детям на улучшение демографических показателей в регионах. Сохраняющаяся в большинстве субъектов естественная убыль населения, снижение показателей репродуктивного здоровья в детородном возрасте определяют чрезвычайную ценность каждой желанной беременности. Стратегия действий ВОЗ по охране репродуктивного здоровья определила развитие более ответственного отношения подростков разного пола друг к другу, уменьшение числа случаев беременности до достижения половой и социальной зрелости, снижение риска заражения болезнями, передаваемыми половым путем, укрепление здоровья матери и ребенка, а также обеспечение большей доступности соответствующих медико-социальных служб для сохранения репродуктивного здоровья.

О значимости проблемы воспалительной патологии гениталий свидетельствует ее высокая распространенность у детей всех возрастов. В исследовании Н.А. Кохрейдзе показано, что в Санкт-Петербурге за период 2004–2014 гг. почти каждое второе выявленное у девочек гинекологическое заболевание относилось к воспалительным процессам, оказываясь поводом для амбулаторного обращения в каждом четвертом случае. Максимальный вклад воспалительных заболеваний в формирование патологии органов репродукции составлял у девочек до 10 лет 83,6%, в возрасте 10–14 лет – 36,1%, и у 15–17-летних подростков – 37,3%.

Установлено, что бактериальный вульвовагинит является основным видом (84,2%) воспалительных заболеваний гениталий у девочек до 10 лет.

В настоящее время рассматривают 2 группы факторов, способствующих нарушению состава микробиоценоза влагалища в дет-

ском возрасте: эндогенные (эндокринопатии, снижение иммунологической реактивности и т.д.) и экзогенные (экологические, санитарно-эпидемиологические, климатические, применение медикаментозных средств и др.).

Ряд исследований связывают высокую встречаемость воспалительных заболеваний нижних половых путей в детском и подростковом возрасте с нарушением элементарных правил личной гигиены и недостаточными знаниями о безопасном сексуальном поведении.

Так, J.K. Francis et al. установили, что девочки-подростки не имеют ясного представления о физиологии вульвы и влагалища, и что клиницистам следует просвещать девочек и их родственников по вопросам гигиены и здоровья.

Вторым по значимости фактором, провоцирующим воспалительные заболевания наружных половых путей, особенно у девочек в возрасте от 15 лет, является рисковое сексуальное поведение. При назначении метода контрацепции врачи не обсуждают вопросы безопасного секса. Лекции и индивидуальные консультации на тему контрацепции и предотвращения нежелательной беременности, профилактики ИППП рекомендуется проводить специалистам с медицинскими знаниями и учетом современных достижений в области репродуктивного здоровья на этапе отсутствия половой жизни.

Однако до сих пор отсутствуют научные работы по комплексному изучению факторов, способствующих развитию воспалительных процессов наружных половых органов у девочек в детском и подростковом возрасте. Более того, как в мировой практике, так и в России не определены нормативы микрофлоры влагалища с учетом стадий полового развития, которые позволяют диагностировать нарушения микроценоза наружных половых путей.

Издание монографии ставит своей целью повышение эффективности профилактики воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в различные периоды полового созревания с учетом социально-гигиенических и молекулярно-генетических аспектов.

Для решения поставленной цели изучены и представлены социально-гигиенические особенности полового воспитания девочек младшей возрастной группы и девочек-подростков методом анкетирования; охарактеризован состав микрофлоры нижних половых путей у девочек в различные периоды и стадии полового созревания, а также в зависимости от гигиенических навыков; проведена оценка особенностей полиморфизмов генов цитокинов у здоровых

девочек; определены наиболее важные молекулярно-генетические маркеры, позволяющие одновременно получать информацию о полиморфизмах и активности генов иммунной системы, коррелирующих с возникновением вульвовагинита; разработана система принятия решения по прогнозу вульвовагинита, которая в дальнейшем позволит проводить своевременную профилактику данной патологии; с позиции доказательной медицины, оценена эффективность предложенных профилактических мероприятий у девочек с учетом стадий полового развития.

Проведено анкетирование 1142 человек. Все респонденты были разделены на группы. Первую группу составили 90 матерей девочек в возрасте от 2 до 10 лет. Во вторую группу вошло 800 девочек в возрасте 15–19 лет, учащихся колледжей и техникумов. В третью группу – 252 человека, проходивших профилактический осмотр на базе детского отделения Самарской городской поликлиники № 13. Анкетирование касалось темы «гигиены и гигиенических навыков», а также информированности молодых людей о контрацепции и вреде рискового сексуального поведения. Исследование проводили на популяции девочек экономически развитого г.о. Самара в Самарской области Российской Федерации.

Кроме оценки результатов анкетирования, проведено лабораторное исследование 452 биологических образцов: у 226 девочек были исследованы образцы в целях определения пристеночной микрофлоры с боковой стенки влагалища. У этих же девочек взят букальный соскоб для определения полиморфизмов генов цитокинов, задействованных в обеспечении воспалительного ответа. Все девочки были разделены по группам в зависимости от возраста и стадии полового развития. Критерии возрастного интервала выбранных групп были обусловлены основными этапами формирования репродуктивной системы.

Критерии включения в группу девочек: возраст от 2 до 17 лет включительно, отсутствие субъективных жалоб, соматическое и гинекологическое здоровье в течение последнего года, соответствие физического, полового и психического развития возрастным нормативам.

Критерии исключения: применение антибактериальных препаратов за месяц до обследования, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии и наличие острых воспалительных заболеваний на момент осмотра и забора материала.

Исследование состояния влагалищного микробиоценоза проводили при помощи комплексной количественной ПЦР с использованием тест-систем «Фемофлор-17».

Спектр диагностируемых показателей включал КВМ, ОБМ, наличие микоплазм [*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*], дрожжеподобных грибов (*Candida spp.*); *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *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.* / *Corinebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Aeropobium vaginalae*. Рассчитывали абсолютные, в десятичных логарифмах ДНК микроорганизма в геном-эквиваленте на образец (ГЭ/обр.), и относительные показатели (в процентах ОБМ). Оценку наличия *Candida spp.* проводили только в абсолютных показателях.

Полученные данные клинических и лабораторных исследований обрабатывали статистическими методами, после чего рассчитывали долю содержания *Lactobacillus spp.*, факультативных анаэробов, облигатных анаэробов в процентах относительно ОБМ в разные периоды полового созревания в зависимости от возрастных периодов и стадий полового созревания, соответствующих шкале Таннера. Для определения референтного интервала нормы у девочек на различных стадиях полового развития применили центильный метод.

Анкетирование матерей девочек от 2 до 10 лет выявило, что 40% всех опрошенных проводят спринцевание, 50% проводят интимную гигиену твердым мылом и 7% применяют ежедневные прокладки. На вопрос об интимной гигиене их дочерей 9% матерей ответили, что их дочери подмываются реже чем раз в день, около 13% девочек не моют руки перед подмыванием наружных половых органов, а 11% – меняют нижнее белье через день и реже. В качестве средств для интимной гигиены больше половины используют твердое мыло, тогда как специальными аптечными средствами пользуются только 32% девочек.

При сопоставлении знаний и гигиенических навыков самих матерей и дочерей оказалось, что доля одинаковых ответов была значимой, что может свидетельствовать о четкой связи между знаниями и навыками по гигиене матерей и дочерей. Однако необходимо

отметить, что 15 матерей (17%), принимали душ дважды в сутки, а купали своих детей не каждый день, что подчеркивает актуальность санитарно-просветительной работы не только среди детей, но и среди родителей.

Анкетирование учащихся техникумов и колледжей показало, что формирование знаний и навыков по общей и интимной гигиене у девушек формируется в основном на основании информации, полученной от родителей и из средств массовой информации, но целинаправленно, с учетом современных подходов, о правилах интимной и общей гигиены им никто не рассказывал (87%).

При оценке знаний и навыков в области гигиены у подростков нами прослежены те же тенденции, которые характерны для матерей девочек младшего возраста: частое использование (77%) ежедневных прокладок и синтетического нижнего белья; приём душа раз в несколько дней – 25%; редкое (реже, чем раз в сутки) подмывание наружных половых органов – 10%; практика спринцевания – 40%. Применяемые при интимной гигиене средства приходились поровну на твердое мыло и специальные аптечные средства, и около 6% девушек обходились только водой.

Изучение данных сексуальной жизни показало, что в 15 лет 18% опрошенных имели опыт половых контактов, к 17 годам – 50%, а к 19 годам – 82% опрошенных.

При анализе числа половых партнёров у девушек разных возрастов нами выявлены тревожные тенденции. Так, у самых юных (15-летних) участниц опроса было, в среднем, по $4,40 \pm 2,03$ партнёра, что оказалось наибольшим среди всех опрошенных. При этом двух партнёров одновременно в этой группе имели 20%.

Большинство современных подростков имеет практику ранних и беспорядочных половых связей, что способствует формированию опасного сексуального поведения в будущем.

Оценивая контрацептивное поведение подростков, нужно отметить, что презерватив (97%) был самым известным и самым используемым (60%) средством контрацепции, затем назывались контрацептивные таблетки (63,93%), таблетки экстренной контрацепции (53,45%) и прерванный половой акт (47,48%). С возрастом уровень знаний респонденток о методах и средствах контрацепции повышался. Помимо самих знаний о контрацепции, была проанализирована информированность молодежи о возможностях и надежности разных методов контрацепции. До 80% опрошенных

выбрали вариант ответа «знаю» о возможности забеременеть в результате первого полового контакта, а также о презервативе, как средстве защиты от нежеланной беременности и от ИППП. Чуть больше половины опрошенных (55%) информированы об экстренной контрацепции, о её надёжности и безвредности при условии правильного применения. О низкой надёжности прерванного полового акта и предохранения по циклу знали 40% и 31% учащихся, тогда как о высокой надёжности КОК информированы только 36% учащихся, что, по-видимому, и отразилось на частоте их использования. Гормональные оральные контрацептивы принимали 10% сексуально-активных девушек. Полученные нами данные согласовались с исследованием В.Н. Прилепской.

С появлением опыта половой жизни шире использовались такие менее надёжные способы предохранения от нежеланной беременности, как прерванный половой акт (28%) и предохранение по циклу (7%).

Прослеживалась четкая статистически значимая взаимосвязь: те, кто знали о высокой эффективности КОК, чаще их и применяли: 16,6% против 5,5% ($p = 0,001$). Отметим, что если применение таких ненадёжных средств контрацепции, как предохранение по циклу и прерванный половой акт, было сопоставимым в группах знающих и не знающих об их невысокой надёжности, а статистическая значимость различий групп по данным признакам, рассмотренная выше, была обусловлена отказом от данных методов контрацепции более грамотными девушками, то в случае с гормональными средствами фактор информированности и осознанности выбора играл куда большую роль. Именно поэтому мы убеждены, что необходимо постоянно и в различных формах вести просветительскую работу среди сексуально-активной учащейся молодёжи на тему контрацепции и безопасного сексуального поведения.

На основе оценки знаний и практики использования различных методов предохранения от беременности был дан анализ частоты медицинского прерывания беременности у девушек, живущих половой жизнью. У 24 опрошенных (6,9%) в анамнезе был аборт, причем у 11 – два раза и более. Анализ данных о частоте прерывания беременности у подростков в зависимости от возраста свидетельствовал о высоком проценте абортов, в том числе повторных, в группе девушек 15 лет. Таким образом, ранний половой дебют, по результатам

анкетирования, ассоциируется с рисковым сексуальным поведением и повышенным риском нежеланной беременности.

По результатам анкетирования был проведен многомерный статистический анализ факторов, способствующих возникновению зуда и дискомфорта в области наружных половых органов и появлению патологических выделений, с учетом наличия и отсутствия сексуальных контактов. В качестве потенциально возможных факторов риска рассмотрели гигиенические навыки опрошенных, возраст, семейное благополучие и сексуальную активность. Была построена модель прогнозирования в общей группе респондентов и с разделением на девственниц и сексуально активных подростков.

Оказалось, что в общей группе в 2 раза выше риск появления патологических выделений у сексуально активных девочек по сравнению с девственницами: ОШ =2,16; 95% ДИ: 1,52-3,07), и у девочек с низким уровнем доходов в семье (ОШ =2,01; 95% ДИ: 1,14-3,54).

У сексуально активных девушек патологические выделения из влагалища почти в 3 раза чаще обусловлены низким уровнем доходов в семье (ОШ =2,76; 95% ДИ: 1,23-6,16), проведением интимной гигиены не каждый день (ОШ =2,71; 95% ДИ: 1,05-7,02) и большом числе (более 4) половых партнеров (ОШ =2,86; 95% ДИ: 1,16-7,08). Каждый последующий год половой жизни в подростковом возрасте ассоциировался с увеличением встречаемости данной патологии (ОШ =1,30; 95% ДИ: 1,05-1,62), и соответственно, чем старше девочка вступала в сексуальные отношения, тем ниже был риск развития патологических выделений (ОШ =0,81; 95% ДИ: 0,65-1,02).

Жалобы на дискомфорт и зуд половых путей у подростков в 2,5 раза чаще ассоциировались с редким приёмом душа (3–4 раза в неделю (ОШ =2,50; 95% ДИ: 1,54-4,06) и почти в 3 раза чаще имели связь с не каждодневной интимной гигиеной (ОШ =2,72; 95% ДИ: 1,42-5,23).

Проведен анализ клинико-анамнестических, лабораторных показателей микроценоза влагалища, а также определены полиморфизмы генов иммунного ответа в группе здоровых девочек. Всего в исследовании приняло участие 252 человека в возрасте от 2 до 17 лет включительно.

Для сравнительного анализа состава микрофлоры влагалища изучены микробиологические характеристики биоценоза влагалища с учетом стадий полового развития у здоровых девочек. Разработаны центильные шкалы состава микрофлоры влагалища, ко-

торые возможно использовать для определения референтных значений при гинекологическом обследовании девочек в зависимости от стадии полового созревания.

Так, в нейтральном периоде детства от двух до семи лет включительно, микробиологическая картина влагалищного биоценоза характеризовалась преобладанием анаэробной микрофлоры. У 90,5% обследуемых встречались *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* в количестве $lg5,43\pm0,15$ ГЭ/обр., у 90,5% *Eubacterium spp.* – $lg5,39\pm0,12$ ГЭ/обр., у 91,9% *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – $lg4,43\pm0,11$ ГЭ/обр., у 89,2% *Peptostreptococcus spp.* – $lg5,06\pm0,12$ ГЭ/обр., у 86,5% *Megasphaera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.* – $lg4,74\pm0,13$ ГЭ/обр. Относительное содержание анаэробных микроорганизмов также превалировало в микроценозе влагалища девочек нейтрального периода. Как известно, подобный спектр микроорганизмов у женщины в репродуктивном периоде ассоциирован с бактериальным вагинозом, тогда как у девочек должен рассматриваться нормоценозом, так как при его наличии отсутствуют клинические и лабораторные признаки воспаления. Редкая встречаемость (12,2%), и низкое количественное содержание *Lactobacillus spp.* согласуется с литературными данными З.К. Батыровой (2014), что связано с низкой гормональной активностью яичников.

