Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Костоева Зарета Абасовна

ДИСБИОЗЫ ВЛАГАЛИЩА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

14.01.01 – акушерство и гинекология;
14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, доцент
Чеботарева Юлия Юрьевна;
доктор медицинских наук, профессор
Сависько Алексей Алексеевич

Ростов-на-Дону — 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 24

1.1 Особенности микробиоценоза вагинального биотопа в дошкольном возрасте 24

1.2 Современный взгляд на терминологию, распространенность, этиологию и патогенез хронического вульвовагинита у девочек дошкольного возраста 30

1.3 Особенности гинекологического обследования и диагностики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста 43

1.4 Современные особенности диспансерной группы часто болеющих детей, пациенток с инфекциями мочевых путей, принципы комплексного обследования при вульвовагините в дошкольном возрасте 61

1.5 Особенности коррекции вульвовагинита у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста, аспекты адъювантной терапии 74

1.6 Региональные проблемы охраны репродуктивного здоровья девочек в Республике Ингушетия, включая пациенток дошкольного возраста с вульвовагинитом 82

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 88

2.1 Дизайн и материалы клинического исследования 88

2.2 Методы клинического исследования 95

2.3 Методы статистического анализа результатов исследования 111

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВУЛЬВОВАГИНИТА В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ, ПАЦИЕНТОК С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, КЛИНИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК РЕТРОСПЕКТИВНЫХ И ПРОСПЕКТИВНЫХ ГРУПП, АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА 112
3.1 Распространенность вульвовагинита в группе часто болеющих детей и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей 112
3.2 Клиническая характеристика девочек-дошкольниц с вульвовагинитом на фоне частых простудных заболеваний, инфекций мочевых путей, изолированным вульвовагинитом в ретроспективных группах, медико-социальные факторы риска 116
3.3 Клиническая характеристика девочек-дошкольниц с вульвовагинитом на фоне частых простудных заболеваний, инфекций мочевых путей, изолированным вульвовагинитом в проспективных группах, медико-социальные факторы риска 134
ГЛАВА 4. СИСТЕМНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ ВУЛЬВОВАГИНИТА В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ 156
4.1 Исследование параметров физического развития при вульвовагините у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей 156
4.2 Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы у девочек-дошкольниц проспективных групп 160
4.3 Особенности психоэмоционального статуса, адаптационных реакций, иммунной системы у девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения 171
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕВОЧЕК И ДОШКОЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ 176
ГЛАВА 6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕВОЧЕК И ПАЦИЕНТОК С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ВУЛЬВОВАГИНИТА 189

6.1 Анализ информационного веса коэфициентов медико-социальных факторов риска развития рецидивирующего вульвовагинита у девочек дошкольного возраста 189
6.2 Патогенетическое обоснование эффективности адъювантной терапии вульвовагинита у часто болеющих девочек 196
6.3 Патогенетическое обоснование эффективности адъювантной терапии вульвовагинита у пациенток с инфекциями мочевых путей 199
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 204
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 262
Выводы 283
Практические рекомендации 285
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 288
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 289

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Приоритет охраны здоровья детей – важнейший принцип охраны здоровья граждан в Российской Федерации (РФ) [158]. В 2017 г стартовал проект «Десятилетие детства», и педиатрическая служба принимает основную нагрузку в реализации этого масштабного начинания [155]. Девочки – генофонд нации, остаются самой малочисленной и уязвимой частью демографии РФ [173, 121, 30]. Большинство из них уже в периоде детства (дошкольном) имеют как соматические, так и гинекологические заболевания [121]. Часто последние являются следствием экстрагенитальной патологии [29, 96, 71]. Междисциплинарный подход с участием как педиатрической, так и акушерско-гинекологической службы лежит в основе формирования репродуктивного здоровья современных девочек [102]. Диспансеризация с комплексной оценкой состояния здоровья остается основным методом управления процессами формирования индивидуального здоровья ребенка [120]. Ответственный за диспансеризацию – врач-педиатр участковый [147]. Однако диспансеризация девочек – это комплекс мероприятий, включая медицинский осмотр врача-акушера-гинеколога как здоровых девочек (1, 2 группа здоровья), так и девочек, с хроническими заболеваниями (3, 4, 5 группа здоровья) [116]. Актуальность проводимого исследования связана с тем, что именно в структуре детской поликлиники предусмотрен детский акушерско-гинекологический кабинет, а в штатные нормативы введена должность врача-акушера-гинеколога (1 ставка на 10 тыс. детей) [118].

Одной из актуальнейших аспектов современной медицины, включая педиатрию и гинекологию, является влияние микробиоты на здоровье человека. При этом наибольшее внимание должно уделяться развитию и поддержанию детской микробиоты с момента рождения, что необходимо для сохранения здоровья в будущем [40]. Состав микробиоты при рождении и в раннем возрасте имеет решающее значение для здоровья человека и развития всех органов, включая репродуктивную систему.

В периоде детства часто встречаются педиатрические гинекологические проблемы, связанные с рецидивирующим течением бактериального вульвовагинита (ВВ) [227, 226, 279, 210, 248]. Следует отметить ухудшение соматического здоровья современных девочек, 80% которых имеют экстрагенитальные заболевания, включая инфекции мочевых путей (ИМП) и частые острые респираторные инфекции (ОРИ) [173, 175-187, 29, 30, 224]. В современной педиатрии выделяют диспансерную группу часто болеющих детей (ЧБД), для которых характерны повторные острые респираторные инфекции (более 5-6 раз в год) [3, 4, 10, 31, 38, 35, 50, 120, 135]. В настоящее время отмечается рост часто болеющих ОРИ девочек, которые страдают рецидивирующими формами ВВ [104]. Воспалительные заболевания влагалища на фоне острых респираторно-вирусных инфекций справедливо относят к истинным гнойным ВВ [30]. Однако полагают, что у ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, включая ВВ, а ОРИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний [136].

В Республике Ингушетия (РИ), также, как и в РФ, ВВ занимает первое место в структуре детской гинекологической заболеваемости, с частотой 42,2%, - 93,8% [63, 64]. За рубежом частота неспецифического ВВ составляет 25-75% от всей воспалительной патологии вульвы и влагалища девочек в возрасте до 7 лет [227, 228]. Основную группу составляют бактериальные ВВ, вызванные стафило- и стрептококковой инфекцией, кишечной палочкой [171, 278, 259, 280]. Именно дошкольный возраст, от 3 до 7 лет, связан с максимальной распространенностью ВВ [175, 176]. В этом же возрасте, педиатрическая служба сталкивается с повышением частоты ОРИ и ИМП [140, 39, 40, 275].

Традиционно возникновение ВВ у девочек связывают с определенными анатомо-физиологическими возрастными особенностями, инородными телами, паразитарными инфекциями, отсутствием гигиенических навыков [149-151, 175,

210, 248]. Однако тяжелые формы ВВ связаны с частыми простудными заболеваниями у детей [30].

Патогенез рецидивирующего течения ВВ остается недостаточно ясным. Так, высокая частота рецидивирующих форм аэробного ВВ у дошкольниц возможно связана с незрелостью иммунных механизмов ребенка [76, 24]. Известно, что в детском возрасте иммунная система отличается чрезвычайной чувствительностью к стрессовым факторам, ассоциированными с частыми простудными заболеваниями, дисбиотическими состояниями, острыми кишечными инфекциями или ИМП [98, 105, 83, 104, 188, 204].

Исследования Батыровой З. К., Уваровой Е. В. и соавт., выполненные на основе детекции вагинального микробиоценоза с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявили особенности микроэкологии влагалища в дошкольном возрасте в норме и при изолированном ВВ [12, 60, 91]. Авторами были установлены микробные соотношения с помощью, которых можно определить группы риска по развитию ВВ у девочек [145, 146]. В исследованиях Казаковой А. В. разработаны принципы прогноза развития ВВ, связанные со стадиями полового развития, также основанные на изучении микробиоценоза влагалища и применении генетических методов [49]. Михайленко Е. Л. показала определенную роль в развитии воспалительных генитальных заболеваний острых кишечных инфекций, установив прямую корреляционную взаимосвязь метаболизма микрофлоры биотопов наружных гениталий и кишечника [98]. Однако состояние влагалищного микробиоценоза, определенное с помощью молекулярно-генетического секвенирования, при сочетанных формах ВВ у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП дошкольного возраста остается недостаточно изученным. Следует отметить, что до сих пор в педиатрической практике применяется устаревшее культурологическое исследование [40]. Не уточнена роль микробиотических нарушений вагинального биотопа в становлении общей реактивности организма, связанной с изменением возрастного гормонального и иммунного статуса ребенка дошкольного возраста [179].