В препубертате биоценоз влагалища претерпевал изменения: несмотря на превалирование анаэробной микрофлоры, была выше частота встречаемости ДНК *Lactobacillus spp.* (48,6%) и грибов рода *Candida* (в 3 раза) в сравнении с микробиологической характеристикой биоценоза влагалища в группе девочек нейтрального периода, а ОБМ достигала $lg6,69\pm0,20$ ГЭ/обр. Доля *Lachnobiaerrium spp.* / *Clostridium spp.* ($1,35\pm0,63$ %), *Atopobium vaginæ* ($7,28\pm4,12$ %) и *Candida spp.* ($0,59\pm0,41$) относительно ОБМ была выше в сравнении с аналогичными показателями в других возрастных группах.

Известно, что с началом менструаций, когда уровень половых гормонов резко увеличивается и происходит становление регулярных менструаций, pH влагалища меняется и среда приобретает высокую кислотность. По результатам нашего исследования, у девочек в пубертатном периоде ОБМ соответствовала уровню, характерному для женщин в репродуктивном возрасте и, в среднем, составила $lg7,61\pm0,08$ ГЭ/обр. Преобладающими микроорганизмами были

Lactobacillus spp ($lg7,25 \pm 0,12$ ГЭ/обр.), а доля анаэробных микроорганизмов была наименьшая в сравнении с данными показателями в других группах. Изменилось представительство *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Atopobium vaginae*. В сравнении с микрофлорой влагалища девочек в препубертатном периоде, в пубертате в 1,3 раза реже (33%) определялся *Streptococcus spp.*, в 2,3 раза чаще (51,3%) – *Staphylococcus spp.*, ДНК *Megasphaera spp.* диагностировалась у 74,8% девочек пубертатного периода, что в 1,6 раз больше, чем у девочек в возрасте от 8 лет до менархе.

Сравнивая количество микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища у девочек от 2 до 7 лет включительно и в группе девочек в возрасте от 8 лет до менархе, мы отметили более высокое содержание ОБМ ($p = 0,002$); *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$); *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,004$), *Megasphaera spp.* ($p = 0,013$); *Candida spp.* ($p = 0,016$); и низкое содержание *Mobiluncus spp.* ($p = 0,021$) у девочек в препубертатном периоде.

Сравнивая количественное содержание микроорганизмов в пристеночной микрофлоре влагалища в группе девочек в возрасте от 8 лет до менархе и в группе пубертата, мы отметили более высокую ОБМ ($p < 0,001$); еще большее количественное содержание *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$); *Staphylococcus spp.* ($p < 0,001$); *Atopobium vaginae* ($p = 0,004$); и низкое количество *Ureaplasma* ($p < 0,001$) в группе девочек от менархе до 17 лет включительно.

Микроценоз влагалища у девочек в пубертатном периоде характеризуется высоким содержанием ОБМ ($p < 0,001$); *Lactobacillus spp.* ($p < 0,001$); *Staphylococcus spp.* ($p = 0,002$); *Atopobium vaginae* ($p < 0,001$); *Ureaplasma* ($p < 0,001$); *Candida spp.* ($p = 0,007$) и низким содержанием *Peptostreptococcus spp.* ($p < 0,001$) в сравнении с составом микрофлоры влагалища в возрастном периоде от 2 до 7 лет включительно.

Поскольку на современном этапе большое значение в изучении микрофлоры придают определению соотношения анаэробной и аэробной микрофлоры, мы проанализировали частоту встречаемости и количественное содержание аэробной микрофлоры, облигатного сообщества микроорганизмов влагалища и отдельно выделили факультативные анаэробы.

Для девочек нейтрального возраста характерно преобладание облигатных анаэробов ($92,24\pm2,19\%$), количественное содержание которых соответствовало $\lg 5,87\pm0,13$ ГЭ/обр.

Микроценоз влагалища в препубертатном периоде характеризовался большей частотой встречаемости (91,90%) и относительным содержанием ($\lg 34,8\pm5,65\%$) аэробов, чем у девочек в периоде детства. На ряду с этим относительное содержание облигатных анаэробов во влагалище было ниже ($\lg 56,50\pm7,76\%$), чем у девочек от 2 до 7 лет включительно ($p=0,001$).

С менархе относительное содержание аэробов во влагалище у девочек становится преобладающим (65,43%), при одновременном снижении в 2 раза содержания облигатных анаэробов относительно ОБМ, в сравнении с биоценозом влагалища девочек в возрасте от 8 лет до менархе.

Таким образом, во влагалище у девочек нейтрального периода определено самое низкое содержание аэробов ($\lg 4,10\pm0,11$ ГЭ/обр.), тогда как в препубертатном периоде эти значения были достоверно выше ($\lg 5,34\pm0,32$ ГЭ/обр. ($p<0,001$), а в пубертате количество ДНК аэробных микроорганизмов было в 1,7 раз больше, чем в возрасте от 2 до 7 лет, и в 1,4 раза больше, чем в возрасте препубертата. Аналогичные изменения прослеживаются и в относительных показателях микрофлоры влагалища.

Обобщение результата сравнительного анализа микробных сообществ во влагалище с учетом возрастных периодов позволило выявить следующую закономерность: по мере взросления во влагалище в 6 раз возрастает относительное содержание аэробов у девочек препубертатного периода ($p<0,001$) по сравнению с нейтральным периодом и в 1,6 раз – у девочек в препубертатном и пубертатном периоде ($p<0,008$). Обратные изменения прослеживались в группе анаэробов.

Поскольку возрастные периоды не точно отражают степень полового развития ребенка и имеются индивидуальные возрастные отклонения формирования вторичных половых признаков и менструальной функции, для определения начала и прогрессирования полового развития детей во всем мире принята единая шкала Таннера.

Проведен сравнительный анализ биоценоза влагалища с учетом стадий полового развития согласно шкале Таннера. Сообщений о подобных исследованиях нет в литературе, и они представляют как научный, так и практический интерес.

Состав биоценоза влагалища в группе девочек на I стадии полового развития по шкале Таннера представлен облигатными анаэробами: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* ($33,30 \pm 2,68\%$), *Eubacterium spp.* ($27,18 \pm 2,09\%$), *Peptostreptococcus sp.* ($10,78 \pm 1,08\%$). Только у 15% девочек определялась *Lactobacillus spp.*, абсолютное количество которой составило $\lg 4,35 \pm 0,54$ ГЭ/обр. пристеночной микрофлоры влагалища. У 12,5% обследуемых девочек определялась ДНК *Candida spp.* в абсолютном количестве $\lg 3,43 \pm 1,18$ ГЭ/обр.

В группе девочек на II стадии развития по шкале Таннера микрофлора влагалища характеризовалась в 3 раза большей частотой встречаемости (54,5%) и в 6 раз более высоким относительным содержанием $26,01 \pm 13,43\%$ ДНК *Lactobacillus spp.*, чем у девочек на I стадии. Относительное содержание *Eubacterium spp.* во влагалище в 2 раза ($13,08 \pm 3,05\%$), а *Megasphaera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.* – в 5 раз меньше, чем у девочек на I стадии полового созревания, при этом *Atopobium vaginae* выявляется у 45,5% девочек в относительном количестве $\lg 6,27 \pm 6,27\%$ ОБМ.

В группе девочек на III стадии по Таннеру микробиота влагалища имела в 2 раза большее относительное количество *Lactobacillus spp.* ($49,98 \pm 16,66\%$) и частоту встречаемости ДНК *Candida spp.* (40%) и в 4 раза меньшее ($\lg 7,99 \pm 5,54\%$) относительное количество и в 3 раза меньшую встречаемость (30,0%) ДНК *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, чем в группе девочек со II стадией полового созревания.

В группе девочек с IV стадией полового развития по Таннеру выявлена высокая частота встречаемости *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (94,4%), *Eubacterium spp.* (88,9%), *Lactobacillus spp.* (83,3%), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (83,3%), *Peptostreptococcus spp.* (83,3%) и *Ureaplasma* (38,9%).

У девочек на V стадии полового развития биоценоз влагалища сходен по микробному составу с таковым на предыдущей стадии, за исключением *Atopobium vaginae*, относительное содержание которого было в 12 раз выше.

Микроценозу влагалища свойственны закономерные изменения, связанные с активизацией стероидной функции яичников и появлением эстрогенного влияния, создающего условия для развития аэробной флоры и *Lactobacillus spp.* На I стадии в сравнении с дру-

гими и на III по сравнению с IV стадией полового созревания состав пристеночной микрофлоры влагалища имел максимальное число достоверных различий в количественном содержании микроорганизмов, тогда как между II и III, а также IV и V стадиями полового развития биоценоз влагалища был схож по количественному составу. С учетом полученных результатов для изучения микроценоза влагалища были объединены группы девочек со II и III стадией и сформирована группа девочек с IV и V стадией полового развития согласно критериям Таннера.

В сформированных группах определена доля во влагалище *Lactobacillus spp.*, доля факультативных и облигатных анаэробов относительно ОБМ.

При I стадии полового развития по Таннеру в микробном составе влагалища преобладали облигатные анаэробы (89%). Тогда как доля *Lactobacillus spp.* и факультативных анаэробов в микроценозе влагалища соответствовала 5% и 6%.

При II и III стадии полового развития по Таннеру относительное количество *Lactobacillus spp.* во влагалище было в 6 раз выше (28%), чем при I стадии, при этом доля факультативных анаэробов составила 2%, облигатных анаэробов – 70%.

На III стадии полового развития нормоценоз влагалища характеризовался преобладанием *Lactobacillus spp.* (51%) при более низком относительном количестве облигатных (33%) и факультативных анаэробов (16%).

На IV стадии полового созревания доля *Lactobacillus spp.* составила 67%, факультативных анаэробов – 4%, облигатных анаэробов – 29% ОБМ.

Для V стадии полового развития было характерно высокое относительное содержание *Lactobacillus spp.* – до 67% ОБМ. Доля факультативных анаэробов была 3%. Облигатные анаэробы составили 1/3 ОБМ среди девочек пубертатного периода.

Определив количество геном-эквивалентов представителей микробных сообществ микрофлоры влагалища (доля *Lactobacillus spp.*, доля факультативных анаэробов, доля облигатных анаэробов относительно ОБМ), предварительно разделив их на центильные коридоры, мы рассчитали средние значения, которые можно использовать в гинекологической практике для определения референтных пределов содержания микробных сообществ с учетом стадий полового развития.

Нормоценоз влагалища девочек, находящихся на I стадии полового развития, характеризовался отсутствием *Lactobacillus spp.*, высоким абсолютным содержанием облигатных анаэробов (в диапазоне $lg5,14-6,67$ ГЭ/обр.) и широким диапазоном количественного содержания факультативных анаэробов (от отсутствия до $lg4,25$ ГЭ/обр.).

У девочек со II стадией полового развития по Таннеру частота встречаемости во влагалище *Lactobacillus spp.* достигала $lg4,25$ ГЭ/обр., но в большинстве случаев бактерии не определялись. Количество облигатных анаэробов в пристеночном биоценозе влагалища находилось в диапазоне $lg5,10-7,28$ ГЭ/обр., а содержание факультативных анаэробов находилось в пределах, соответствующих I стадии полового развития.

При III стадии полового созревания у 100% девочек во влагалище определялись *Lactobacillus spp.* в количестве $lg3,00-7,93$ ГЭ/обр. Количество облигатных анаэробов было ниже ($lg3,46-6,43$ ГЭ/обр.) по сравнению с количественным содержанием во влагалище у девочек на I и II стадии полового развития. Абсолютное содержание факультативных анаэробов варьировало в пределах $lg3,00-4,59$ ГЭ/обр.

Нормоценоз влагалища девочек, находящихся на IV стадии полового развития, характеризовался высоким абсолютным содержанием *Lactobacillus spp.* ($lg7,00-8,00$ ГЭ/обр.), облигатных анаэробов ($lg4,51-7,20$ ГЭ/обр.), а также наличием факультативных анаэробов ($lg3,00-4,35$ ГЭ/обр.).

Биоценоз влагалища у девочек при V стадии полового развития по количественному содержанию соответствовал сообществу микроорганизмов, характерных для микроценоза влагалища при IV стадии по Таннеру, за исключением факультативных анаэробов, так как у части девочек они отсутствовали.

Центильная оценка микробиоты влагалища у девочек с использованием метода ПЦР в реальном времени с оценкой определенных представителей микробных сообществ и их количества помогла объективизировать как количественную, так и качественную характеристику биоты слизистой оболочки влагалища у здоровых девочек от 2 до 17 лет с учетом стадий полового развития. Полученные результаты исследования можно использовать в практической деятельности гинекологов для определения нарушений в микроценозе влагалища у детей.

Учитывая, что одним из факторов возникновения вульвовагинита в детском возрасте является нарушение правил интимной гигиены девочки, были изучены особенности микробного пейзажа в зависимости от таких гигиенических факторов, как частота приёма душа, частота подмывания наружных половых органов, и смены нижнего белья у девочек разных возрастов.

Оценивая особенности микрофлоры влагалища в зависимости от гигиенических навыков у девочек с I стадией полового развития, были сделаны выводы, что приём душа не оказывал влияния на микрофлору влагалища, а достаточным числом подмываний оказалось двукратное подмывание девочки утром и вечером. При частых подмываниях половых органов (после каждого посещения туалета) увеличивалась встречаемость в микроценозе влагалища: *Lactobacillus spp.* (22%), *Enterobacterium spp.* (44%), *Streptococcus spp.* (55,6%), *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* (11,1%), по сравнению с девочками, которые проводили процедуры интимной гигиены 2 раза в день.

В группе девочек находившихся на II–III стадии полового развития по Таннеру, аналогично выявленным особенностям у девочек на I стадии полового развития, приём душа не влиял на микрофлору влагалища, тогда как нерегулярная интимная гигиена (подмывание половых органов 3–4 раза в неделю) ассоциировалось с высоким содержанием *Atopobium vaginæ* ($p = 0,032$), а при редких (3–4 раза в неделю) и частых (после каждого посещения туалета) подмываниях наружных половых органов увеличивалась встречаемость *Enterobacterium spp.* По мере урежения подмываний (3–4 раза в неделю) *Streptococcus spp.*, *Atopobium vaginæ* и *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* встречались в 100% случаев, а *Staphylococcus spp.* в 50%, что значимо выше, чем в других группах.

Ежедневная смена нижнего белья в данной группе обследуемых оказалась достаточной для поддержания нормоценоза влагалища, так как достоверной связи более частой смены белья с количественным составом микрофлоры влагалища выявлено не было, а более редкая смена белья достоверно увеличивала содержание *Ureaplasma* ($lg4,50 \pm 0,47$ ГЭ/обр.) ($p = 0,041$) по сравнению с девочками, проводившими смену белья ежедневно.

Среди девочек, относившихся к IV–V стадии полового развития по Таннеру, нерегулярный приём душа приводил к достоверному

увеличению общей бактериальной массы ($p = 0,045$), а нерегулярная интимная гигиена (3–4 раза в неделю) характеризовалась высокой концентрацией условно патогенной микрофлоры во влагалище: *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* ($p = 0,044$), *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,033$) и высокой встречаемостью *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (100%).

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что несоблюдение правил общей и интимной гигиены способствует увеличению количества облигатной и транзиторной пристеночной микрофлоры влагалища, и может при воздействии дополнительных факторов вызвать воспалительный процесс в вульве и влагалище.

В настоящее время убедительно доказана ведущая роль иммунной системы в развитии и течении воспалительных заболеваний. Существование полиморфизмов одиночных нуклеотидов в генах человека, кодирующих цитокины, определяет различные уровни их синтеза в ответ на инфекцию и влияет на развитие и клиническое течение заболевания.

В связи с этим нами были выполнены исследования полиморфизма генов иммунной системы у девочек в возрасте от 2–17 лет, проживающих в г. Самара. Проанализированы 10 полиморфизмов генов провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10, TGF β 1) цитокинов. По результатам определения и анализа полиморфизмов генов иммунной системы в популяции девочек по локусам про- и противовоспалительных цитокинов был выявлен ряд отличий от частоты распределения полиморфизмов среди жительниц Москвы и Европы (открытые данные).

У девочек, проживающих в г.о. Самара, преобладали одиночные нуклеотидные замены, приводившие к увеличению продукции IL-10: частота определения генотипа GG в локусе IL-10 (A-1082G), минорного для жительниц г. Москва и популяции европеоидов, среди девочек г.о. Самара преобладала и составила 37,7% против 18,3% ($p = 0,01$) и 25,3% ($p = 0,01$), соответственно. Это свидетельствует о дисбалансе в цитокиновой сети, что, наряду с экологическими и социальными факторами, может способствовать высокому распространению инфекционных заболеваний.

Суммировав все данные, полученные в ходе нашего исследования, мы провели когортное проспективное исследование по развитию воспалительных заболеваний половых путей. Длительность

наблюдения составила 1 год. Отслежено состояние здоровья половой сферы у 167 участниц исследования, из исследования выбыло несколько девочек по причине дебюта половой жизни и те девочки, чей возраст на момент исследования был старше 17 лет. Девочки были разделены на 2 группы: первая группа – 52 девочки, у которых через год наблюдения возникло нарушение микрофлоры влагалища (с реализованным вульвовагинитом), и вторая группа – без воспалительных заболеваний наружных половых путей. В каждой из групп провели сравнительный анализ полиморфизмов генов иммунного ответа, состояния микрофлоры влагалища на момент профилактического осмотра, особенностей соматического анамнеза и личной гигиены. В свою очередь, каждую группу разделили в соответствии периодизацией полового развития по Таннеру: I, II–III и IV–V стадии.

Были построены многомерные прогностические модели для предсказания риска воспалительных заболеваний половых путей у девочек от 2 до 17 лет. Математическое моделирование проводили, используя метод деревьев решений (алгоритм CART) и логистическую регрессию.

Анализ гигиенических навыков у девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом и девочек без патологии выявил более низкую гигиеническую культуру у девочек основной группы. Так, приём душа не каждый день у девочек нейтрального периода был в 4,5 раза чаще в группе девочек с прогнозируемым вульвовагинитом ($p = 0,033$). Для девочек на II и III стадии полового развития с диагностированным бактериальным вульвовагинитом был характерен нерегулярный приём душа и редкая смена белья в 20%, тогда как в группе сравнения 100% респондентов проводили душ и смену белья ежедневно. В 2 раза чаще нарушили гигиену (душ не каждый день 35,7%) девочки на IV и V стадии полового развития относительно группы респондентов без патологии (16,3%).

Сравнительный анализ частоты встречаемости абсолютного и относительного содержания микроорганизмов во влагалище у девочек основной группы и группы сравнения на момент профосмотра имеет свои особенности. Микроценоз влагалища девочек на I стадии полового развития с реализованным бактериальным вульвовагинитом сопровождался достоверно более низким содержанием ($p = 0,027$) и относительным количеством ($p = 0,030$) *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, абсолютным содержанием

Peptostreptococcus spp. ($p = 0,032$), сообщества облигатных анаэробов ($p = 0,027$), относительным содержанием *Megasphaera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.* ($p = 0,045$), а также большей долей в ОБМ *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* ($p = 0,043$), чем у девочек без вульвовагинитов. Учитывая, что облигатные анаэробы, *Peptostreptococcus spp.* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, по результатам нашего исследования, представляют нормоценоз для микробной среды влагалища девочек на I стадии полового развития, то снижение абсолютного содержания этих микроорганизмов можно расценивать, как маркер дисбиоза.

Сравнительная характеристика биоценоза влагалища у здоровых девочек и девочек с развившимся вульвовагинитом при II–III и IV–V стадии полового развития по Таннеру достоверных отличий не выявила.

Учитывая, что девочки с началом полового развития (начиная со II стадии по Таннеру) находятся под непосредственным воздействием женских половых гормонов, а микрофлора влагалища смещается в сторону преобладания аэробов, мы объединили группы девочек на II, III, IV и V стадиях полового развития.

Сравнительный анализ в объединенной группе девочек (II–V стадии полового развития по Таннеру), у которых в дальнейшем развился вульвовагинит, дал следующие результаты: достоверно более низкое количество *Lactobacillus spp.* ($p = 0,007$) и аэробов ($p = 0,002$), чем в группе здоровых детей, что служит подтверждением особой роли лактобактерий в механизмах колонизационной резистентности биоценоза влагалища с момента активизации яичникового стероидогенеза.

Молекулярным субстратом индивидуальной изменчивости, силы и особенностей протекания локального иммунного ответа служит полиморфизм генов системы цитокинов. Как возможный фактор риска возникновения воспалительных заболеваний наружных половых органов нами были изучены ассоциации полиморфизмов генов иммунного ответа с развитием бактериального вульвовагинита.

Анализ полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов у девочек в возрасте от 2 до 17 лет позволил выявить, что воспаление наружных половых органов у девочек ассоциировано с носительством низкопродуктивного аллеля С-3953 гена противовоспалительного цитокина IL-1 β (встречается у $35,0 \pm 5,8\%$ против

21,0±2,9% у девочек без патологии; $p = 0,014$). У девочек-носителей аллеля С вульвовагинит развивается в 2,06 раза чаще (95% Д.И. 1,15-3,69), чем у девочек-носителей аллеля Т.

Носительство высокопродуктивных аллелей С гена противовоспалительного цитокина IL-10 в локусах -819 (встречается у 79,0±2,8% против 63,0±5,8% у девочек без патологии; $p = 0,001$) и -592 (встречается у 68,0±6,2% против 44,0±4,5% у здоровых девочек; $p = 0,000006$), также ассоциировано с бактериальным вульвовагинитом у детей. У гомозигот СС указанных аллелей заболевание развивается чаще по сравнению с гетерозиготами. Гомозигота СС в локусе -819 гена IL-10 увеличивает риск развития бактериального вульвовагинита в 2,4 раза, а гомозигота СС в локусе -592 увеличивает риск в 10,88 раз.

Таким образом, выявлена четкая ассоциация бактериального вульвовагинита у девочек с наличием точечных мутаций в генах цитокинов, приводящих к снижению продукции провоспалительного цитокина IL-1 β и повышению продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Доказанные ассоциации полиморфизмов С-3953Т в гене IL-1 β и С-819Т, С-592А в гене IL-10 с бактериальным вульвовагинитом, а также малоинвазивная техника забора материала (патент на полезную модель №169209 от 09.03.2017) стали основой удобного метода выявления групп риска развития воспалительных заболеваний наружных половых органов в детском возрасте.

После сравнительного анализа встречаемости полиморфизмов генов иммунного ответа в группе девочек с реализованным вульвовагинитом и в группе без патологии было охарактеризовано абсолютное и относительное содержание микроорганизмов и микробных ассоциаций во влагалище у носительниц различных аллелей генов иммунного ответа, ассоциированных с воспалительными заболеваниями наружных половых путей.

Все девочки были сгруппированы с учетом стадии полового развития и наличием аллелей генов: IL-1 β С-3953Т, IL-10 С-592А и С-819Т.

У девочек с I стадией полового развития, гомозиготных по аллели С гена IL-1 β локуса 3953, отмечено высокое содержание во влагалище *Enterobacterium spp.* ($p = 0,027$). Высокое содержание *Enterobacterium spp.* многие авторы расценивают как причину развития бактериального вульвовагинита у детей [1, 118]. Для девочек на II–III стадии полового развития, гомозиготность СС представленного интерлейкина ассоциирована с наличием *Ureaplasma*

(*urealyticum* + *parvum*) в количестве $lg3,60 \pm 1,30$ ГЭ/обр. и более редкой встречаемостью *Lactobacillus spp.* По сравнению с гетерозиготами СТ и гомозиготами ТТ. У девочек II–III стадии, имеющих генотип ТТ в гене IL-1 β в локусе 3953, абсолютное ($lg3,05 \pm 0,05$ ГЭ/обр., $p = 0,036$) и относительное количество ($lg0,08 \pm 0,07$ ГЭ/обр., $p = 0,43$) *Eubacterium spp.* в микроценозе влагалища было меньше, чем при носительстве других аллелей. Низкое количество *Lactobacillus spp.* в пристеночной микрофлоре влагалища может свидетельствовать о недостаточной защитной функции данных микроорганизмов.

Особенностью микробиоты влагалища для девочек, находившихся на IV–V стадии полового развития, гомозиготных по аллелю Т гена IL-1 β в локусе 3953, было низкое количество *Staphylococcus spp.* – $lg3,53 \pm 0,31$ ГЭ/обр. ($p = 0,043$), факультативных анаэробов – $lg3,50 \pm 0,26$ ГЭ/обр. ($p = 0,012$) и редкая встречаемость *Streptococcus spp.* (7,7%) и *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* (30,8%), в сравнении с носителями других аллелей. Учитывая, что условно-патогенная микрофлора влагалища является одним из этиологических факторов возникновения воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, снижение ее количества у носительниц гомозигот по аллелю Т гена IL-1 β (С-3953-Т) имеет протективную функцию.

Микроценоз влагалища при различных полиморфизмах гена IL-10 (С-819Т) у девочек на I стадии полового развития характеризовался минимальным содержанием аэробов и факультативных анаэробов $lg3,68 \pm 0,33$ ГЭ/обр. ($p = 0,025$), большой долей содержания облигатных анаэробов ($99,94 \pm 0,04\%$), отсутствием *Streptococcus spp.* у девочек, гомозиготных по аллелю Т (генотип ТТ). Данный микробный пейзаж характерен для нормоценоза влагалища, а гомозиготам по аллелю Т гена IL-10 (С-819Т) присущ более здоровый состав микрофлоры, характерной для I стадии полового развития по шкале Таннера.

Высокое относительное содержание *Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.* ($7,43 \pm 1,70\%$) отмечено у девочек-носительниц аллеля СС.

Минимальное количество *Staphylococcus spp.* – $lg3,30 \pm 0,23$ ГЭ/обр., ($p = 0,033$) наблюдалось у носительниц гетерозигот по гену IL-10 С-819Т. Те же данные получены при определении относительного содержания микроорганизмов.

У всех девочек на II–III стадии полового развития, гомозиготных по аллелю Т гена IL-10 (С-819Т) в микроценозе влагалища определялись *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*

Биоценоз влагалища у девочек с разными аллелями гена IL-10 (С-592А) на I стадии полового развития характеризовался: высоким абсолютным количеством ОБМ ($p = 0,019$) и облигатных анаэробов ($p = 0,016$) у девочек-гомозигот по аллелю С. У гетерозигот *Lactobacillus spp.* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* во влагалище не встречались. У девочек-гомозигот по аллелю А выявлено низкое содержание *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* ($p = 0,010$), факультативных анаэробов, как в абсолютных ($p = 0,017$), так и в относительных ($p = 0,048$) единицах.

У девочек, находящихся на II и III стадии полового развития, относительное содержание *Megasphaera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.* было максимальным ($p = 0,05$) в случае гетерозиготы АС, и не встречалось у девочек-гомозигот АА.

У девочек IV–V стадии полового развития, гомозиготных по аллелю А (генотип АА) гена IL-10 (С-592А), содержание бактериальной массы ($p = 0,05$) и *Staphylococcus spp.* ($p = 0,05$) было выше, чем при носительстве других аллелей. Высокое количественное содержание *Atopobium vaginae* диагностировано во влагалище у девочек, гомозиготных по аллелю С (генотип СС) гена IL-10 (С-592А).

Для создания прогностической модели для определения риска вульвовагинита использовали метод математического моделирования – логистическую регрессию и многомерную модель по алгоритму Вальда с пошаговым отбором более широкого спектра предикторов (предсказывающих факторов). В качестве потенциальных предикторов отбирали наиболее существенные: генетические полиморфизмы цитокинов; заболевания в анамнезе (ЛОР-органов, пищеварительной и мочевыделительной системы, вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, аллергия), анамnestические данные; особенности протекания беременности у мамы (перво- и повторнобеременные, рождение в срок и преждевременные роды); гигиенические факторы (приём душа, интимная гигиена, смена белья) и особенности микробного спектра влагалища.

Было выполнено моделирование с учетом стадий развития по Таннеру. Для девочек с I стадией развития по Таннеру модель была построена на 56 наблюдениях. У 41 девочки выявлена норма, у 15 –

клинические или лабораторные признаки бактериального вульвовагинита. Построено две логистические модели. Из первой модели следовало, что нерегулярный приём душа увеличивал риски развития вульвовагинита в 6 раз (ОШ =6,04; 95% ДИ: 1,09-33,38), а увеличение суммарного количества облигатных анаэробов эти риски снижало: ОШ =0,55 (95% ДИ: 0,31-0,97).

В построении модели 2 использовалось относительное, а не абсолютное количество микроорганизмов. По результатам математического моделирования установлено, что увеличивало риски вульвовагинита в 5 раз наличие хотя бы одного аллеля С гена IL-10 в локусе 819 в гомо- или гетерозиготной форме (генотипы СТ или СС): ОШ =4,95 (95% ДИ: 1,17-20,91) и смещение влагалищной микробиоты в сторону лактобактерий.