Проблемы дифференциальной диагностики, связанные с коморбидностью симптоматики сочетанных ВВ также не решены. Вопросы коморбидности поднимались в работах Михайленко Е. Л. [98]. Автор считает, что ВВ на фоне вирусной или бактериальной диарей отличаются характерной коморбидной симптоматикой по сравнению с изолированными формами ВВ у дошкольниц [98]. Однако вопросы коморбидной симптоматики ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста в настоящее время не однозначны. Так, при рецидивирующем течении ВВ в 2,5 раза чаще, чем у здоровых у девочек развиваются синехии малых половых губ (СМПГ) [173]. Однако полагают, что в образовании СМПГ основная роль принадлежит нюансам интимной гигиены девочки и местной аллергической реакции [12, 58, 59]. Возможность и механизм образования СМПГ у пациенток с ИМП в настоящее время не уточнены.

Ряд авторов в лечении ВВ отдают предпочтение комплексным антибактериальным, антисептическим препаратам [92-95, 70]. Однако лечение, включающее антибиотики и антисептики, не учитывает особенности иммунной системы в дошкольном возрасте, оказывается не эффективным у девочек с хроническими экстрагенитальными заболеваниями, сопровождается рецидивами [30, 186-189, 259, 260]. Считают, что антибиотики, нарушая состояние микробиоты, депривируют некоторые штаммы бактерий, необходимые для нормальной работы иммунной системы, при этом происходит задержка развития последней, кишечника и микробиома ребенка [39, 40].

Патогенетические аспекты адъювантной терапии (АТ) хронического ВВ у девочек дошкольного возраста также остаются нерешенными. Так, при рецидивирующем течении ВВ патогенетически не обосновано включение рациональной иммунокоррекции. Выбор оптимального препарата из большого числа иммунокорректоров у детей – сложная задача, при этом человеческий рекомбинантный интерферон (ИФН) альфа-2 в настоящее время достаточно изучен в плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях, доказавших его высокую лечебную и профилактическую эффективность [69, 83, 104, 105]. Однако

роль ИФН в профилактике рецидивирующего течения ВВ у девочек дошкольного возраста патогенетически не обоснована.

Изучение аспектов использования бактериофагов в качестве антимикробного средства при рецидивирующем течении ВВ является одним из перспективных научных направлений современной репродуктивной инфектологии [143, 187, 188]. Бактериофаги проявляют биологическое действие путем внедрения своего генома в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом последней [97, 101, 57, 235]. Эффективность бактериофагов показана при лечении воспалительных заболеваний мочеполовой системы у новорожденных и детей раннего возраста [143, 42, 43, 157, 57]. Однако практически отсутствуют исследования в области применения бактериофагов у пациенток с рецидивирующим течением ВВ в дошкольном возрасте.

Учитывая спорность данного вопроса, возможности использования бактериофагов, иммуномодуляторов требуют дальнейшего изучения, при этом исследования в области оптимизации лечения хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в дошкольном возрасте имеют актуальное значение и лежат в основе профилактики рецидива заболевания [188]. Проблема лечения рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста остается междисциплинарной сложной задачей, стоящей перед врачами-акушерами-гинекологами, врачами-педиатрами участковыми, нефрологами. Необходима разработка единого алгоритма комплексной терапии, включающей элементы адъювантной патогенетически обоснованной коррекции этих состояний. Такой подход предотвращает рецидивы ВВ, развитие менструальной и репродуктивной дисфункции в будущем [63, 64].

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что микробиотические нарушения в детском возрасте остаются междисциплинарной проблемой глобального уровня в педиатрии, патогенез рецидивирующего течения вульвовагинита остается крайне дискутабельным. В исследованиях Батыровой З. К., Уваровой Е. В. и соавт. были показаны особенности микроэкологии влагалища

в дошкольном возрасте в норме и при изолированном ВВ [12, 60]. Авторами были установлены микробные соотношения, с помощью которых можно определить группы риска по развитию ВВ у девочек [145, 146]. Казаковой А. В. разработаны принципы прогноза развития ВВ, связанные со стадиями полового развития и основанные на применении генетических методов [49].

Михайленко Е. Л. установила определенную роль вирусной и бактериальной диареи в развитии вульвовагинита, наличие коморбидной симптоматики и отметила эффективность пробиотиков в комплексной терапии сочетанных ВВ [98]. Однако особенности микробиоценоза влагалища при сочетанных формах ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста остаются недостаточно изученными, отсутствует четкая характеристика вагинального микробиоценоза, полученная с помощью современных методов молекулярно-генетического секвенирования, не уточнена роль микробиотических расстройств в становлении общей резистентности организма, связанной с изменением возрастных гормонального и иммунного статусов.

Рецидивы ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста приводят к назначению повторных курсов антибиотиков и антисептиков, а оптимальные рекомендации в области диспансерного ведения данной когорты пациенток врачами-акушерами-гинекологами и врачами-педиатрами участковыми вызывают большие трудности [30, 252, 254].

Установлено что, сочетанные вульвовагиниты отличаются полиморфизмом клинической картины ВВ по сравнению с клиническими проявлениями изолированных форм ВВ [98]. Это было изучено автором на примере девочек, страдающих ВВ на фоне острых кишечных инфекций. Однако данные о коморбидной симптоматике ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста в современной литературе практически отсутствуют.

В настоящее время адъювантная терапия приобретает актуальное значение в лечении ряда гинекологических заболеваний, включая ВВ [77, 278]. Ряд исследователей предлагает использовать в комплексном лечении ВВ пробиотики

[56, 55, 64, 98, 45]. Другие предлагают малоинвазивные физиотерапевтические методики, включая применение низкоэнергетического лазера, кавитированных растворов и т.д. [67, 64, 98, 106, 143].

В работе Нестеровой И. В. и соавт. описано лечение вульвовагинита с помощью комбинированной иммунотерапии продолжительностью 2,5 месяцев с использованием локальной и системной терапии рекомбинантным человеческим интерфероном α2b в комбинации с антиоксидантами в сочетании с глюкозаминилмурамилдипептидом [104]. Однако предлагаемые автором высокие дозировки ИФН, продолжительность лечения и применение сочетания двух иммуномодулирующих препаратов могут привести к декомпенсации незрелой иммунной системы у часто болеющих девочек дошкольного возраста [132].

История применения бактериофагов в клинике разнообразных воспалительных заболеваний достаточно длительная, однако многие проблемы, связанные с их эффективностью и безопасностью недостаточно изучены [143, 43, 157]. Выявлено, что бактериофаги таргетно подавляют до 90% микробов, связанных с гнойно–септическими инфекциями, включая штаммы, устойчивые к антибиотикам [142, 43]. Климова О. И., Корикова Т. В. при рецидивирующем характере ВВ предлагают использовать гелиевый комплекс бактериофагов как самостоятельное средство [57]. Установлено, что у геля, содержащего комплекс из 40 видов бактериофагов из коллекции ООО НПЦ «Микромир», выявлена высокая чувствительности к условно-патогенной влагалищной микрофлоре [114]. Однако научных изысканий по использовании фаготерапии при рецидивирующем течении ВВ в дошкольном возрасте практически нет, отсутствует доказательная база для внедрения данного метода коррекции в клиническую практику [184, 187, 57]. Адъювантная терапия, направленная на снижение рецидивов ВВ у дошкольниц, остается патогенетически не обоснованной, не разработанной для применения в практическом здравоохранении.

Цель исследования: разработать комплексные подходы в прогнозировании, диагностике, лечении и профилактике рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с частыми респираторными инфекциями и инфекциями мочевых путей в условиях поликлинического звена здравоохранения.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, простудных заболеваний, инфекций мочевых путей у девочек-дошкольниц Республики Ингушетия в период 2013-2018 гг.

2. Выявить ведущие факторы риска развития рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.

3. Установить параметры физического и нервно-психического развития, уровень резистентности организма, состояние общего и локального иммунного статуса, закономерности структурно-функциональных преобразований репродуктивной системы у пациенток дошкольного возраста с рецидивирующим течением вульвовагинита.

4. Проанализировать особенности вагинального микробиоценоза при рецидивирующем течении вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.

5. Создать математическую модель прогнозирования рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста и оценить ее эффективность.

6. Обосновать новые патогенетические подходы к профилактике и персонифицированной адъювантной терапии вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.

7. Провести сравнительный анализ, оценить эффективность персонифицированной адьювантной терапии при рецидивирующем течении вульвовагинита и выявить закономерности изменения вагинальной микрофлоры на фоне использования различных схем лечения.

8. Разработать и внедрить практические рекомендации по диспансерному наблюдению, прогнозированию и превенции рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста в условиях работы современной детской поликлиники.

Научная новизна. Впервые проведен популяционный анализ распространенности хронического ВВ, диспансерной группы часто болеющих детей и ИМП у девочек дошкольного возраста, проживающих на территории РИ. Выявлены медико-социальные факторы риска рецидивирующего течения ВВ, учитывающие региональную специфику РИ.

Впервые дана комплексная оценка состояния здоровья ЧБД и пациенток с ИМП, страдающих рецидивирующим ВВ, с учетом 6 основных принципов педиатрии, включая данные анамнеза, особенности физического и нервно-психического развития, уровня резистентности организма, функционального состояния репродуктивной системы, детального рассмотрения коморбидных клинических признаков.

Впервые изучены патогенетические закономерности рецидивирующего течения воспалительных генитальных заболеваний у девочек-дошкольниц, учитывающие клиническую картину, показатели физического развития, адаптации, гормонального и иммунного статусов, состояние вагинального микробиоценоза.

Впервые у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП подробно изучены коморбидные симптомы рецидивирующего течения ВВ. Дана оценка значимости таких коморбидных симптомов как длительная гнойная транссудация вагинального секрета, истончение девственной плевы, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) у ЧБД и наличие серозного влагалищного транссудата, лейкоцитурии, кристаллурии, пролапса уретры и уретеро-вагинального рефлюкса у пациенток с ИМП.

Впервые изучена диагностическая значимость и приемлемость молекулярно-генетического метода в детекции спектра вагинального микробиоценоза при

рецидивирующем течении ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста. Выявлено, что рецидивы ВВ у пациенток с ИМП связаны с логарифмическим ростом грамотрицательной аэробной микрофлоры на фоне нарушения иммунного статуса, что приводит к персистенции инфекции и развитию рецидива воспалительного процесса; у ЧБД рецидивирование ВВ связано с ростом коагулазопозитивных стафилококков.

Впервые разработаны математические модели прогнозирования рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста. Патогенетически обосновано адъювантное лечение ВВ с включением комплекса бактериофагов и препарата, содержащего интерферон и антиоксиданты. Получен патент на изобретение RU 2735079 C1 «Способ лечения вульвовагинита», заявка № 2020109254, приоритет изобретения от 02.03.2020, опубликовано 28.10.2020, бюлл. 31.

Теоретическая и практическая значимость. Изучены вопросы региональной эпидемиологии хронического ВВ у девочек с частыми простудными заболеваниями и рекуррентными ИМП. Установлено, что в данных когортах, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ, отмечаются тяжелые формы воспалительных заболеваний вульвы и влагалища (гнойный характер выделений, затяжное течение, более 10-14 дней, устойчивость к антибактериальному лечению, частые рецидивы от 3 до 8 раз в год ($p < 0,05$)).

Определено, что у ЧБД фоновые факторы риска развития рецидива ВВ связаны с отягощенным биологическим анамнезом, включая интранатальную асфиксию и перинатальное поражение ЦНС [OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001], неблагополучным социальным анамнезом, включая низкое материальное состояние [OR=18,2 (10,1-62,8), p=0,001] и родоразрешением путем кесарева сечения [OR=16,22 (7,1-20,4), p=0,01]; у пациенток с ИМП - с неблагополучным социальным анамнезом, включая проживание в сельской местности [OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], многодетностью [OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001],

отягощенным биологическим анамнезом, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [OR=21,11(14,1-60,2), p=0,001].

Показано, что у пациенток с сочетанными формами ВВ отмечались нарушения физического развития. Разработана принципиально новая концепция о патогенетических механизмах развития рецидивирующего течения вульвовагинита на фоне изменения психоэмоционального, гормонального статусов, приводящих к повышению колоний факультативно анаэробной микрофлоры (грамотрицательной кишечной палочки у пациенток с ИМП, роста колоний стрептококков и коагулазопозитивных стафилококков у ЧБД), снижению иммунного статуса и формированию «порочного круга» с влиянием на процессы, связанные с рекуррентностью простудных заболеваний и ИМП.

Установлено, что при хронических ВВ ведущим клиническим симптомом являются выделения из половых путей, при этом необходимо обращать внимание на наличие ряда коморбидной симптоматики. У ЧБД это симптом длительной гнойной трансудации вагинального секрета, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), реже - лимфопения. У девочек с ИМП – серозный и слизистый характер выделений из половых путей, дизурия, дискомфорт в генитальной области, истончение гимена, СМПГ, лейкоцитурия, кристаллурия, пролапс уретры. Установлены анатомические особенности строения гимена в условиях рецидивирующего течения воспалительного процесса в области вульвы и влагалища у девочек дошкольного возраста.

У ряда пациенток с ВВ на фоне рекуррентных ИМП выявлена активация репродуктивной системы, которая в клинике проявляется признаками изолированного телархе, а при ультразвуковом исследовании (УЗИ) - характерной картиной мультифолликулярных изменений в яичниках.

Разработаны и патогенетически обоснованы основные принципы адъювантной терапии (АТ) с использованием интерферона с включением антиоксидантов (ИФН+АО) и комплекса бактериофагов (КБФ). В практику врача-акушера-гинеколога

и врача-педиатра участкового детской поликлиники внедрены лечебно-диагностические алгоритмы при ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП.

Показано, что персонифицированная АТ ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста высокоэффективна и практически полностью исключает рецидивы заболевания. Эффективность АТ ВВ, по сравнению с традиционным антибактериальным лечением, подтверждается тем, что на фоне ее проведения у ЧБД, в 2,14 раз быстрее купируются влагалищные выделения (за 3,6±0,05 дня против 7,7±0,09 дней), в 5,2 раза быстрее устраняется дискомфорт в области гениталий (за 1,7±0,03 дней против 8,9±0,04 дня), в 5,8 раз быстрее снижается гиперемия в области вульвы (за 1,5±0,02 дней против 8,7±0,09 дней) ($p<0,05$). После проведения АТ рецидивы ВВ практически отсутствуют, а при стандартной антибактериальной терапии рецидивы ВВ отмечаются в 58% случаев.

Показано, что у пациенток с ИМП, АТ ВВ, в сравнении с традиционным антибактериальным лечением, в 6,9 раз быстрее устраняла дизурию (за 1,5±0,02 дней против 10,4±0,2 дня), в 2,1 раза быстрее купировала выделения из влагалища (за 3,2±0,02 дня против 6,6±0,05 дней), в 3,2 раза быстрее уменьшала отек вульвы (1,7±0,03 дней против 5,5±0,02 дня) и в 2,9 раза быстрее снижала чувство дискомфорта в области гениталий (за 3,7±0,02 дней против 10,9±0,3 дня) ($p<0,05$). После проведения АТ рецидивов ВВ не было, в то время как стандартная терапия приводила к рецидивам у 80% пациенток с ИМП.

Показано, благоприятное влияние АТ на состояние вагинального микробиоценоза. Установлено выраженное антибактериальное действие, направленное на подавление логарифмического роста факультативно-анаэробной микрофлоры.

Выявлено, что применение КБФ не вызывает побочных эффектов, что обосновывает возможность их широкого применения при ВВ у девочек дошкольного возраста.

Разработаны математические модели прогноза рецидивирующего течения ВВ, которые с учетом степени риска позволили определить основные принципы

диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП. Установлена высокая эффективность использования прогностических моделей в снижении рецидивов ВВ в поликлинических условиях.

Разработаны практические рекомендации для врачей-акушеров-гинекологов и врачей-педиатров участковых по использованию АТ в комплексном лечении ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП. Предложен персонифицированный лечебно-диагностический алгоритм, включающий элементы АТ, позволяющий предупредить формирование рецидивирующего течения заболевания и снижающий лечебную нагрузку антибактериальными препаратами.

Методология и методы исследования. Методология проведенного исследования соответствовала научному направлению - репродуктивное здоровье детей и подростков, включая две современные научные платформы – репродуктивное здоровье и педиатрия. В решении проблем исследования использован междисциплинарный подход, на стыке двух специальностей, с учетом принципов доказательной медицины. Дизайн исследования получил одобрение комиссии локального этического комитета ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №21/18 от 2018). Работа проводилась в рамках двух приказов МЗ РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (п. VIII Порядок оказания помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями, приложение №21 Правила организации деятельности врача-акушера-гинеколога, оказывающего медицинскую помощь девочкам с гинекологическими заболеваниями и Приказ Минздрава России от 10.08.2017 №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних»).