Заметим, что в обеих полученных моделях учитывались микроорганизмы, разных групп и с противоположным влиянием. Факультативные анаэробы – *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и лактобактерии, характерные для половозрелых женщин, в детском возрасте были ассоциированы с риском развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища.

Математическое моделирование в группах девочек на II–III и девочек на IV–V стадии полового развития имело широкий ДИ, включающий 1, поэтому уверенно говорить о выявленных факто-рах как предикторах высокого риска развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища нельзя. При объединении девочек II, III, IV, V стадии полового развития по Таннеру и построении математической модели получили достоверные данные, совпадающие с результатами, характерными для девочек IV и V стадии полового развития, имеющие высокий уровень достоверности.

Увеличивали риск развития бактериального вульвовагинита у девочек в изученной группе: в 4,5 раза – наличие аллеля С (генотипы СТ или СС) гена IL-1 β C-3953T (ОШ =4,48; 95% ДИ:1,47-13,67); в 7,5 раз – аллергические заболевания в анамнезе (ОШ =7,59; 95% ДИ:1,58-36,47).

Снижали риск бактериального вульвовагинита частые вирусные заболевания в анамнезе (ОШ =0,27; 95% ДИ: 0,09-0,87), и увеличение содержание аэробов во влагалище на 1 (ОШ =0,98; 95% ДИ: 0,96-0,99).

Для создания удобной рабочей схемы для оценки риска возникновения бактериального вульвовагинита с учетом стадии полового развития построены многомерные прогностические модели методом

деревьев решений (алгоритм CART). В группу исследования вошли девочки, у которых клинически или лабораторно был подтвержден бактериальный вульвовагинит. Учитывая возрастные особенности, связанные с микроценозом влагалища, девочек разделили на две группы: первая группа – девочки с I стадией полового развития, вторая группа – девочки со II–V стадией полового развития.

По результатам математического моделирования, благоприятным для девочек, находящихся на I стадии полового развития, было наличие одновременно двух факторов: преобладание облигатных анаэробов в микробиоте влагалища и гомозиготность ТТ полиморфного варианта гена IL-10 (С-819Т). Нарушение хотя бы одного из этих условий – преобладание лактобактерий или присутствие хотя бы одного аллеля С вышеназванного гена – приводило к повышенному риску вульвовагинита у девочек с I стадией полового созревания.

Для девочек на II–V стадии полового развития благоприятны были гомозиготность по аллелю А гена IL-10 (С-592-А) и гомозиготность по аллелю Т гена IL-1 β (С-3953-Т). Известно, что замена аллеля Т гена IL-1 β на аллель С приводит к более низкой продукции данного провоспалительного цитокина и клинически ассоциирована с менее интенсивным иммунным ответом на антиген. В сочетании с недостаточным уровнем гигиены это может стать решающим в формировании воспалительного процесса. При замене аллеля А в позиции -592 гена IL-10 на аллель С происходит повышение продукции цитокина. Поскольку IL-10 – противовоспалительный цитокин, то повышение его синтеза на этапах реализации иммунного ответа при инфекции также может привести к снижению эффективности механизмов иммунной защиты. Несмотря на генетическую детерминированность повышенной продукции IL-10, из полученного дерева решения следует, что эта возможность реализуется лишь при гигиенических погрешностях.

На основании достоверных факторов риска, полученных в регрессионной модели, предложены рекомендации по профилактике воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в группе риска по развитию вульвовагинита для родителей и девочек в возрасте 16 лет и старше.

Апробация предложенного подхода проведена на 167 участницах исследования. Их разделили на две группы: 52 девочки участ-

вовали в апробации разработанной нами профилактической программы и составили основную группу (группу риска по развитию бактериального вульвовагинита), а 115 девочек составили группу контроля. В контрольной группе девочки получали общепринятые рекомендации детского гинеколога в обычном объёме.

Для оценки эффекта разработанной профилактической программы рассчитали ряд количественных показателей согласно рекомендациям Г.П. Котельникова, А.С. Шпигеля.

Частота рецидивов в основной группе составила 17,3% (95% ДИ: 9,4-29,7%), в то время как в группе контроля – 34,8% (95% ДИ: 26,7-43,9%), $p = 0,035$ по критерию хи².

В данном исследовании частоты рецидивов при проведении дополнительных профилактических мероприятий снизились на 17,5% (95% ДИ: 2,7-29,5%), то есть практически вдвое:

COP (снижение относительного риска) = $(34,8 - 17,3) / 34,8 \times 100\% = 50,2\%$.

ОШ рецидива составило 0,39 (95% ДИ: 0,17-0,89).

Следует отметить, что предложенная профилактическая программа не имеет побочных эффектов, проста и удобна в применении для семьи пациентки и не занимает много дополнительно времени у врача детского гинеколога.

Все вышеизложенное подтверждает эффективность профилактических рекомендаций и возможность использования их в практическом здравоохранении для снижения риска возникновения бактериального вульвовагинита в детском возрасте.

Интерес представляет дальнейшее совершенствование алгоритма профилактики воспалительных заболеваний наружных половых путей в детском возрасте с применением современных компьютерных программ и выделением групп риска на основе персонализированного подхода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
ГЭ/обр. – геном-эквивалент на образец.
ДИ – доверительный интервал.
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем.
КВМ – контроль взятия материала.
КОЕ – колониеобразующая единица.
КОК – комбинированные оральные контрацептивы.
ЛОР-органы – ларингооторинологические органы (нос, горло, ухо и придаточный аппарат).
ОБМ – общая бактериальная масса.
ОРВИ – острые респираторные вирусные заболевания.
ОРЗ – острые респираторные заболевания.
ОШ – отношение шансов.
ПЦР – полимеразная цепная реакция.
УПМ – условно-патогенный микроорганизм.
AUC – площадь под кривой (Area Under Curve).
BVAB – бактерия, ассоциированная с бактериальным вагинозом (Bacterial Vaginosis Associated Bacteria).
CART – классификационные и регрессионные деревья (Classification And Regression Tree).
CSF – колониестимулирующие факторы (colony stimulating factors).
IFN – интерфероны.
IL – интерлейкины.
рН – водородный показатель.
ROC – рабочая характеристика приёмника (Receiver Operator Characteristic).
TGF – трансформирующие факторы роста (transforming growth factors).
TNF – фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor).

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Центильные интервалы количественного содержания групп микроорганизмов в биоценозе влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития.
2. Схема принятия решения для определения тактики лечебно-профилактических мероприятий и динамического наблюдения за пациентками.
3. Модернизированный одноразовый инструментарий для забора биологических материалов: инструмент для буккального скоба (патент на полезную модель № 169209 от 09.03.2017).
4. Модернизированный детский гинекологический шпатель (патент на полезную модель № 160118 от 10.02.2016).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Этиологическая картина неспецифического вульвовагинита у девочек [Текст] / Л.В. Адамян, И.Е. Колтунов, Е.В. Сибирская [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – Т. 67. – №2. – С. 12–13.
2. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления [Текст] / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – Саратов, 1986. – 45 с.
3. Анкирская А.С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища, диагностика оппортунистических вагинитов [Текст] / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Медицинская технология. – М.: ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, 2011.
4. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты [Текст] / А.С. Анкирская // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – №2(17). – С. 23–28.
5. Анкирская А.С. Инфекции влагалища: диагностика. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища [Текст] / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – №3. – С. 206–210.
6. Анкирская А.С. Особенности нормальной микрофлоры влагалища у девочек дошкольного возраста [Текст] / А.С. Анкирская, Е.В. Уварова, В.В. Муравьева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – №4. – С. 54–58.
7. Афиногенова А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса [Текст] / А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011. – №3 (61). – С. 119–125.
8. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и возможности терапии [Текст] / Г.Р. Байрамова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №6. – С. 64–66.
9. Баранов И.И. Экология влагалища и воспалительные заболевания половых органов [Текст] / И.И. Баранов // Гинекология. – 2010. – Т. 12. – №3. – С. 4–6.
10. Батырова З.К. Особенности микробиоценоза слизистой оболочки влагалища у девочек с вульвовагинитом при использовании молекулярно-генетических методов диагностики [Текст] / З.К. Батырова, Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова // Ремедиум. – 2014. – №4. – С. 42–48.
11. Бебнева Т.Н. Роль эстриола в поддержании биоценоза влагалища [Текст] / Т.Н. Бебнева, А.Б. Летуновская // Гинекология. – 2011. – Т. 13. – №2. – С. 22–26.

12. Бодиенкова Г.М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии [Обзор] [Текст] / Г.М. Бодиенкова, Ж.В. Титова // Успехи современного естествознания. – 2015. – №1. – С. 616–620.
13. Болдырева М.Н. Исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени [Текст]: методическое пособие для лаборантов / М.Н. Болдырева, А.Е. Донников, Л.В. Тумбинская [и др.]. – М., 2009. – 43 с.
14. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы [Текст]: дис. ... д-р. биол. наук / О.В. Бурменская. – М., 2014. – 249 с.
15. Бухарин О.В. Экология микроорганизмов человека [Текст] / О.В. Бухарин, А.В. Валышев, Ф.Г. Гильмутдинова [и др.]. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 490 с.
16. Вараксин А.Н. Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине: монография [Текст] / А.Н. Вараксин. – Екатеринбург, 2006. – 256 с.
17. Вельтищев Ю.Е. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей [Текст] / Ю.Е. Вельтищев, В.В. Длин // Лекция для врачей. Приложение к журналу Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – М., 2005. – С. 78.
18. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей, иммунная недостаточность. Лекция для врачей № 21 [Текст] / Ю.Е. Вельтищев // Приложение к журналу Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – М., 2000. – 92 с.
19. Виноградова Т.В. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите [Текст] / Т.В. Виноградова [и др.] // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2014. – Т. 59. – №1. – С. 76–81.
20. Вольф А.С. Атлас детской и подростковой гинекологии [Текст]: пер. с нем. / А.С. Вольф, Ю.Э. Миттаг; под ред. В.И. Кулакова. – М., 2004. – 304 с.
21. Ворошилина Е.В. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности [Текст] / Е.В. Ворошилина, Л.В. Тумбинская, А.Е. Донников [и др.] // Инфекции в гинекологии. – 2010. – Т. 68. – №3. – С. 108–111.
22. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей - новые решения старой проблемы [Текст] / А.А. Вялкова, В.А. Грищенко, Л.М. Гордиенко // Нефрология. – 2010. – Т. 14. – №4. – С. 63–76.
23. Герасимова Н.М. Особенности диагностики аэробного вагинита [Текст] / Н.М. Герасимова // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2004. – №5. – С. 74–78.

24. Гинекология. Национальное руководство [Текст] / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1150 с.
25. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология [Текст] / Ю.А. Гуркин. – М.: Изд-во МИА, 2009. – 698 с.
26. Гуркин Ю.А. Лечение вульвовагинитов у девочек [Текст] / Ю.А. Гуркин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. – №2. – С. 92–98.
27. Гуркин Ю.А. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек [Текст] / Ю.А. Гуркин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – №5. – С. 15–20.
28. Гусева Е.В. Сочетанная патология мочевыводящих путей и половой систем у девочек [Текст] / Е.В. Гусева, И.В. Кузнецова, С.Н. Николаева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – №3. – С. 50–54.
29. Гусева Е.В. Структура вульвовагинальной патологии у девочек разных возрастных групп [Текст] / Е.В. Гусева, И.В. Кузнецова, С.Н. Николаева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – №1. – С. 33–37.
30. Дмитриев Г.А. Бактериальный вагиноз [Текст] / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М.: Бином, 2008. – 192 с.
31. Довлетханова Э.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии [Текст] / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 36. – С. 36–40.
32. Долгушина В.Ф. Вульвовагиниты у девочек: уч. пособие для студ., интерн., кл. ординат., врачей / В.Ф. Долгушина. – Челябинск: Изд-во Челябинская гос. мед. акад., 2008. – 20 с.
33. Захарова И.Н. Вульвовагиниты в детском и подростковом возрасте [Текст] / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.М. Творогова. – М., 2008. – 25 с.
34. Здравоохранение в России. 2017 [Текст]: Статистический сб. Росстат. – М., 2017. – 170 с.
35. Зиядуллаев У.Х. Состояние иммунитета при кандидозном вульвовагините у девочек подростков [Текст] / У.Х. Зиядуллаев // Проблемы репродукции. – 2014. – №2. – С. 32–34.
36. Зиядуллаев У.Х. Цитокиновый профиль при кандидозном вульвовагигите в подростковом и юном возрасте [Текст] / У.Х. Зиядуллаев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – №6. – С. 817–820.
37. Имангулова М.М. Полиморфизм кластера гена интерлейкина 1 у больных туберкулезом легких [Текст] / М.М. Имангулова, А.Р. Бикмаева, Э.К. Хуснутдинова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – №1. – С. 36–41.
38. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз [Текст] / Е.Ф. Кира. – М.: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.

39. Кира К.Ф. Бактериальный вагиноз [Текст] / К.Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – №3. – С. 37.
40. Кириллова Е.Н. Вульвовагинит у детей [Текст] / Е.Н. Кириллова, С.А. Павлюкова, Н.С. Акулич // Медицинский журнал. – 2017. – Т. 60. – №2. – С. 151–153.
41. Кисина В.И. Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции [Текст] / В.И. Кисина // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4. – №7. – С. 364–367.
42. Кобринский Б.А. Мониторинг состояния здоровья детей с использованием современных компьютерных технологий [Текст] / Б.А. Кобринский // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2009. – №1. – С. 6–11.
43. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста [Текст]: руководство для врачей / В.Ф. Коколина. – 4-е изд., перераб., доп. – М.: Медпрактика, 2005. – 340 с.
44. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология [Текст]: руководство для врачей / В.Ф. Коколина. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 640 с.
45. Колесникова Н.В. Возрастные и половые особенности некоторых цитокинов крови здоровых детей / Н.В. Колесникова [и др.] [Текст] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №6. – С. 68–72.
46. Коровина Н.А. Циститы у детей [Текст]: учебное пособие / Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.И. Захарова. – М., 1998. – 26 с.
47. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология [Текст]: учебник для мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 767 с.
48. Косых С.Л. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек [Текст] / С.Л. Косых [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 51. – №4. – С. 3–6.
49. Косых С.Л. Оптимизация ведения детей и подростков с неспецифическим бактериальным вульвовагинитом [Текст]: руководство для врачей / С.Л. Косых, В.Г. Мозес. – М.: Адамантъ, 2011. – 28 с.
50. Котельников Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст]: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – 2-е изд. перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
51. Кохрейдзе Н.А. Вульвовагинит в раннем детстве [Текст]: методическое руководство / Н.А. Кохрейдзе, Ю.А. Гуркин, Г.Ф. Кутушева [и др.]. – СПб., 2017. – 23 с.
52. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) [Текст]: пособие для врачей / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Д.Ю. Трофимов [и др.] // Медицинский совет. – М., 2009. – 30 с.