С учетом поставленных перед нами задач исследования, были выбраны 4 научных вектора, включающих изучение состояния репродуктивного и соматического здоровья девочек дошкольного возраста, проживающих на территории Республики Ингушетия (РИ), выявление взаимосвязи развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и ИМП; определение медико-социальных факторов риска развития хронического ВВ у дошкольниц с учетом региональной специфики; разработка и внедрение алгоритма профилактики и лечения хронического ВВ у дошкольниц с использованием ИФН, КБФ и внедрение предложенного алгоритма в действующую поликлиническую практику здравоохранения РИ.

Клиническое исследование проведено в период 2012-2018 гг. на кафедрах акушерства и гинекологии №2 (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. Петров Ю. А.), поликлинической и неотложной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., проф., Заслуженный врач Российской Федерации, Сависько А. А.), в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек-подростков Ростовского государственного медицинского университета (руководитель – д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по детской и подростковой гинекологии Ростовской области Чеботарева Ю. Ю.) и на клинических базах, включающих ГБУ «Республиканская детская поликлиника» (гл. врач - Евлоева Д. А), ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) г. Назрань, РИ (гл. врач - Кодзоева Э. Б.), в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией - Тангиева М. Ю.).

Применялись современные методы исследования, включая иммуноферментный анализ гормонов, ПЦР в режиме реального времени, бактериологическое исследование вагинального секрета, ряд биохимических и цитоскопических тестов.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Установлено, что достоверное увеличение распространенности ВВ в 2015 г. коррелировало с ростом частоты рекуррентных ИМП (r=0,76; p <0,05) и ЧБД (r=0,72; p <0,05). У ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП отмечались тяжелые хронические формы ВВ с частыми рецидивами (5,6±0,2 [5,2-5,8]; 4,9±0,2 [4,6-5,3], соответственно). Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г. было взаимно связано со снижением частоты ЧБД (r=0,78; p <0,05) и пациенток с рекуррентными ИМП (r=0,82; p <0,05). Риски и шансы развития рецидива ВВ связаны с неблагоприятными социальным и биологическим анамнезами, что лежит в основе их прогнозирования.

2. При рецидивирующем течении ВВ у ЧБД отмечается тенденция к нарушениям физического развития, включая снижение массы тела, микромезосоматотип (61,9%), микросоматотип (19%), изменению гормонального статуса (снижение уровней кортизола, E_2, E_3); у пациенток с ИМП - тенденция к избыточной массе тела, мезомакросоматотип (44,4%), макросоматотип (31,1%), ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников (57,1%), изолированное телархе (33%), повышение уровней кортизола, ПРЛ, E_2 (p<0,05), при этом у всех пациенток с сочетанными формами ВВ отмечаются психоэмоциональные нарушения, неблагоприятные адаптационные реакции, расстройства иммунного статуса, включая снижение абсолютного содержание о лимфоцитов.

3. У всех пациенток с рецидивами ВВ преобладают факультативные анаэробы, абсолютное содержание которых достоверно выше у ЧБД. У ЧБД отмечается достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*; у пациенток с ИМП определяется достоверное увеличение сем. *Enterobacteriacea* (p <0,05). При ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ, достоверно снижены колонии облигатных анаэробов (p <0,05).

4. Установлена высокая эффективность использования математической модели прогнозирования рецидивирующего течения ВВ, которая с учетом степени риска позволяет определить основные принципы диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП.

5. Рецидивирование ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста сопряжено с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов, что ведет к активации роста факультативно-аэробной микрофлоры и обосновывает использование дифференцированного комплексного подхода в прогнозировании, профилактике и лечении с использованием ИФН+АО и КБФ. Применение персонифицированной адъювантной терапии при рецидивирующем течении ВВ обеспечивает качественное антимикробное и противовоспалительное воздействие, что выражается в существенной нормализации клинических, микробиологических показателей.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности полученных результатов обоснована достаточным количеством клинических, ретроспективных (n=2026) и проспективных (n=1563) наблюдений, наличии контрольных групп, применении в исследовании комплекса современных цитоскопических, иммуноферментных, ультразвуковых методов, с учетом статистического анализа, соответствующего требованиям доказательной медицины. Научное исследование прошло регистрацию в ФГАНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» номера государственного учета НИОКР 114102340075 и НИОКТР АААА-А19-119052790024-8, выполнялось в рамках двух научных направлений «репродуктивное здоровье», «педиатрия». На основании всего вышеперечисленного автор получила новые представления о патофизиологических механизмах рецидивирующего течения ВВ в детском возрасте, разработала клинико-диагностический и лечебный алгоритм для последующего внедрение в здравоохранение и учебный процесс.

Основные положения работы представлены и обсуждены на 66-67 итоговых научных конференциях молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, 2012, 2013); I Национальном форуме «Репродуктивное здоровье, как фактор демографической стабилизации» (Ростов-на-Дону, 2012); VI Регионарном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012); VII Международном Конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2013); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); II, III Региональных научно-практической конференциях «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2014, 2016); Юбилейном Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); 2 Итоговой научной сессии молодых учёных Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, 2015); Юбилейной научно-практической конференции педиатров Юга России «Актуальные вопросы педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2014); II Региональной научно- практической конференции «Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека» (Ростов-на-Дону, 2015); I Межрегиональной научно-практической конференции / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России «Медико-гигиенические проблемы репродуктивного здоровья детей и молодёжи» (Ростов-на-Дону, 2016); XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Дни молекулярной медицины на Дону (Ростов-на-Дону, 2016); Международной научно-практической конференции «Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания» (Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, 2016); Международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П. Е. Ладана «Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины» (Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, 2018); V-VI Межрегиональной научно-

практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2018, 2019); VI-XIII общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2013-2020); III-VI общероссийских конференциях с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017-2020); III Общероссийской конференции с международным участием «Flores vitae. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 29-30 ноября 2019).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» кафедр акушерства и гинекологии №2, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №3 от 31мая 2019).

Внедрение результатов исследования. Внедрение результатов исследования в практическую работу акушеров-гинекологов проведено в женской консультации ГБУ «Республиканский клинический перинатальный центр», ГБУ «Детская республиканская клиническая больница», ГБУЗ «Детская городская поликлиника», Республика Ингушетия, ООДЦ «Вместе» г. Ростов-на-Дону. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии №2, поликлинической и неотложной педиатрии РостГМУ, кафедре акушерства и гинекологии Ингушского государственного университета, разработаны учебно-методические пособия для студентов, ординаторов.

Публикации автора по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 21 - из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени доктора наук рекомендуемых ВАК, 7 -

публикаций в журналах, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus».

Личный вклад автора в исследование. Автор самостоятельно сформулировала гипотезу о влиянии дисбиотических нарушений вагинального биотопа на состояние соматического здоровья девочки, лично определила направление исследования, сформулировав цель и задачи, провела анализ современной литературы, медицинской документации, обследование пациенток, с применением таких современных методов исследования как иммуноферментный анализ, ПЦР в реальном режиме времени, сформировала электронную базу данных первичного материала с последующей статистической обработкой, обобщила полученный материал с внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение Республики Ингушетии. Личный вклад в опубликованных научных публикациях по теме диссертации 94%.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 323 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 283 источников (198 - отечественных и 85 - зарубежных). В диссертации представлено 64 таблицы, приведено 70 рисунков и фотографий.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности микробиоценоза вагинального биотопа в дошкольном возрасте

Одной из актуальнейших аспектов современной медицины является влияние микробиоты на здоровье человека, наибольшее внимание должно уделяться развитию детской микробиоты, состав которой в раннем возрасте имеет решающее значение для развития всех органов [40].

Главная задача, которая в настоящее время стоит перед педиатрами и акушерами-гинекологами, работающими в детских поликлиниках – это сохранение разнообразия микробиома ребенка [40]. По мнению Захаровой И. Н., микробиота ребенка к 3 годам достигает равновесия, при этом задержка микробной колонизации кишечника приводит к нарушениям функции иммунной системы, дисбиозу, возникновению различных воспалительных заболеваний [40]. Поэтому проблема изучения состояния вагинального микробиоценоза в периоде детства имеет актуальное значение в акушерско-гинекологической и педиатрической практике [154].

Состояние вагинального биотопа имеет огромное значение для репродуктивного здоровья [154]. Микробиоценоз влагалища рассматривают как динамическую комплексную мультифункциональную микроэкосистему со стабильной колонизационной резистентностью биотопа, выполняющую барьерную, ферментативную, витаминообразующую, иммунную функции [131].

Общепризнанно, что на состояние микробиоты влагалища влияет комплекс экзогенных и эндогенных факторов [15].

Отмечают одновременно и простоту, и сложность влагалищной микробиоты [122-124]. По мнению Рищук С. В., простота включает константное присутствие до 10 видов облигатной микрофлоры, при этом сложность базируется на колебании количественных показателей и таксономическом разнообразии, связанном с возможностью присутствия бактерий, простейших, грибов, вирусов и различных микробных ассоциаций, определенных при использовании количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [124]. Захарова И. Н. считает, что секвенирование или метагеномика микробиоты – это уникальные новые технологии, которые необходимо использовать в педиатрической практике [40]. Таксономическое разнообразие вагинального микробиоценоза вносит сомнение в целесообразности традиционного определения «нормальная микрофлора» и ведет к необходимости пересмотра данного термина [122-124]. Авторы полагают, что, можно использовать термин эндогенная микрофлора (синонимы микробиота, микробиоценоз) вагинального биотопа - участка среды обитания эндогенной микрофлоры (син. микробиоценоз, микробиота) [123, 124]. Эндогенная микрофлора влагалища (син микробиота, микробиоценоз влагалища) стратифицируется на облигатную (резидентную, постоянную, индигенную, автохтонную) и факультативную (транзиторную, непостоянную, аллохтонную) составляющие [66]. Характерные особенности облигатной микрофлоры - отсутствие условной патогенности и распространенность у 100% женщин [121]. Факультативная часть вагинального микробиоценоза представлена всеми остальными бактериями, грибами, вирусами и простейшими (*Trichomonas vaginalis*), отмечается в условиях дисбиоза и связана с условной или абсолютной патогенностью [173].

На Рисунке 1 изображена динамическая схема микробиоценоза вагинального биотопа.

Рисунок 1 —- Структурная схема функционирования вагинального биотопа.

Микрофлора влагалища изменяется в онтогенезе (периоды новорожденности, детства, полового развития, репродуктивный, пре-, менопауза, постменопауза), в ходе менструального цикла, а также ежесуточно и ежечасно.

Уникальность симбиозных взаимоотношений облигатной микрофлоры вагинального микробиоценоза состоит предохранении репродуктивного тракта от проникновения микрофлоры других полостей.

Влагалищная слизь образуется за счет транссудации из сосудистой и лимфатической сети подэпителиального слоя влагалища и вульвы. Наличие вагинальной секреции способствует увлажнению атрофической слизистой оболочки вульвы и влагалища и у здоровых девочек. У последних в следствии фагоцитарной функции макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов влагалище очищается [173]. Состояние слизистой влагалища зависит от возраста,

гормонального и иммунного статусов, особенностей пищевого рациона, гигиены, мочеиспускания, инфекций, приема антибиотиков, использования антисептиков, от стрессорных факторах, экологии и географического места проживания женщины, расовой принадлежности [168-170, 131, 226].

На Рисунке 2 представлены факторы, взаимосвязанные с состоянием вагинального микроценоза.

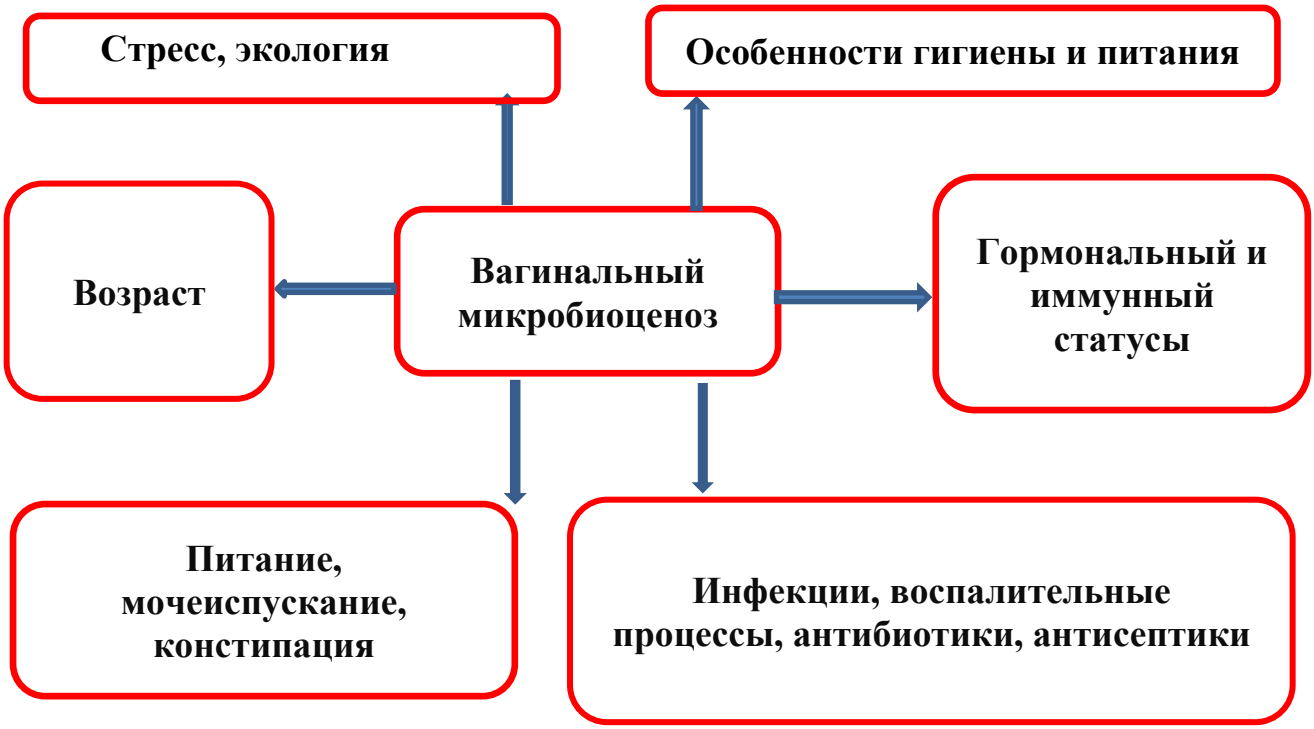


Рисунок 2 – Факторы, влияющие на микробиоценоз влагалища

Снижение уровня защиты влагалища в период детства компенсируют особенности анатомического строения наружных половых органов. Однако, если у девочки проблема с резистентностью организма, патогенные или условно-патогенные факультативные микроорганизмы адгезируются к эпителию влагалища, размножаются, вызывая его повреждение и воспалительную реакцию [173, 176, 180].

В периоде детства эпителий влагалища, состоит из двух эпителиальных слоев, включая базальный и парабазальный. Поэтому эпителий истончен и легко повреждаем. Влагалище и уретру колонизируют грамотрицательные

факультативно-анаэробные виды семейства энтеробактерий, включая кишечную палочку. При микроскопии влагалищного мазка девочки дошкольного возраста выявляется кокковая микрофлора, единичные лейкоциты и эпителиальные клетки [173]. Низкий уровень гликогена в эпителии ведет к снижению количества лактобактерий, продуцирующих органические кислоты. Низкие концентрации последних ведут к повышению pH влагалищной среды до 7,0–8,0. В условиях тенденции к щелочному фону у девочек дошкольного возраста вагинальный микробиоценоз представлен строгими анаэробами [173, 154].

Ряд авторов приводят показатели бактериологического исследования вагинального микробиоценоза у девочек дошкольного возраста, при этом часто указывают на представителей аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Staphylococcus epidermidis, aureus, saprophyticus*; *Streptococcus viridans, pyogenes; Enterococcus faecalis, faecium, durans, Esherichia coli; Proteus mirabilis, morganii; Klebsiella ozaenae, oxytoca*, реже - бифидобактерии и лактобактерии [30]. Авторы считают, что у подавляющего числа девочек дошкольного возраста этиологию ВВ связывана с теми же микроорганизмами [30]. Установлено, что облигатный (индигенный, собственный) микробиоценоз влагалища у 70% девочек дошкольного возраста 1, 2 групп здоровья состоит из бактерий с гемолитическими свойствами, общее микробное число составляет от 10^2 КОЕ/мл до 10^5 КОЕ/мл, присутствуют бесспоровые анаэробные бактерии и общая численность факультативной микрофлоры не превышает 3–5% от общей бактериальной массы влагалищного микробиоценоза [91, 153]. Считают, что микробиоценоз влагалищного биотопа девочек отличается низким содержанием или отсутствием *Lactobacillus, Bifidobacterium* [30].

Однако исследованиями с использованием ПЦР показано, что в структуре общей бактериальной массы (ОБМ) микробиоценоза влагалища в детском возрасте наиболее часто выявляются анаэробные микроорганизмы, включая *Eubacterium spp., Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Peptostreptococcus spp.* [90, 91].