53. Локун М.В. Особенности регуляции микроэкологических нарушений у девочек с неспецифическими вульвовагинитами [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Локун. – Оренбург, 2005. – 126 с.
54. Макаров О.В. Синдром постгисттерэктомии [Текст] / О.В. Макаров, В.П. Сметник, Ю.Э. Доброхотова. – М.: Чертановская типография, 2000. – 267 с.
55. МакКонки Э. Геном человека [Текст] / Э. МакКонки. – М.: Техносфера, 2008.
56. Маковецкая Г.А. Пиелонефрит и репродуктивная система (у девочек, девушек, женщин) [Текст]: монография / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, О.И. Линева. – Самара: Изд-во Самар. гос. мед. ун-т., 2002. – 110 с.
57. Маланичева Т.Г. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей осложненного микотической инфекцией [Текст] / Т.Г. Маланичева, Д.В. Саломыков, Н.И. Глушко // Российский аллергологический журнал. – 2004. – №2. – С. 90–93.
58. Малова И.О. Влагалищные выделения у девочек: этиология, клиника, диагностика, лечение [Текст] / И.О. Малова // Consilium Medicum. – 2005. – №2. Прил. Педиатрия. – С. 24–30.
59. Мальцева Л.И. Современные проблемы инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии // Практическая медицина. – 2010. – №2 (41). – С. 20–22.
60. Машкина А.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков г. Хабаровска [Текст] / А.А. Машкина, М.Ф. Рязанкина // Наука в центральной России. – 2013. – №10S. – С. 82–87.
61. Мелкумян А.Р. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе [Текст] / А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич // Акушерство и гинекология. – 2013. – №7. – С. 18–23.
62. Миннигулова Г.М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек нейтрального периода [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Миннигулова. – Самара, 2009. – 27 с.
63. Миннигулова Г.М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек нейтрального периода [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Миннигулова. – Самара, 2009. – 153 с.
64. Миронова А.В. Возможности использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек [Текст] / А.В. Миронова, Г.Ф. Кутушева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №2. – С. 44–49.
65. Миронова А.В. Возможности местного лечения воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек [Текст] / А.В. Миронова, И.И. Черниченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – Вып. 3. – С. 88–93.

66. Миронова А.В. Возможности применения препарата Мирамистин® в практике детского гинеколога (обзор литературы) [Текст] / А.В. Миронова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №14. – С. 42–46.
67. Миронова А.В. Использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек [Текст] / А.В. Миронова, Г.Ф. Кутушева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №23. – С. 44–49.
68. Молодая семья: проблемы и перспективы социальной поддержки [Текст] / под общ. ред. Е.В. Жижко, С.Д. Чигановой. – Красноярск: РУМЦ ЮО, 2011. – 145 с.
69. Намазова Л.С. Атопический дерматит [Текст] / Л.С. Намазова, Н.И. Вознесенская, А.Г. Сурков [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3. – №1. – С. 34–40.
70. Нефедова Д.Д. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) [Текст] / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №4. – С. 16–21.
71. Новик Г.А. Атопический дерматит [Текст] / Г.А. Новик // Лечащий врач. – 2009. – №4. – С. 6–12.
72. Плотко Е.Э. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е.Э. Плотко, А.Е. Донников, Е.С. Ворошилина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С. 66–70.
73. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии [Текст] / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 80 с.
74. Прилепская В.Н. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) [Текст] / В.Н. Прилепская, А.Б. Летуновская, А.Е. Донников // Гинекология. – 2015. – №02. – С. 4–13.
75. Прилепская В.Н. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза [Текст] / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, Г.Р. Байрамова [и др.] // Гинекология. – 2010. – Т. 12. – №2. – С. 44–48.
76. Радзинский В.Е. Перинеология [Текст] / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во МИА, 2006. – 336 с.
77. Радзинский В.Е. Репродуктивный потенциал России – грани проблемы, перспективы коррекции [Текст] / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: сб. тезисов Всерос. конгресса. – М., 2010. – С. 280–282.
78. Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae*: Современные принципы диагностики и терапии [Текст] / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С. 88–92.

79. Рахматуллина М.Р. Вульвовагиниты у девочек до 12 лет: этиология, клиника, диагностика [Текст]: дис. ... д-р мед. наук / М.Р. Рахматуллина. – М., 2004. – 159 с.
80. Рищук С.В. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция [Текст] / С.В. Рищук, О.Е. Пунченко, А.А. Малышева // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – №4. – С. 9.
81. Розенберг В.Я. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста [Текст] / В.Я. Розенберг, А.Н. Бутыльский, Б.И. Кузник // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – №2–3. – С. 261–266.
82. Руководство по гинекологии детей и подростков [Текст] / под ред. В.И. Кулакова, Е.А. Богдановой. – М.: Триада-Х, 2005. – 336 с.
83. Рутинская А.В. Atopobium vaginae во влагалищной микробиоте девочек препубертатного возраста [Текст] / А.В. Рутинская, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 12–24.
84. Рутинская А.В. Особенности микробиоценоза влагалища у девочек препубертатного возраста [Текст] / А.В. Рутинская // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19. – №2. – С. 132–136.
85. Рыбина Е.В. Современные методы оценки микробиоценоза влагалища [Текст] / Е.В. Рыбина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – №1. – С. 53–66.
86. Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология [Текст] / А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – №3. – С. 4–10.
87. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии [Текст] / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2005. – №1. – С. 66–73.
88. Сенников С.В. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний / С.В. Сенников, А.Н. Силков, В.А. Козлов // Иммунология. – 2002. – №4. – С. 243–250.
89. Сергиенко М.Ю. Оптимизация лечения и профилактики синехий малых половых губ у девочек [Текст] / М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковleva, Л.В. Желтоноженко [и др.] // Здоровье женщины. – 2007. – №2. – С. 172–175.
90. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления [Текст] / А.С. Симбирцев, А.Я. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – №1. – С. 3–10.
91. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных заболеваний человека [Текст] / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – №3. – С. 18–24.
92. Студеникин В.М. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейропедиатрические аспекты [Текст] / В.М. Студеникин, Н.И. Студеникина // Лечащий врач. – 2008. – №3. – С. 66–70.

93. Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек до-пубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.Ш. Султанова. – М., 2003. – 28 с.
94. Творогова Т.М. Воспалительные заболевания гениталий у девочек [Текст] / Т.М. Творогова // Русский медицинский журнал. – 2005. – №7. – С. 26–30.
95. Титов Л.П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма [Текст] / Л.П. Титов, Е.Ю. Кирильчик, Т.А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – №5. – С. 7–16.
96. Титова С.И. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости комбинации пребиотика и энтеросорбента в терапии бактериального вагиноза [Текст] / С.И. Титова, Н.Г. Гончарова // Лечащий врач. – 2008. – №10.
97. Тихомирова Е.В. Урогенитальные расстройства. Перименопауза и урогенитальные расстройства [Текст] / Е.В. Тихомирова // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – №6. – С. 66–71.
98. Топтыгина А.П. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей / А.П. Топтыгина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – №4–5. – С. 289–294.
99. Трачук Т.Ю. Особенности формирования биоценоза влагалища новорожденных и его роль в снижении детской гинекологической заболеваемости [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю. Трачук. – Томск, 1999. – 146 с.
100. Уварова Е.В. Применение геля «Контрактубекс» в практике детского гинеколога [Текст] / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – №4. – С. 44–47.
101. Уварова Е.В. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии [Текст] / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова, Н.Х. Латыпова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – №2. – С. 26–38.
102. Уварова Е.В. Возрастные особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза в детском и подростковом возрасте [Текст] / Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова, В.В. Муравьева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 6. – №4. – С. 57–61.
103. Уварова Е.В. Вульвовагиниты у детей и подростков [Текст]: учебное пособие / Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова, А.Е. Донников [и др.]. – М., 2012. – 27 с.
104. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология [Текст]: руководство для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литтерра, 2009. – 392 с.
105. Уварова Е.В. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста [Текст] / Е.В. Уварова, И.А. Киселева, З.А. Плиева // Акушерство и гинекология. – 2008. – №6. – С. 67–69.

106. Уварова Е.В. Неспецифический вульвовагинит у девочек: оценка клинической эффективности лечения [Текст] / Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №1. – С. 48–51.
107. Уварова Е.В. Применение препарата Гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии [Текст] / Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – №4. – С. 48–54.
108. Уварова Е.В. Результаты применения Лактогина для устранения дисбиотических состояний кишечника и влагалища у девочек с хроническим вульвовагинитом [Текст] / Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова, З.А. Плиева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – Т. 4. – №21. – С. 67–79.
109. Уварова Е.В. Роль анатомо-физиологических особенностей влагалища и шейки матки у девочек-подростков в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта [Текст] / Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова, Н.Х. Латыпова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – №1. – С. 34–44.
110. Уварова Е.В. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в периоде детства (обзор литературы) [Текст] / Е.В. Уварова, К.Б. Залина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – №4. – С. 35–50.
111. Ушакова Г.А. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек [Текст] / Г.А. Ушакова, С. И. Елгина, М.Ю. Назаренко // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С. 34–39.
112. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ.
113. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) [Текст] / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 234 с.
114. Хайтов Р.М. Иммунология [Текст]: учебник / Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
115. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований [Текст] / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
116. Халимова Д.Р. Здоровье детей и подростков как показатель репродуктивного потенциала [Текст] / Д.Р. Халимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – №4. – С. 29–33.
117. Хурасева А.Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии [Текст] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – №3. – С. 45–50.
118. Шендеров Б.А. Медицинская микробиология и функциональное питание [Текст] / Б.А. Шендеров // Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Гранть, 1998. – Т. 1. – С. 25–80, 240–248.

119. Целкович Л.С. Детская гинекология [Текст]: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Л.С. Целкович, С. Н. Черкасов, Р. Б. Балтер. – Самара: Содружество, 2007. – 262 с.
120. Цыган В.Н. Генетический полиморфизм иммуногенной сигнальной системы [Текст] / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – №2. – С. 21–27.
121. Цыган В.Н. Генетический полиморфизм цитокинов [Текст] / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – №2(30). – С. 211–219.
122. Чайка А.В. Характеристика микробного пейзажа влагалища у девочек препубертатного возраста в норме и при вагинальном дисбиозе [Текст] / А.В. Чайка, А.В. Рутинская // Таврический мед.-биол. вестник. – 2012. – Т. 15. – №2, Ч. 2. – С. 204–207.
123. Чеботарева Ю.Ю. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей [Текст] / Ю.Ю. Чеботарева, З.А. Костоева, А.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №1. – С. 178–181.
124. Чеботарева Ю.Ю. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей [Текст] / Ю.Ю. Чеботарева, З.А. Костоева, А.А. Григорян // Кубанский научн. мед. вестник. – 2013. – Т. 136. – №1. – С. 178–181.
125. Шалепо К.В. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза [Текст] / К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. LXIII. – №1. – С. 26–32.
126. Шевченко А.В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF- α у европеоидного населения Западной Сибири [Текст] / А.В. Шевченко, О.В. Голованова, В.И. Коненков // Иммунология. – 2010. – №4. – С. 176–181.
127. Шляпников М.Е. Бактериальный вагиноз: стадийность патогенеза заболевания и дифференцированный подход к терапии: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы врачей акушеров-гинекологов, проходящих последипломную подготовку, клинических ординаторов и врачей-интернов [Текст] / М.Е. Шляпников. – Самара, 2005. – 40 с.
128. Шляпников М.Е. Вагинальные дисбиозы: учебное пособие [Текст] / М.Е. Шляпников. – Самара: Поток, 2008. – 98 с.
129. Шляпников М.Е. Дисбиоз влагалища: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы врачей акушеров-гинекологов, проходящих последипломную подготовку, клинических ординаторов и врачей-интернов [Текст] / М.Е. Шляпников. – Самара: Офорт, 2012. – 116 с.
130. Шляпников М.Е. Корреляционный анализ показателей индексов неспецифической иммунологической резистентности организма и цитокинового статуса у родильниц после срочных и преждевременных родов

- [Текст] / М.Е. Шляпников, И.С. Кияшко // Сборник материалов 12 Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 241–242.
131. Шляпников М.Е. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов [Текст] / М.Е. Шляпников, Н.В. Спиридонова, Е.А. Махлина // Лечащий врач. – 2008. – №10. – С. 59–61.
132. Шляпников М.Е. Пути решения научных аспектов проблемы охраны репродуктивного здоровья семьи в регионе [Текст] / М.Е. Шляпников, О.И. Линева, Н.В. Спиридонова [и др.] // Самарский медицинский журнал. – 2008. – Т. 44–45. – №4–5. – С. 55–61.
133. Щеплягина Л.А. Секреторный иммуноглобулин А в формировании местного иммунитета в детском возрасте [Текст] / Л.А. Щеплягина // Лечение и профилактика. – 2016. – Т. 19. – №3. – С. 49–55.
134. Юровская В.П. Возрастные особенности половых органов девочек. Методические рекомендации для ординаторов и студентов [Текст] / В.П. Юровская [и др.]. – Ростов-н/Д: Изд-во РГМУ, 2009. – 16 с.
135. Ющук Н.Д. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет [Текст] / Н.Д. Ющук // Практическая медицина. – 2012.
136. Яковлева Э.Б. Оптимизация лечения и профилактики вульвовагинитов у девочек нейтрального периода [Текст] / Э.Б. Яковлева [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2010. – Т. 15. – №3. – С. 65–68.
137. Ярилин А.А. Иммунология: учебник [Текст] / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
138. Abbas, A.R. Immune response in silico (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data [Text] / A.R. Abbas [et al.] // Genes Immun. – 2005. – Vol. 6. – P. 319–331.
139. Adhikari, S. Role of bedside transvaginal ultrasonography in the diagnosis of tubo-ovarian abscess in the emergency department [Text] / S. Adhikari, M. Blaivas, M. Lyon // J. Emerg. Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 429–433.
140. Adibelli, D. Genital hygiene behaviors and associated factors in women living in rural areas of Turkey [Text] / D. Adibelli [et al.] // Electiv Medicine Journal. – 2014. – Vol. 2. – №3. – P. 210–214.
141. Allsworth, J.E. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection [Text] / J.E. Allsworth [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205. – №2. – P. 113.
142. Altun, I. Hygiene behaviour in university students in Turkey [Text] / I. Altun, N.D. Cinar, C. Dede // J Pak Med Assoc. – 2013. – Vol. 63(5). – P. 585–589.
143. Alvarez-Olmos, M.I. Vaginal lactobacilli in adolescent: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis [Text] / M.I. Alvarez-Olmos [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2004. – Vol. 31. – P. 393–400.
144. Aminnezhad, S. Evaluation of Synergistic Interactions Between Cell-Free Supernatant of Lactobacillus Strains and Amikacin and Genetamicin Against Pseudomonas aeruginosa [Text] / S. Aminnezhad, R.K. Kermanshahi, R. Ranjbar // Jundishapur J. Microbiol. – 2015. – Apr., Vol. 8(4). – P. e16592.