Исследованиями Батыровой З. К., Уваровой Е. В. и соавт. установлено, что при характеристике микроценоза слизистой влагалища девочки дошкольного возраста следует обращать внимание на количественный баланс геномов *Lactobacillus spp.* и *Gardnerella vaginalis*, при этом увеличение числа геномов *Lactobacillus spp.* относительно *Gardnerella vaginalis* при значениях индекса более -0,5 характерно для вульвовагинита [145, 12]. Однако у девочек с частыми ОРИ и пациенток с ИМП, котором нередко назначаются курсы антибактериального лечения имеет место микробная депривация и данный способ прогнозирования ВВ, возможно, будет не эффективным.

По мнению Казаковой А. В. и соавт., изменения микробиоты влагалища связаны со стадиями полового развития [146]. Автор полагает, что у девочек с I стадией по J. Tanner микробиоценоз влагалища существенно различается по сравнению со II-III стадиями [49].

Уваровой Е. В. и соавт. выявлено, что во влагалище у девочек дошкольного возраста отмечается низкое количество аэробной микрофлоры, при этом содержание последней увеличивается в динамике взросления, в 6 раз - в препубертате, в 1,6 раз - между препубертатным и пубертатным периодом [154]. Исследователями показаны обратные изменения в отношении факультативных анаэробов, которые в периоде детства демонстрируют свое максимальное содержание, при этом в 1,6 раза снижаются в препубертате, и в 1,8 раз - с менархе [154].

Понятие о дисбиозе влагалища в дошкольном возрасте дискутабельно [130].

Дисбиоз влагалища – качественно-количественное нарушение таксономично разнообразной микрофлоры вагинального биотопа, включая бактерии, грибы, простейшие, вирусы и т.д. [124]. Отмечают, что именно нарушение качественного и количественного состава микробиоценоза влагалищного биотопа, а также их взаимодействие с эпителиальными клетками влагалища ведет развитию дисбиоза влагалища или, к наиболее тяжелому дисбиотическому проявлению – вульвовагиниту [122-124].

Однако само понятие «дисбиоз влагалища» вызывает множество вопросов. Не вызывает возражений, что современный термин «дисбиоз» гораздо объемней, чем «дисбактериоз». Последний термин достаточно узок и связан с нарушением состава бактериальных микроорганизмов.

Вопросы возможности развития дисбиоза влагалища у девочек дошкольного возраста описаны в исследованиях Рутинской А.В. и соавт. [130].

Считают, что дисбиоз влагалища развивается при участии ведущих экзогенных триггерных факторов, связанных с применением лекарственных препаратов (антисептики, антибиотики, цитостатики, кортикостероиды, противовирусные, противогрибковые препараты), частыми и чрезмерными интравлагалищными процедурами, которые меняют pH влагалищного секрета и ухудшают аффинность влагалищных рецепторов к лактофлоре [123, 124]. Авторы рекомендуют обращать внимание на наличие инородных тел во влагалище, исключать стрессорные факторы, нарушения питания (дефицит белков и витаминов), инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами и др.) [122-124].

Считают, что дисбиоз влагалища, как и дисбиоз в других полостных органов, можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции. Однако, лучше рассматривать данное состояние в динамике от легких до тяжелых проявлений, включая рецидивирующие формы ВВ, по аналогии с рассмотрением проблем дисбиоза кишечника в педиатрии [40].

1.2 Современный взгляд на терминологию, распространенность, этиологию и патогенез хронического вульвовагинита у девочек дошкольного возраста

Ни одно гинекологическое заболевание характерное для женщины репродуктивного возраста не имеет аналогии с тем же заболеванием у девочки [1]. Мнение автора полностью соответствует проблеме вульвовагинита у девочек дошкольного возраста [146].

Хронические воспалительных процессы половых органов в детском возрасте ведут к репродуктивным нарушениям, включая расстройства менструальной и генеративной функций, и относятся к социальным и экономическим проблемам современного здравоохранения [27, 80, 174, 166, 63, 64, 82, 84, 253]. По поводу развития хронического вульвовагинита (ВВ) и синехий малых половых губ (СМПГ) в дошкольном возрасте у акушеров-гинекологов и педиатров возникает масса дискутабельных вопросов практического направления [72-75, 12, 30].

В настоящее время ВВ – воспаление в области вульвы и влагалища, занимающее первое место в структуре гинекологических заболеваний девочек, с частотой от 42,3 до 93% случаев [72-75, 125]. Высокая вариабельность распространенности ВВ в детской популяции связана не только с применением различных методов диагностики, но и с возможной регистрацией только среднетяжелых и тяжелых случаев заболевания [2, 30, 252].

Затрудняет проводимые исследования отсутствие единой общепринятой классификации ВВ у девочек-дошкольниц. Рабочая классификация урогенитальных инфекций у детей свидетельствует об отсутствии стратификации, связанной с острыми, хроническими, персистирующими и сочетанными (на фоне соматической патологии) вариантами ВВ [63, 64]. Однако, показано, что у девочек дошкольного возраста имеет место хронический ВВ, достигая частоты - 82,7% [146, 30, 244, 245]. Ю.А. Гуркин и соавт. считают, что стратификация по остроте воспаления базируется на временном факторе: острое – не более 1 месяца, подострое от 1 месяца до 6 месяцев, хроническое более 6 месяцев [30].

Вопрос о существовании хронического вульвовагинита в дошкольном возрасте носит дискутабельный оттенок [30]. Ряд авторов считают, что с патофизиологической позиции в условиях хронического процесса должны присутствовать морфологические признаки изменения структуры влагалища, что может наступить при единственном эпизоде ВВ и может не наступить после нескольких [30].

Низкий эффект от лечения, вероятно, свидетельствует о высокой частоте рецидивирующего течения ВВ [166]. Многие авторы скептически относятся к термину «хронический ВВ», отдавая предпочтение «рецидивирующий ВВ» [72-75, 30, 215]. Так, отмечают, что по результатам вагиноскопии крайне редко встречается хронический ВВ, чаще это подострое течение, когда на незавершенный репаративный процесс наслаивается новое воспаление, что проявляется рецидивом заболевания [30].

Известно, что ВВ могут быть неспецифическими и специфическими [63, 64, 224]. В. Ф. Коколина выделяет первичные и вторичные ВВ, которые, в свою очередь, стратифицируются на инфекционные и неинфекционные процессы [63, 64]. Первичные неспецифические ВВ вызваны непосредственным воздействием на гениталии физических (механических, термических), химических или инфекционных факторов (неспецифический бактериальный ВВ). Вторичные неспецифические ВВ являются следствием первичного общего (детские инфекции, частые респираторно-вирусные заболевания, воспалительная патология органов носоглотки, глистная инвазия, аллергены, диабетоидные состояния и т.д.) или местного (уретрит, цистит, проктит и др.) заболевания.

Вульвовагинит, вызванный стафилококками, стрептококками и бактериями семейства *Enterobacteriaceae* ассоциируют с термином «аэробный вульвовагинит» [131]. Именно неспецифический бактериальный (аэробный) ВВ относят к самым распространенным заболеваниям у девочек дошкольного возраста [142].

Специфические ВВ связаны с наличием патогенного возбудителя, передаваемого половым путем [30]. Хотелось бы отметить, что некоторые авторы относят к специфическому процессу и ВВ, связанные с условно-патогенным возбудителем, который элиминируется под действием системной антибактериальной терапии [211].

Хотелось бы обратить внимание, что международная классификация десятого пересмотра опирается, в основном, на клинические проявления

заболевания: № 76.0. - острый вагинит; № 76.1. - подострый и хронический вагинит; № 76.2. - острый вульвит; № 76.3. - подострый и хронический вульвит.

Однако в реальной практике классификация ВВ по МКБ-10 не является общепринятой, формулировка клинического диагноза, основанная на микроскопическом анализе влагалищного секрета, не применяется, имеются разногласия в отношении критериев отнесения ВВ у девочек к специфическому или неспецифическому [72, 30, 211].

Хотелось бы отметить, что практически не уделено внимание вторичным бактериальным ВВ, сочетанным с частыми простудными заболеваниями и ИМП, что является объектом нашего исследования. Такие ВВ, по мнению Гуркина Ю. А., относятся к истинным ВВ у девочек дошкольного возраста [30].

Максимальная доля ВВ приходится на возраст 3 и 7 лет [63, 64, 175-180, 183, 185, 189, 92-96].

Первый пик заболеваемости ВВ объясняют недостаточной информированностью по интимной гигиене, уменьшением внимания родителей к туалету наружных гениталий у детей [67, 149-151, 125]. Не исключают роль выраженной аллергизации детей 2-3 лет [2]. Так, к ведущим факторам развития персистенции ВВ и синехий малых половых губ (СМПГ) у детей до 36 месяцев относят использование более 3-х типов средств интимной гигиены у ребенка [59, 149-151]. Второй пик также связывает с недостаточными гигиеническими навыками девочек дошкольного возраста [149-151]. Однако с нарушением гигиенических правил связывают развитие преимущественно легких форм ВВ [30].

ВВ у детей связывают с социальными проблемами, включая урбанизацию и экологию [63, 64].

Ряд авторов считает, что ВВ у детей следует рассматривать как заболевание, отражающие наследственную предрасположенность (наличие у родственников таких кожных заболеваний как ксеродермия, нейродермиты, псориаз, атопические дерматиты) к поражению слизистых покровов и дефектам иммунной защиты [2, 58,

60]. Не редко у девочек с атопическими дерматитами возникают рецидивы ВВ [58, 60].

Батырова З. К. и соавт. считают, что ведущими факторами в развитии рецидива СМПГ у детей до 36 месяцев является наличие дерматита на теле и аллергическая реакция в анамнезе [59]. Однако не уточнены факторы риска у детей препубертатного возраста, для которых также, по данным некоторых исследователей, характерно развитие рецидивирующих СМПГ [223].

По мнению Казаковой А. В. риск развития ВВ связаны с носительством высокопродуктивного аллеля С в локусе 3953 гена провоспалительного IL-1b, низкопродуктивного аллеля С в локусе 592 и в локусе 819 противовоспалительного гена IL-10 [49]. Однако вряд ли в практической деятельности врача акушера-гинеколога и педиатра целесообразен данный метод прогнозирования, необходима разработка более доступных критериев для модели прогноза ВВ.

Выявлена патофизиологическое взаимовлияние рецидивирующего ВВ и кишечного дисбиоза, связанного с проводимым антибактериальным лечением [70].

Отмечают, что ВВ – реакция организма на изменяющиеся условия внутренней и внешней среды, обращая внимание на экстрагенитальные заболевания девочки, бесконтрольное применение антибиотиков, антисептиков [27, 28, 29].

Кохреидзе Н. А. и соавт. обращают внимание на волнообразный характер частоты ВВ у девочек, который зависит от уровня общей инфекционной заболеваемости [74]. Гуркин Ю. А. и соавт. полагают, что у девочек-дошкольниц с частыми ОРВИ отмечаются истинный гнойный ВВ [30].

Проблема состоит в том, что в настоящее время, более 60% случаев ВВ имеет рецидивирующее течение [165, 30, 251].

Считают, что рецидивирующие ВВ у девочек часто отмечаются в сочетании с инфекциями мочевых путей (ИМП) [139, 62, 63, 81, 176, 177]. В настоящее время рекомендуется расширение алгоритма обследования девочек с клиническими симптомами ВВ и ИМП с целью уточнения причин их возникновения и

комплексного подхода к лечению, поскольку роль инфекционного процесса, локализованного в мочевом тракте, в генезе рецидива ВВ остается не достаточно уточненной [176, 177]. В настоящее время у девочек дошкольного возраста отмечается повышение тяжести течения и рецидивов ВВ, которые являются следствием дисбиотических состояний влагалища, частым, иногда неоправданным, длительным применением в детском возрасте антибактериальных и антисептических препаратов [69, 146]. С учетом вышеприведенных данных, на Рисунке 3 представлены группы риска по развитию рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста.

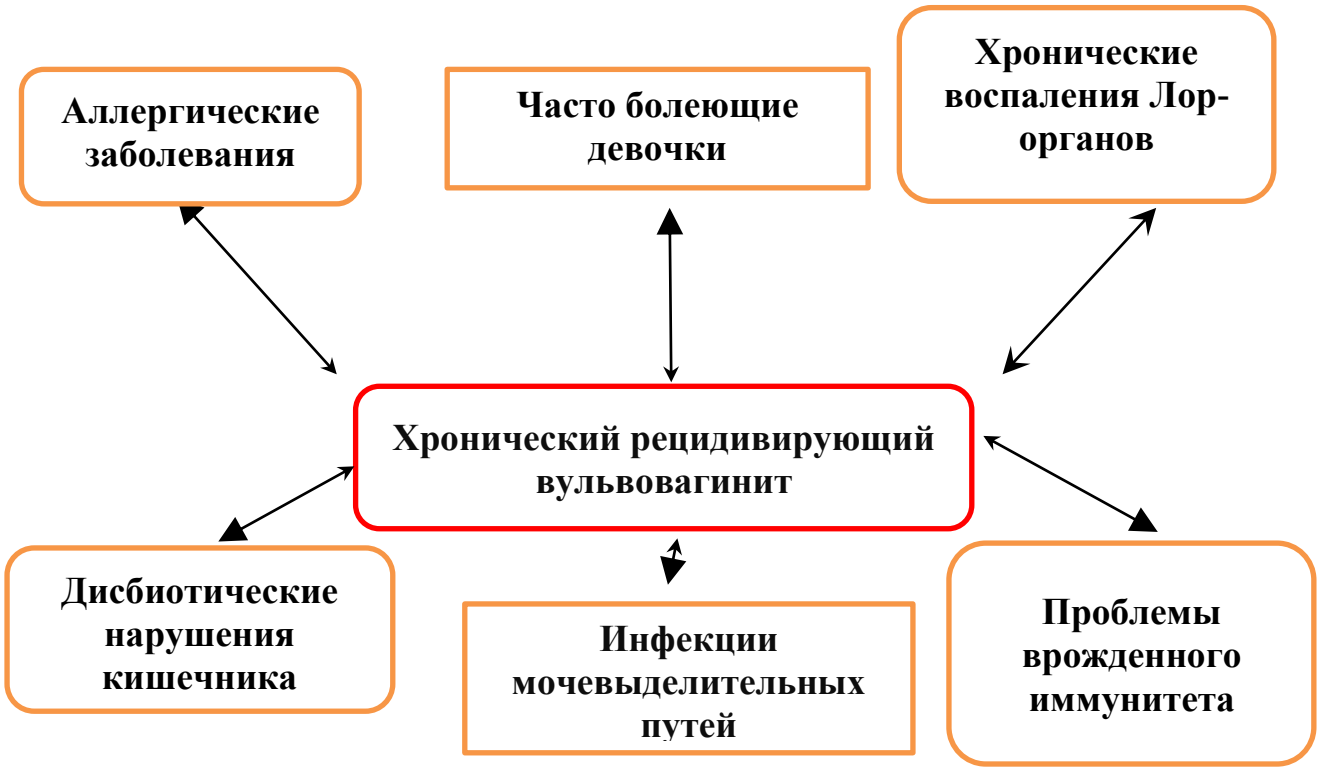


Рисунок 3 – Группы риска по развитию хронического, рецидивирующего течения ВВ в детском возрасте

Однако патогенез рецидива ВВ, приводящего к частым обращениям родителей девочки к детскому акушеру-гинекологу, назначению повторных курсов антибиотиков, по-прежнему дискутабелен, оптимальные рекомендации в области

диспансерного ведения данной когорты пациенток акушерами-гинекологами и педиатрами вызывают большие трудности [30, 252, 254].

Зачастую, в лечении пациенток с рецидивирующим ВВ на фоне экстрагенитальной патологии нет оптимальной и эффективной тактики [52, 63, 64]. Это еще раз свидетельствует об участии в развитии рецидивирующего течения ВВ сложных механизмов, и о том, что проблема эффективной диагностики и патогенетической коррекции до сих пор не решена [52, 63, 64, 81, 83, 106].

В современной литературе описан ряд потенциальных факторов, которые повышают риск развития ВВ у девочек дошкольного возраста [227, 243-245, 228].

Известными причинами являются анатомо-физиологические, гуморальные и иммунобиологические особенности периода детства [173-175, 215]. К традиционным факторам относят спектр соматической патологии, особенности поведения ребенка и его матери, уровень гигиенической культуры [30, 48, 49, 125, 149-151].

Полагают, что ВВ связан с еще несформированным строением половых губ, анэстрогенной атрофией и щелочным уровнем pH слизистой оболочки влагалища [227, 243-245, 228].

Считают, что в периоде детства сниженный уровень локального иммунитета компенсируется особенностями строения наружных и внутренних половых органов. По сравнению со взрослыми вульва расположена более кпереди, малые губы и гимен более кнаружи, а влагалище имеет относительно большую длину [227, 243-245]. В дошкольном возрасте эккринные потовые железы функционируют, ладьевидная ямка, боковые поверхности преддверья влагалища прекрасно васкулинизированы, часто выглядят гиперемированными, выделений из влагалища практически нет, имеется тонкий полулунный или кольцевидный ригидный гимен, расположенный в ладьевидной ямке, отграниченный от ануса высокой задней спайкой [173, 148]. Это в норме создает препятствие к колонизации вульвы и влагалища факультативной анаэробной микрофлорой [148].