145. Amjadi, F. Role of the innate immunity in female reproductive tract [Text] / F. Amjadi [et al.] // *Adv Biomed Res.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1.
146. Anderson, B.L. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal [Text] / B.L. Anderson, H. Mendez-Figueroa, J.D. Dahlke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208(4). – P. 321–329.
147. Andru, B.O. Vissman normal vaginal microflora. Brigit Wumen Hospital. Harvard Medicine School [Text] / B.O. Andru, U. Kimberly. – Boston: Massachusetts, 1998. – 20 p.
148. Arora, S. Improving attendance at post-emergency department follow-up via automated text message appointment reminders: a randomized controlled trial [Text] / S. Arora [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 22. – P. 31–37.
149. Attieh, E. Feminine hygiene practices among female patients and nurses in Lebanon [Text] / E. Attieh, S. Maalouf, D. Roumeh [et al.] // *Reproductive Health.* – 2016. – Vol. 13(1). – P. 59.
150. Austin, A.L. Case Report: Not All Genital Ulcers Are Herpetic [Text] / A.L. Austin, J.N. Magana, S.L. Rudinsky [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2018. – Vol. 34(4). – P. e73–e74.
151. Bacon, J.L. Prepubertal labial adhesions: Evaluation of a referral population [Text] / J.L. Bacon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187. – P. 327.
152. Barnes, C.J. Epstein-Barr virus-associated genital ulcers: an under-recognized disorder [Text] / C.J. Barnes, A.B. Alio, B.B. Cunningham [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 130–134.
153. Bartling, C. Mycoplasma genitalium in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service [Text] / C. Bartling, S. Osser, K. Persson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P. 476.e1–8.
154. Batalden, K. Genital Herpes and the Teen Female [Text] / K. Batalden, K. Bria, F.M. Biro // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 319–321.
155. Bechtel, K. Sexual abuse and sexually transmitted infections in children and adolescents [Text] / K. Bechtel // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2010. – Vol. 22. – P. 94–99.
156. Beigi, R.H. Cytokines, pregnancy, and bacterial vaginosis: comparison of levels of cervical cytokines in pregnant and nonpregnant women with bacterial vaginosis [Text] / R.H. Beigi, M.H. Yudin, L. Cosentino [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196(9). – P. 1355–1360.
157. Benavides, A.B. Assessment of the in vitro bioactive properties of lactic acid bacteria isolated from native ecological niches of Ecuador [Text] / A.B. Benavides, M. Ulcuango, L. Yépez [et al.] // *Rev. Argent. Microbiol.* – 2016. – Vol. 48(3). – P. 236–244.
158. Beyiter, I. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature [Text] / I. Beyiter, S. Kavukcu // *World J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 13(2). – P. 101–105.

159. Bjerre, L.M. Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies: “the number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed” [Text] / L.M. Bjerre, J. LeLorier // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 503–506.
160. Bland, J.M. Statistics Notes: The odds ratio [Text] / J.M. Bland, D.G. Altman // BMJ 2000. – Vol. 320. – P. 1468.
161. Brabin, L. Factors affecting vaginal pH levels among female adolescents attending genitourinary medicine clinics [Text] / L. Brabin, S.A. Roberts, E. Fairbrother [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2005. – Vol. 81. – P. 483–487.
162. Bradshaw, C.S. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young australian women [Text] / C.S. Bradshaw, J. Walker, C.K. Fairley [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8(3). – P. e57688.
163. Brotman, R.M. Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescents attending sexually transmitted diseases clinics [Text] / R.M. Brotman, E.J. Erbelding, R.M. Jamshidi [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2007. – Vol. 20. – P. 225–231.
164. Brown, C.J. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods [Text] / C.J. Brown, W. Mayee // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56. – P. 271–276.
165. Brusch, J.L. Prevention of urinary tract infections in women [Electronic resource] / J.L. Brusch, ed. M.S. Bronze // Medscape. – 2017. – Oct. 10. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1958794-overview> (date of access: 1.02.18).
166. Caglar, M.K. Serum Estradiol levels in infants with and without Labial Adhesions: The role of estrogen in the etiology and treatment [Text] / M.K. Caglar // Pediatr. Dermatol. – 2007. – Vol. 24. – P. 373–375.
167. Canadian guidelines on Sexually Transmitted Infection. Sexion 4. Management and treatment of Specific Syndromes. Pelvic Inflammatory Disease [Electronic resource]. – Canada, 2014. – March. – URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-4-4-eng.php> (date of access: 1.02.18).
168. Cauci, S. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation [Text] / S. Cauci, J.F. Culhane // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204(2). – P. 142–149.
169. Cavera, V.L. Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics [Text] / V.L. Cavera, T.D. Arthur, D. Kashtanov [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2015. – Vol. 46(5). – P. 494–501.
170. Cemek, F. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children [Text] / F. Cemek, D. Odabaş, Ü. Şenel [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29(3). – P. 223–227.

171. Chege, D. Blunted IL17/IL22 and pro-inflammatory cytokine responses in the genital tract and blood of HIV-exposed, seronegative female sex workers in Kenya [Text] / D. Chege, Y. Chai, S. Huibner [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(8). – P. e43670.
172. Chen, H. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context [Text] / H. Chen [et al.] // Hum Mol Genet. – 2006. – Vol. 15. – P. 519–529.
173. Chinawa, J. Foreign body in vagina: an uncommon cause of vaginitis in children [Text] / J. Chinawa, H. Obu, S. Uwaezuoke // Ann. Med. Health Sci. Res. – 2013. – Vol. 3(1). – P. 102–104.
174. Chueang, T.U. Incidence and trend of herpes progenitalis: a 15-year population study [Text] / T.U. Chueang [et al.] // Mayo Clinic. Proc. – 1983. – Vol. 58. – P. 436–441.
175. Coleman K.D. Estradiol modulation of hepatocyte growth factor by stromal fibroblasts in the female reproductive tract / K.D. Coleman [et al.] // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 92. – P. 1107–1109.
176. Cortés-Zavaleta, O. Antifungal activity of lactobacilli and its relationship with 3-phenyllactic acid production [Text] / O. Cortés-Zavaleta, A. López-Malo, A. Hernández-Mendoza [et al.] // Int. J. Food Microbiol. – 2014. – Vol. 173. – P. 30–35.
177. Creatsas, G. Microbial ecology of the lower genital tract in women with sexually transmitted diseases [Text] / G. Creatsas, E. Deligeoroglou // J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 61(10). – P. 1347–1351.
178. Critchley, H.O. The endocrinology of menstruation - A role for the immune system [Text] / H.O. Critchley [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2001. – Vol. 55. – P. 701–10.
179. Crochard, A. Self-reported sexual debut and behavior in young adults aged 18–24 years in seven European countries: Implications for HPV vaccination programs [Text] / A. Crochard, D. Luits, S. di Nicola [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2009. – Vol. 115(3). – P. S7–S14.
180. Crone, A.M. Aetiological factors in vulvar dermatitis [Text] / A.M. Crone // JEADV. – 2000. – Vol. 14. – P. 181–186.
181. Curran, J. Severe vulvovaginitis as a presenting problem of type 2 diabetes in adolescent girls, a case series [Text] / J. Curran, J. Hayward, E. Sellers [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127. – P. 1081–1085.
182. Currie, C. Social determinants of health and well-being among young people Health Behaviour in School - aged Children (HBSC) study: international report from the 2009–2010 survey [Text] / C. Currie // WHO Regional Office for Europe. – 2012. – №6.
183. Dalli J. Immunoresolvents signaling molecules at intersection between the brain and immune system [Text] / J. Dalli [et al.] // Curr Opin Immunol. – 2018.
184. Datcu, R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease [Text] / R. Datcu // Dan. Med. J. – 2014. – Apr., Vol. 61(4). – P. B4830.

185. Dei, M. Vulvovaginitis in childhood [Text] / M. Dei, F. Di Maggio, G. Di Paolo, V. Bruni // Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. – 2010. – Vol. 24. – №2. – P. 129–137.
186. Delago, C. Urogenital symptoms in premenarchal girls: parent's and girls perceptions and associations with irritants [Text] / C. Delago, M.A. Finkel, E. Deblinger // Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2012. – Vol. 25(1). – P. 67–73.
187. DeMaria, A.L. Complications related to pubic hair removal [Text] / A.L. DeMaria, M. Flores, J.M. Hirth [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Vol. 210(6). – P. 528.e1–528.e5.
188. Di Matteo, M.R. Patient adherence and medical treatment outcomes: A meta-analysis [Text] / M.R. Di Matteo, P.J. Giordani [et al.] // Med. Care. – 2002. – Vol. 40. – P. 794–811.
189. Donders G.G. Vaginal cytokines in normal pregnancy [Text] / G.G. Donders [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2003. – Vol. 189. – №5. – P. 1433–1438
190. Elsner, P. Vulvovaginitis. Varcel Dekker. Inc. [Text] / P. Elsner, J. Martius. – New York: Basel. Hong Kong, 1998. – 20 p.
191. Eriksson M. Endogenous transforming growth factor- β inhibits toll-like receptor mediated activation of human uterine natural killer cells [Text] / M. Eriksson [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2006. – Vol. 56. – P. 321–328.
192. Feinen, B. Critical role of Th17 responses in a murine model of Neisseria gonorrhoeae genital infection [Text] / B. Feinen, A.E. Jerse, S.L. Gaffen [et al.] // Mucosal. Immunol. – 2010. – Vol. 3(3). – P. 312–321.
193. Ferreira, C.S. Bacterial vaginosis in pregnant adolescents: proinflammatory cytokine and bacterial sialidase profile. Cross-sectional study [Text] / C.S. Ferreira, C. Marconi, C.M. Parada [et al.] // Sao Paulo Med. J. – 2015. – Vol. 133(6). – P. 465–470.
194. Fidel, P.L. Jr. Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis [Text] / P.L. Fidel Jr., J. Cutright, C. Steele // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 651–657.
195. Fischer, G.O. Chronic vulvitis in prepubertal girls [Text] / G.O. Fischer // Aust. J. Dermatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 118–123.
196. Fischer, G.O. Vulval disease in children [Text] / G.O. Fischer // Pediatric Dermatology. – 2001. – Vol. 42. – P. 225–236.
197. Fischer, G.O. Vulval disease in pre-pubertal girls [Text] / G.O. Fischer // Aust. J. Dermatology. – 2000. – Vol. 17 – P. 1–6.
198. Fish, E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immuneresponses [Text] / E.N. Fish // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8. – P. 737–744.
199. Flanagan, K.L. Sexual dimorphism in biomedical research: a call to analyse by sex [Text] / K.L. Flanagan // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2014. – Vol. 108. – P. 385–387.

200. Forney, L.J. Comparison of self-collected and physician-collected vaginal swabs for microbiome analysis [Text] / L.J. Forney [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 1741–1748.
201. Forsum, U. Bacterial vaginosis - a microbiological and immunological enigma [Text] / U. Forsum [et al.] // APMIS. – 2005. – Vol. 113. – P. 81.
202. Foxman, B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors [Text] / B. Foxman // Am. J. Public. Health. – 1990. – Vol. 80. – P. 329–331.
203. Francis, J.K. Qualitative analysis of sexually experienced female adolescents: attitudes about vaginal health [Text] / J.K. Francis, L.D. Fraiz, M. Catallozzi [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29. – №5. – P. 496–500.
204. Frank, J.A. Critical evaluation of two primers commonly used for amplification of bacterial 16S rRNA genes [Text] / J.A. Frank, C.I. Reich, S. Sharma [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74. – P. 2461–2470.
205. Gajer, P. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota [Text] / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // Sci. Transl. – 2012. – Med. 4. – P. 132–152.
206. Gardner, M.J. Statistics with confidence [Text] / M.J. Gardner, D.G. Altman // BMJ publications. Reprint. – 1994. – P. 51–52.
207. Gerstner, G.J. Vaginal organisms in prepubertal children with and without vulvovaginitis. A vaginoscopic study [Text] / G.J. Gerstner, W. Grunberger, E. Boschitsch [et al.] // Arch. Gynecol. – 1982. – Vol. 231. – P. 247–252.
208. Giefing-Kröll, C. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination [Text] / C. Giefing-Kröll [et al.] // Aging Cell. – 2015. – Vol. 14(3). – P. 309–321.
209. Giugno, S. Vulvovaginitis in a pediatric population: relationship among etiologic agents, age and Tanner staging of breast development [Text] / S. Giugno, P. Risso, D. Ocampo [et al.] // Arch. Argent. Pediatr. – 2014. – Vol. 112. – P. 65–74.
210. Gorbachinsky, I. Altered perineal microbiome is associated with vulvovaginitis and urinary tract infection in preadolescent girls [Text] / I. Gorbachinsky, R. Sherertz, G. Russell [et al.] // Ther. Adv. Urology. – 2014. – Vol. 6. – P. 224–229.
211. Gosain, A. Distinguishing Acute from Ruptured Appendicitis Pre-operatively in the Pediatric Patient [Text] / A. Gosain, R.F. Williams, M.L. Blakely // Advances in Surgery. – 2010. – Vol. 44(1). – P. 73–85.
212. Gradison, M. Pelvic Inflammatory Disease [Text] / M. Gradison // American Family Physician. – 2012. – Apr., Vol. 85, №8. – P. 791–796.
213. Grant-Tschudy K.S. Paracrine mediators of mouse uterine epithelial cell transepithelial resistance in culture [Text] / K.S. Grant-Tschudy, C.R. Wira // J Reprod Immunol. – 2005. – Vol. 67. – P. 1–12.
214. Griffin, K. Vaginal burn from alkaline battery in an 8-year-old [Text] / K. Griffin, R. Brent, B. Vollenhoven [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2015. – Vol. 28(4). – P. e99–100.

215. Hager, W.D. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis [Text] / W.D. Hager, D.A. Eschenbach, M.R. Spence [et al.] // Obst. Gynecol. – 1983. – Vol. 61. – P. 113–114.
216. Haggerty, C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease [Text] / C.L. Haggerty // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 21, №1. – P. 65–69.
217. Haggerty, C.L. Mycoplasma genitalium: An Emerging Cause of Pelvic Inflammatory Disease [Electronic resource] / C.L. Haggerty, B.D. Taylor // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2011. – Article ID 959816. – P. 1–9. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2011/959816/> (date of access: 1.03.18).
218. Hammerschlag, M.R. Medical and Legal Implications of Testing for Sexually Transmitted Infections in Children [Text] / M.R. Hammerschlag, C.D. Guillén // Clinical Microbiology Reviews. – 2010. – Vol. 23. – №3. – P. 493–506.
219. Harmon, A.C. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia [Text] / A.C. Harmon [et al.] // Clin Sci (Lond). – 2016. – Vol. 6. – P. 409–419.
220. Hay, P.E. Which sexually active young female students are most at risk of pelvic inflammatory disease? A prospective study [Text] / P.E. Hay [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2016. – Vol. 92. – P. 63–66.
221. Hickey, D.K. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: Stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections [Text] / D.K. Hickey [et al.] // J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 88. – P. 185–194.
222. Hickey, R.J. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective [Text] / R.J. Hickey, X. Zhou, J.D. Ravel [et al.] // Transl. Res. – 2012. – Vol. 160. – №4. – P. 267–282.
223. Hickey, R.J. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women [Text] / R.J. Hickey, X. Zhou, M.L. Settles [et al.] // Mbio. – 2015. – Vol. 24. – №6(2). – P. e00097-e00115.
224. Hickey, R.J. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women [Text] / R.J. Hickey [et al.] // mBio. – 2015. – Vol. 6(2). – P. e00097-15.
225. Hobbs, M.M. From the NIH: Proceedings of a workshop on the importance of self-obtained vaginal specimens for detection of sexually transmitted infections [Text] / M.M. Hobbs [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2008. – Vol. 35. – P. 8–13.
226. Hornemann, A. Isolated pyosalpinx in a 13-year-old virgin [Text] / A. Hornemann [et al.] // Fertil. Steri. – 2009. – Vol. 91. – №6. – P. 9–10.
227. Hedges, G. Epidemiology of sexually transmitted infections: UK / G. Hedges, C.M. Lowndes / Medicine. – 2014. – Vol. 42(6). – P. 281–286.

228. Huppert, J.S. Abnormal vaginal pH and mycoplasma genitalium infection [Text] / J.S. Huppert [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2013. – Vol. 26. – №1. – P. 36–39.
229. Huppert, J.S. Accuracy and trust of self-testing for bacterial vaginosis [Text] / J.S. Huppert [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2012. – Vol. 51. – №4. – P. 400–405.
230. Huppert, J.S. Adolescent women can perform a point-of-care test for trichomoniasis as accurately as clinicians [Text] / J.S. Huppert, E. Hesse, G. Kim [et al.] // Sexually transmitted infections. – 2010. – Vol. 86. – P. 515–519.
231. Iijima, N. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract [Text] / N. Iijima, J.M. Thompson, A. Iwasaki // Mucosal. Immunol. – 2008. – Vol. 1(6). – P. 451–459.
232. Jaiyeoba, O. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease [Electronic resource] / O. Jaiyeoba, D.E. Soper // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2011. – Article ID 753037. – 6P. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2011/753037/> (date of access: 1.02.18).
233. Judlin, P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease [Text] / P. Judlin // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 23. – P. 83–87.
234. Juskewitch, J.E. Reliability of the Identification of the Systemic Inflammatory Response Syndrome in Critically Ill Infants and Children [Text] / J.E. Juskewitch, S. Prasad, C.F. Santillan Salas [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 13. – №1. – P. e55–e57.
235. Karlsson, C.L. The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term pilot study [Text] / C.L. Karlsson, G. Molin, C.M. Cilio [et al.] // Pediatr. Res. – 2011. – Vol. 70. – P. 282–286.
236. Kashyap, B. Recurrent paediatric pinworm infection of the vagina as a potential reservoir for Enterobius vermicularis [Text] / B. Kashyap, J.C. Samantray, S.J. Kumar [et al.] // J. Helminthol. – 2014. – Vol. 88(3). – P. 381–383.
237. Kayserova, J. Serum immunoglobulin free light chains in severe forms of atopic dermatitis [Text] / J. Kayserova [et al.] // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 71. – P. 312–316.
238. Kelčíková, S. Examining the determinants of intimate hygiene for young women with an emphasis on behavior related to risk of vulvovaginal infections [Text] / S. Kelčíková, L. Mazúchová, L. Kaisová // Central European Journal of Nursing and Midwifery. – 2017. – Vol. 8(2). – P. 641–649.
239. Kestřánek, J. Jaký je aktuální stav diagnostiky vulvovaginálního dyskomfortu v České Republice? Pilotní analýza [Text] / J. Kestřánek, P. Jilek, V. Matula [et al.] // Česká Gynekologie. – 2013. – Vol. 78(6). – P. 522–527.
240. Khan, Y.A. Disc Battery - An Unusual Vaginal Foreign Body in a Child [Text] / Y.A. Khan, M. Mahmood, E. Taqi // APSP J. Case Rep. – 2016. – Sep. 1, Vol. 7(4). – P. 29.
241. Kim, J.Y. Perihepatitis with pelvic inflammatory disease (PID) on MDCT: characteristic findings and relevance to PID [Text] / J.Y. Kim [et al.] // Abdom. Imaging. – 2009. – Vol. 34. – P. 737–742.

242. Klebanoff, M.A. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis [Text] / M.A. Klebanoff, T.R. Nansel, R.M. Brotman [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2010. – Vol. 37(2). – P. 94–99.
243. Koliba, P. Možnosti farmaceuta v léčbě vulvo-vaginální kandidózy [Text] / P. Koliba, V. Příhodová // Praktické lékárenství. – 2014. – Vol. 10(3). – P. 95–98.
244. Kos, L. Vaginal ulcerations with acute mycoplasma infection [Text] / L. Kos, S.S. Galbraith, V.B. Lyon // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56. – P. S117–S118.
245. Kulkarni, O.P. Infection of polarized primary epithelial cells from rat uterus with Chlamydia trachomatis: Cell-cell interaction and cytokine secretion [Text] / O.P. Kulkarni [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2000. – Vol. 44. – P. 73–9.
246. Lamont, R.F. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques [Text] / R.F. Lamont, J.D. Sobel, R.A. Akins [et al.] // BJOG. – 2011. – Vol. 118(5). – P. 533–549.
247. Lehman, J.S. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: Review of cases evaluated at Mayo Clinic [Text] / J.S. Lehman [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2010. – Vol. 63(1). – P. 44–51.
248. Lenhart, A.L.R. Teens and Mobile Phones [Electronic resource] / A.L.R. Lenhart, S. Campbell, K. Purcell // PEW Research Center Report. – 2010. – URL: <http://www.pewinternet.org/files/old-media//Files/Reports/2010/PIP-Teens-and-Mobile-2010-with-topline.pdf> (date of access: 1.01.18).
249. Leong, S. Tubo-ovarian abscess in a non-sexually active female [Text] / S. Leong, J. Bowditch // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol. 41. – P. 228–229.
250. Lewis, W.G. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted actinobacterium *gardnerella vaginalis* [Text] / W.G. Lewis, L.S. Robinson, N.M. Gilbert [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288(17). – P. 12067–12079.
251. Lewis, W.G. Hydrolysis of secreted sialoglycoprotein immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis [Text] / W.G. Lewis, L.S. Robinson, J. Perry [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287(3). – P. 2079–2089.
252. Li, W. Pelvic inflammatory disease: evaluation of diagnostic accuracy with conventional MR with added diffusion-weighted imaging [Text] / W. Li [et al.] // Abdom. Imaging. – 2013. – Vol. 38. – №1. – P. 193–200.
253. Libert, C. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference [Text] / C. Libert, L. Dejager, I. Pinheiro // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 594–604.
254. Linhares, I.M. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli [Text] / I.M. Linhares, P. R. Summers, B. Larsen // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 120.e1–120.e5.

255. Lis, R. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis [Text] / R. Lis, A. Rowhani-Rahbar, L.E. Manhart // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61. – №3. – P. 418–426.
256. Lurie, S. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in women with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? [Text] / S. Lurie [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – Vol. 12. – №12. – P. 747–750.
257. Macones, G.A. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth [Text] / G.A. Macones, S. Parry, M. Elkousy [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2004. – Vol. 190. – №6. – P. 1504–1508.
258. Madan, R.P. Altered biomarkers of mucosal immunity and reduced vaginal Lactobacillus concentrations in sexually active female adolescents [Text] / R.P. Madan, C. Carpenter, T. Fiedler [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(7). – P. e40415.
259. Marconi, C. Do Atopobium vaginae, Megasphaera sp. and Leptotrichia sp. change the local innate immune response and sialidase activity in bacterial vaginosis? [Text] / C. Marconi, G.G. Donders, C.M. Parada [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2013. – Vol. 89(2). – P. 167–173.
260. Marconi, C. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis [Text] / C. Marconi, G.G. Donders, G. Bellen [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Vol. 167(2). – P. 205–209.
261. Martin, D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease [Text] / D.H. Martin // Am. J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 343. – №1. – P. 2–9.
262. Martinsa, L.B. Knowledge of contraceptive methods among adolescent students [Text] / L.B. Martinsa, L. Costa-Paivab, M.J. Osisc [et al.] // Rev. Saude Publica. – 2006. – Vol. 40(1). – P. 57–64.
263. Mastromarino, P. Effects of vaginal lactobacilli in Chlamydia trachomatis infection [Text] / P. Mastromarino [et al.] // International Journal of Medical Microbiology. – 2014. – Vol. 304. – №5–6. – P. 654–661.
264. Matu, M.N. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women [Text] / M.N. Matu, G.O. Orinda, E.N. Njagi [et al.] // Anaerobe. – 2010. – Vol. 16. – P. 210–215.
265. Matytsin, L.A. Vaginal microbiocenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: their role in health and disease [Text] / L.A. Matytsin [et al.] // World. J. Pediatr. – 2010. – Vol. 6(1). – P. 32–37.
266. McCulle, S.L. Vaginal microbiome of reproductive-age women [Text] / S.L. McCulle [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2011. – Vol. 108, Suppl. 1. – P. 4680–4687.

267. McGowin, C.L. Persistent Mycoplasma genitalium infection of human endocervical epithelial cells elicits chronic inflammatory cytokine secretion [Text] / C.L. McGowin [et al.] // Infect. Immun. – 2012. – Vol. 80. – №11. – P. 3842–3849.
268. Menon, R. Analysis of association between maternal tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism (-308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth / R. Menon, M. Merialdi, A.P. Betran et al. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol. 195. – №5. – P. 1240–1248.
269. Mestecky, J. Antibody-mediated protection and the mucosal immune system of the genital tract: relevance to vaccine design [Text] / J. Mestecky, M. Raska, J. Novak [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 85(1). – P. 81–85.
270. Misra, D.P. Variation and predictors of vaginal douching behavior [Text] / D.P. Misra, B. Trabert, S. Atherly-Trem // Women's Health Issues. – 2006. – Vol. 16. – P. 275–282.
271. Myhre, A.K. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: a descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis* [Text] / A.K. Myhre, L.S. Bevanger, K. Berntzen // Acta Paediatr. – 2002. – Vol. 91. – P. 885–891.
272. Mirmonsef, P. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract [Text] / P. Mirmonsef, D. Gilbert, M.R. Zariffard [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 65. – P. 190–195.
273. Mitchell, C. Detection of fastidious vaginal bacteria in women with HIV infection and bacterial vaginosis [Text] / C. Mitchell, C. Moreira, D. Fredricks [et al.] // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Nov. 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2777244/> (date of access: 1.02.18).
274. Money, D. Genital Herpes: Gynaecological Aspects. SOGC clinical practice guideline [Text] / D. Money [et al.] // JOGC. – 2008. – №206. – P. 347–353.
275. Moustafa, M.F. Association between the Hygiene Practices for Genital Organs and Sexual Activity on Urinary Tract infection in Pregnant Women at women's Health Center, at Assiut University Hospital [Text] / M.F. Moustafa, E.M. Makhlouf // J. Am. Sci. – 2012. – Vol. 8. – №9. – P. 515–522.
276. Myers, J.B. Betamethasone Cream in PrePubertal Labial Adhesions [Text] / J.B. Myers [et al.] // Ibid. – 2006. – Vol. 19. – P. 407–411.
277. Nakib, G. Longstanding Presence of a Vaginal Foreign Body (Battery): Severe Stenosis in a 13-Year-Old Girl [Text] / G. Nakib, V. Calcaterra, G. Pelizzo // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2017. – Feb., Vol. 30(1). – P. e15-e18.
278. Nucara, S. Natural history and clinical response: “It's the virus, stupid, or is it the host?” [Text] / S. Nucara, B. Caroleo, V. Guadagnino [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12(2). – S. 6.
279. Ona, S. Mycoplasma genitalium: An Overlooked Sexually Transmitted Pathogen in Women? [Electronic resource] / S. Ona, R.L. Molina,

- K. Diouf // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 3. – P. 1–9. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/301666714> (date of access: 1.03.18).
280. Onderdonk, A.B. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis [Text] / A.B. Onderdonk, M.L. Delaney, R.N. Fichorova // Clin. Microbiol. Rev. – 2016. – Vol. 29(2). – P. 223–238.
281. Ott, M.A. Beyond douching: use of feminine hygiene products and STI risk among young women [Text] / M.A. Ott, S. Ofner, J.D. Fortenberry // J. Sex. Med. – 2009. – Vol. 6. – P. 1335–1340.
282. Ozturk, S. Hypersensitivity to Aeroallergens in patients with recurrent vulvovaginitis of undetermined etiology / S. Ozturk [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2007. – Vol. 33. – №4. – P. 496–500.
283. Palas, P. Kadınların tutukevinde bulunmalarının genital hijyen uygulamalarına etkisi [Text] / P. Palas // Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. – 2013. – P. 161.
284. Patel, K.K. Colonization of paediatric lower respiratory tract with genital Mycoplasma species [Text] / K.K. Patel, P. S. Salva, W.C. Webley // Respirology. – 2011. – Vol. 16. – P. 1081–1087.
285. Peipert, J.F. Diagnostic evaluation of pelvic inflammatory disease [Text] / J.F. Peipert, E.D. Soper // Infectious diseases in Obstetrics and Gynecology. – 1994. – Vol. 2. – P. 38–48.
286. Pendharkar S. Identification and characterisation of vaginal lactobacilli from South African women [Text] / S. Pendharkar, T. Magopane, P.G. Larsson [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2013. – Jan. 26. – P. 13–43.
287. Peuchant, O. Screening for Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma genitalium should it be integrated into routine pregnancy care in French young pregnant women? [Text] / O. Peuchant [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 82. – №1. – P. 14–19.
288. Priestley, C.J. What is normal vaginal flora? / C.J. Priestley, B.M. Jones, J. Dhar [et al.] // Genitourin Med. – 1997. – Vol. 73(1). – P. 23–28.
289. Randelovic, G. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls [Text] / G. Randelovic, V. Mladenovic, L. Ristic [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171. – P. 1203–1208.
290. Ravel, J. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis [Text] / J. Ravel, R.M. Brotman, P. Gajer [et al.] // Microbiome. – 2013. – Vol. 1. – P. 29.
291. Ravel, J. The vaginal microbiome of reproductive age women [Text] / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 108. – P. 4680–4687.
292. Reed, S.D. Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens [Text] / S.D. Reed, D.V. Landers, R.L. Sweet // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164. – P. 1556–1562.

293. Reid, G. Oral probiotics can resolve urogenital infections [Text] / G. Reid [et al.] // FEMS Immunology & Medical Microbiology. – 2001. – Vol. 30. – №1. – P. 49–52.
294. Renegar, K.B. In vitro comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IgA, polymeric IgA, and secretory IgA [Text] / K.B. Renegar, G.D. Jackson, J. Mestecky // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160(3). – P. 1219–1223.
295. Riha, J. Who is being tested by the English National Chlamydia Screening Programme? A comparison with national probability survey data [Text] / J. Riha, C.H. Mercer, K. Soldan, M. Macintosh // Sex. Transm. Infect. – 2011. – Vol. 87. – P. 306–311.
296. Rizzo, A. Lactobacillus crispatus modulates epithelial cell defense against Candida albicans through Toll-like receptors 2 and 4, interleukin -8 and human β-defensins 2 and 3 [Text] / A. Rizzo, A. Losacco, C. Carratelli // Immunology Letters. – 2013. – Vol. 156. – №1–2. – P. 102–109.
297. Rogstad, K. STIs in children and adolescents [Text] / K. Rogstad // Medicine. – 2010. – Vol. 38. – №5. – P. 231–234.
298. Rome, E.S. Vulvovaginitis and other common vulvar disorders in children [Text] / E.S. Rome // Endocr. Dev. – 2012. – Vol. 22. – P. 72–83.
299. Romero, R. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: A role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth [Text] / P. Romero [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 1509–1519.
300. Romero, P. Ureaplasmas and Mycoplasmas in vaginal samples from prepubertal girls and the reasons for gynecological consultation [Text] / P. Romero [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2014. – Vol. 27. – P. 10–13.
301. Romero, P. Voiding dysfunction: another etiology of vulvovaginitis in young girls [Text] / P. Romero, E. Rodriguez, M. Munoz [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2011. – Vol. 24. – P. 189–191.
302. Romosan, G. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature [Text] / G. Romosan, L. Valentin // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289. – №4. – P. 705–714.
303. Schellenberg, J. Flow cytometric quantification of bacteria in vaginal swab samples self-collected by adolescents attending a gynecology clinic [Text] / J. Schellenberg, T. Blake Ball, M. Lane [et al.] // J. Microbiol. Methods. – 2008. – Vol. 73. – P. 216–226.
304. Scholes, D. Long term trends in Chlamidia trachomatis infections and related outcomes in U.S. managed care population [Text] / D. Scholes [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2012. – Vol. 39. – P. 81–88.
305. Schwebke, J.R. Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche [Text] / J.R. Schwebke, R.A. Desmond, M.K. Oh // Sex. Transm. Dis. – 2004. – Vol. 31. – P. 433–436.

306. Semaan, A. Severe Vaginal Burns in a 5-Year-Old Girl Due to an Alkaline Battery in the Vagina [Text] / A. Semaan, T. Klein, M.R. Vahdad [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2015. – Vol. 28(5). – P. e147–148.
307. Sevil, S. An evaluation of the relationship between genital hygiene practices, genital infection [Text] / S. Sevil, O. Kevser, U. Aleattin [et al.] // Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Vol. 3(6). – P. 187.
308. Shankar, S.I. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune [Text] / S.I. Shankar, C. Genhong // Disease Crit Rev Immunol. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 23–63.
309. Shiraishi, T. Influence of Menstruation on the Microbiota of Healthy Women's Labia Minora as Analyzed Using a 16S rRNA Gene-Based Clone Library Method [Text] / T. Shiraishi, K. Fukuda // Jpn. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 64. – P. 76–80.
310. Shiryazdi, S.M. Rectorrhagia and vaginal discharge caused by a vaginal foreign body--a case report and review of literature [Text] / S.M. Shiryazdi, N. Heiranizadeh, H.R. Soltani // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2013. – Vol. 26(3). – P. e73–75.
311. Simon, A.K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age [Text] / A.K. Simon, G.A. Hollander, A. McMichael // Proc Biol Sci. – 2015. – Dec 22;282(1821):20143085. – DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
312. Sobel, J.D. Controversial aspects in the management of vulvovaginal candidiasis [Text] / J.D. Sobel // J. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 31. – P. S10–S13.
313. Soper, D.E. Diagnosis and laparoscopic grading of acute salpingitis [Text] / D.E. Soper // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164. – P. 1370–1376.
314. Spencer, J.S. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges [Text] / J.S. Spencer, S.W. Sing, Y. Koji // Nat Immunol. – 2015. – Vol. 16(4). – P. 328–334.
315. Stricker, T. Vulvovaginitis [Text] / T. Stricker // Paediatrics and Child. Health. – 2010. – Vol. 20, Is. 3. – P. 143–145.
316. Stricker, T. Vulvovaginitis in prepubertal girls [Text] / T. Stricker, F. Navratil, F.H. Sennhauser // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol. 88. – P. 324–326.
317. Strus, M. Studies on the effects of probiotic Lactobacillus mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora [Text] / M. Strus [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2012. – Vol. 163. – №2. – P. 210–215.
318. Sucato, G.S. Vulvovaginal disorders. Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis [Text] / G.S. Sucato, P. J. Murray // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 6 ed. – Saunders, 2012. – Ch. 18. – P. 708–726.
319. Suffoletto, B. A sex risk reduction text message program for young adult females discharged from the emergency department [Text] / B. Suffoletto [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2013. – Vol. 53. – P. 387–393.

320. Swidsinski, A. Dissimilarity in the occurrence of Bifidobacteriaceae in vaginal and perianal microbiota in women with bacterial vaginosis [Text] / A. Swidsinski [et al.] // Anaerobe. – 2010. – Vol. 16. – P. 478–482.
321. Syrogiannopoulos, G.A. Ureaplasma urealiticum colonization of full term infants: perinatal acquisition and persistence during early infancy [Text] / G.A. Syrogiannopoulos [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1990. – Vol. 9. – P. 236.
322. Tamrakar, R. Association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women [Text] / R. Tamrakar [et al.] // BMC Infect Dis. – 2007. – №7. – P. 128.
323. Taylor-Robinson, D. Further observations, mainly serological, on a cohort of women with or without pelvic inflammatory disease [Text] / D. Taylor-Robinson [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2009. – Vol. 20. – №10. – P. 712–718.
324. Tegegne, T.K. Menstrual hygiene management and school absenteeism among female adolescent students in Northeast Ethiopia [Text] / T.K. Tegegne, M.M. Sisay // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 1118.
325. Thoma, M.E. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by Gram stain among never sexually active pre- and postmenarcheal adolescents in Rakai, Uganda [Text] / M.E. Thoma, R.H. Gray, N. Kiwanuka [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2011. – Vol. 24. – P. 42–47.
326. Thomas, A. Rogstad K for the Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of suspected sexually transmitted infections in children and young people [Text] / A. Thomas, G. Forster, A. Robinson // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78. – P. 324–331.
327. Thomson, J.A. Early childhood infections and immunization and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: A prospective study of allergy-prone children from birth to six years [Text] / J.A. Thomson [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 21(7). – P. 1076–1085.
328. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis [Text] / Tortorella C. [et al.] // Fertility and sterility. – 2013. – Vol. 101. – P. 242–247.
329. Trent, M. Estimating the direct costs of pelvic inflammatory disease in adolescents: a within-system analysis [Text] / M. Trent, J.M. Ellen, K.D. Frick // Sex Transm Dis. – 2011. – Vol. 38. – P. 326–328.
330. Trent, M. Results of a Randomized Controlled Trial of a Brief Behavioral Intervention for Pelvic Inflammatory Disease in Adolescents [Text] / M. Trent [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2010. – Vol. 23. – P. 96–101.
331. Trifunović, J. Pathologic patterns of interleukin 10 expression - A review [Text] / J. Trifunović, L. Miller, Ž. Debeljak, V. Horvat // Biochimia Medica. – 2015. – Vol. 25(1). – P. 36–48
332. Trinchieri, G. Type I interferon: Friend or foe? [Text] / G. Trinchieri [et al.] // J Exp Med. – 2010. – Vol. 207. – P. 2053–63.

333. Turner, D.M. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter [Text] / D.M. Turner, D.M. Williams, D. Sankaran [et al.] // Eur J Immunogenet. – 1997. – Vol. 24(1). – P. 1–8.
334. Upashe, S.P. Assessment of knowledge and practice of menstrual hygiene among high school girls in Western Ethiopia [Text] / S.P. Upashe, T. Tekelab, J. Mekonnen // BMC Women's Health. – 2015. – Vol. 15. – P. 84.
335. Vaca, M. High prevalence of bacterial vaginosis in adolescent girls in a tropical area of Ecuador [Text] / M. Vaca, I. Guadalupe, S. Erazo [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117. – P. 225–228.
336. Vandeven, A.M. Vulvovaginitis in the child and adolescent [Text] / A.M. Vandeven, S.J. Emans // Pediatr. Rev. – 1993. – Vol. 14. – P. 141–147.
337. Van Eyk, N. Pediatric vulvovaginal disorders: A diagnostic approach and review of the literature [Text] / N. Van Eyk [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2009. – Vol. 31. – P. 850–862.
338. Vardhana, S. A polymorphism influences the TNF-alpha response to altered vaginal flora [Text] / S. Vardhana, M.L. Delaney, S.S. Witkin, A.B. Onderdonk // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – Vol. 134. – P. 188–191.
339. Ventolini, G. Biofilm formation by vaginal Lactobacillus in vivo [Text] / G. Ventolini, E. Mitchell, M. Salazar // Medical Hypotheses. – 2015. – Vol. 84. – №5. – P. 417–420.
340. Verhelst, R. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis and bacterial vaginosis [Text] / R. Verhelst, H. Verstraelen, G. Claeys [et al.] // BMC Microbiol. – 2004. – Vol. 4. – P. 16.
341. Vieira-Baptista, P. Lipschütz ulcers: should we rethink this? An analysis of 33 cases [Text] / P. Vieira-Baptista, J. Lima-Silva, J. Beires [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – Vol. 198. – P. 149–152.
342. Vyas, S. Role of behavioural risk factors in symptoms related to UTI among nursing students [Text] / S. Vyas, P. Sharma, K. Srivastava [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015. – Vol. 9(9). – P. LC15–LC18.
343. Wallihan, R. Genital Mycoplasmas (Mycoplasma Hominis, Mycoplasma Genitalium, and Ureaplasma Urealyticum) [Text] / R. Wallihan, A. Mejias // Nelson Textbook of Pediatrics. – Philadelphia, 2016. – Ch. 224. – P. 1490–1492.
344. Wang, C.L. Radiologic diagnosis of Fitz-Hugh-Curtis syndrome [Text] / C.L. Wang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2009. – Vol. 122. – P. 741–744.
345. Watanabe, T. Manual separation followed by local cleanliness for pediatric labial adhesion [Text] / T. Watanabe [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Res. – 2010. – Vol. 36. – №3. – P. 667–670.
346. Wira, C.R. Epithelial cell secretions from the human female reproductive tract inhibit sexually transmitted pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacillus* [Text] / C.R. Wira, M. Ghosh, J.M. Smith [et al.] // Mucosal. Immunol. – 2011. – Vol. 4(3). – P. 335–342.

347. Wira, C.R. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens [Text] / C.R. Wira, J.V. Fahey, M. Ghosh [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63(6). – P. 544–565.
348. Wolff, M. Improving Adolescent Pelvic Inflammatory Disease Follow-up from the Emergency Department: Randomized Controlled Trial With Text Messages [Text] / M. Wolff, F. Balamuth, E. Sampayo / Annals of Emergency Medicine. – 2016. – Vol. 67. – №5. – P. 602–609.
349. Woods, J. Pelvic inflammatory disease in adolescents: do we know correct diagnosis and treatment guidelines? [Text] / J. Woods [et al.] // Journal of Adolescent Health. – 2010. – Vol. 46(2). – Suppl. 1. – P. S18–S18.
350. Woods, J.L. Cervicitis in adolescents: Do clinicians understand diagnosis and treatment? [Text] / J.L. Woods [et al.] // Pediatric Adolescent Gynecol. – 2011. – Vol. 24. – P. 359–364.
351. Yamamoto, T. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women [Text] / T. Yamamoto, X. Zhou, C.J. Williams [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2009. – Vol. 22. – P. 11–18.
352. Ygberg, S. The developing immune system - from foetus to toddler [Text] / S. Ygberg, A. Nilsson // Pediatr. – 2012. – Vol. 101(2). – P. 120–127.
353. Yilmaz, A. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls [Text] / A. Yilmaz, N. Celik, G. Soylu [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 111. – P. 392–396.
354. Zhou, X. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women [Text] / X. Zhou, C.J. Brown, Z. Abdo [et al.] // ISME J. – 2007. – Vol. 1. – P. 121–133.
355. Zhu, X. Purification and characterisation of plantaricin ZJ008, a novel bacteriocin against *Staphylococcus* spp. from *Lactobacillus plantarum* ZJ008 [Text] / X. Zhu, Y. Zhao, Y. Sun [et al.] // Food Chem. – 2014. – Vol. 165. – P. 216–23.
356. Zorc, J.J. Beliefs and barriers to follow-up after an emergency department asthma visit: a randomized trial [Text] / J.J. Zorc [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 1135–1142.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Научное издание

Казакова Анна Владимировна
Уварова Елена Витальевна
Лимарева Лариса Владимировна

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК:
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

Монография

Чебоксары, 2020 г.

Редактор *Е.В. Уварова*
Компьютерная верстка и правка *А.А. Кузьмина*
Дизайн обложки *Н.В. Фирсова*

Подписано в печать 14.07.2020 г.

Дата выхода издания в свет 04.08.2020 г.

Формат 70x100/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 10,695. Заказ 1035. Тираж 2000 экз.

Издательский дом «Среда»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75, офис 12
info@phsreda.com
www.phsreda.com
+7 (8352) 655-731

Отпечатано в ООО «Типография «Перфектум»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 52