В современных условиях изучение анатомических параметров половой системы не мыслимо без использования ультразвукового метода диагностики, который традиционно и бездоказательно при ВВ не используется. У дошкольниц имеется нерезкий рост длины тела цилиндрической формы матки (до 32- 33 мм к 6-7 годам), гипоэхогенный миометрий, эндометрий не определяется [173, 30]. Яичники с низкой эхогенностью, однородной эхоструктурой, расположены высоко у стенок малого таза, иногда – в пределах нижних полюсов почек до прямокишечно-маточного углубления [173]. Интересно, что только с началом препубертата, в 7 лет, в яичниках визуализируют примордиальные фолликулы диаметром 0,3 - 0,6 см [173].

У дошкольниц с рецидивами ВВ на фоне обострения ИМП при УЗИ в структуре яичников также были визуализированы мультифолликулярные изменения [174-176, 180, 184, 189]. Однако четкой ультразвуковой картины матки и яичников у девочек дошкольного возраста с рецидивирующими формами ВВ в современной литературе представлено не было.

Известно, что эпителий свода влагалища и шейки матки очень быстро реагирует на половые стероиды [122]. Большую роль в возникновении ВВ отводят низкому возрастному уровню эстрогенов [63, 64, 227, 228, 244, 245]. Однако остаются недостаточно изученными вопросы функционирования репродуктивной системы, влияющее на состояние адаптации у девочек дошкольного возраста с частыми простудными заболеваниями или ИМП, страдающих рецидивирующими формами ВВ [175-178].

Анатомо-физиологические факторы не являются приоритетными при развитии дисбиотического состояния во влагалище девочки дошкольного возраста [175, 177, 178]. Ряд современных работ связан с изучением гигиенических аспектов при ВВ [12, 46, 48, 49, 59, 125, 149-151].

Казакова А. В. и соавт. показали важность в профилактике ВВ наличия определенных знаний и навыков в области гигиены тела не только у девочек, но и у их матерей [49, 125, 146]. Автор полагает, что ВВ, как правило, связан с

дефицитом семейных гигиенических навыков [49]. Однако работ, которые бы определяли уровень гигиенической культуры в Республике Ингушетия нет.

При развитии ВВ, кроме плохой интимной гигиены, отмечают использование пенных ванн, шампуней, дезодорантов или других раздражающих веществ [227, 228].

На развитие заболевания влияет тесная одежда (трико, колготки и джинсы), при этом профилактические рекомендации по поводу развития ВВ у девочек дошкольного возраста с позиции доказательной медицины связывают с ношением одежды со свободной циркуляцией воздуха, дополнительным полосканием нижнего белья [227, 228, 244, 245].

Авторы считают, что интимная гигиена девочки должна включать мытье проточной водой спереди назад после дефекации; при мочеиспускании девочка должна садиться с раздвинутыми коленями, чтобы уменьшить отток мочи во влагалище; если у нее проблемы с этим положением из-за небольшого роста, она может использовать меньшее съемное сиденье или сидеть спиной на унитазе (лицом к унитазу); дети в возрасте до пяти лет должны находиться под наблюдением родителей и получать помощь в области интимной гигиены [227, 228, 244, 245]. Хотелось бы обратить внимание, что, по мнению ряда авторов, эти методы обычно приводят к разрешению неспецифических слизистых выделений и/или запаха в течение двух-трех недель [30, 244, 245]. Исследователи считают, что, если симптомы сохраняются или повторяются, следует рассмотреть возможность инородного тела или конкретной инфекции [227, 228, 244, 245].

Однако существует мнение, что с гигиеническими факторами традиционно связаны легкие формы ВВ, быстро поддающиеся санации [46, 30].

Роль сексуальных действий в развитии ВВ у девочек широко освящена в зарубежной литературе. Хроническая мастурбационная активность может привести к раздражению вульвы со случайным утолщением клиторального капюшона, при этом сексуальное насилие - еще одна из этиологических причин неспецифического вульвовагинита [199, 239]. Согласно мнению авторов,

Gardnerella vaginalis обычно не ассоциируется с вагинальными выделениями у препубертатных девочек, возможная связь с сексуальным насилием оспаривается [199]. Однако авторы показали, что *Gardnerella vaginalis* была выявлена у 14,6% девочек, подвергшихся сексуальному насилию, по сравнению только с 4,2% девочек контрольной группы [199].

Экстрагенитальным заболеваниям, включая диспансерную группу ЧБД, пациенток с ИМП, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, воспалительными заболеваниями ЛОР – органов, принадлежит определенная роль в развитии вульвовагинита у девочек дошкольного возраста [27, 28, 29, 49, 81, 96, 166, 153, 104]. При чем это, как правило, тяжелые формы ВВ [30, 75, 104].

ВВ на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ) у девочек имеет выраженную остроту течения, часто гнойные выделения, является истинным ВВ и ассоциируется с выделениями из влагалища таких микроорганизмов как *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* [30, 215].

Считают, что часто ВВ встречается у полных девочек с ранними метаболическими нарушениями [26].

Различные инфекционные и системные заболевания могут приводить к хронизации ВВ. Так, на фоне кори, ветряной оспы, скарлатины, вируса Эпштейна-Барра (EBV, инфекционный мононуклеоз), синдрома Стивенса-Джонсона, болезней Крона и Кавасаки отмечаются клинические признаки и симптомы ВВ, такие как везикулы, выделения, свищи, язвы и воспаление. Тяжелые случаи синдрома Стивенса-Джонсона или заболевания трансплантат против хозяина после трансплантации костного мозга могут привести к стенозу влагалища или обструкции [244, 245].

Считают, что рецидивы неспецифического ВВ возникают во время инфекций верхних дыхательных путей, при этом микрофлора носа и ротовой полости может распространиться на область вульвы и влагалища [244, 245]. К респираторным патогенам относят *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Haemophilus influenzae, Streptococcus*

pneumoniae, Neisseria meningitidis и *Moraxella catarrhalis* [243, 244]. Однако и кишечные патогены, такие как *Shigella flexneri* и *Yersinia enterocolitica*, аналогичным образом могут вызывать ВВ [244, 245].

Исследованиями Randelovic G. S. et al. было показано, что *Streptococcus pyogenes* является наиболее часто идентифицируемым патогеном при ВВ в дошкольном возрасте [260]. В зависимости от определения вульвовагинита, предшествующего применения антибиотиков, типа полученной культуры (вагинальной против вульварной) и клинической обстановки, обычно около 20 % девочек с вульвовагинитом имеют *Streptococcus pyogenes* [259, 260, 280].

Роль инфекции мочевых путей в хронизации ВВ описана рядам авторов [52, 81, 83]. Так, Силенко О. Н. и соавт. считают, что при ИМП в дошкольном возрасте вульвовагинит отмечается у 57% пациенток, однако, зачастую, отсутствует целенаправленное этиотропное лечение [140].

Признанно, что при ВВ следует различать нарушения в системе общего и местного иммунитета, развитие ВВ необходимо позиционировать не только с различными экстрагенитальными заболеваниями, но и учитывать особенности регионарной иммунной системы слизистых, которая влияет на становление местного защитного барьера, предохраняющего вульву и влагалище от агрессии патогенной и факультативно анаэробной условно-патогенной микрофлоры, включая в себя желудочно-кишечный, респираторный, мочевыделительный тракты [27, 28, 29, 30].

Гуркин Ю. А. и соавт. рекомендуют рассматривать ВВ с позиции современных представлений о вагинальном микробиоценозе и современной концепции воспаления, при этом состояние вагинальной микрофлоры связано с особенностями гормонального статуса и состоянием локального иммунитета слизистых [27, 28, 29, 30].

Гуркин Ю. А. называл это термином «общий лимфоретикулум» (синоним - иммунный компонент слизистых оболочек организма), при этом поражение одного из звеньев данной интегральной системы нарушает общее системное

функционирование и глубокий дисбаланс в микробных ассоциациях (дисбиоз влагалища) с развитием ВВ [27, 28, 29].

Михайленко Е. Л. установлено, что определенную роль в развитии воспалительных генитальных заболеваний в дошкольном возрасте играют острые кишечные инфекции, включающая вирусную и бактериальную диареи [98]. Автор установила, что между изменениями микрофлоры биотопов наружных гениталий и кишечника, связанных с метаболизмом короткоцепочечных жирных кислот, существует прямая корреляционная зависимость. Исследователь полагает, что включение пробиотика Линекс в комплексную терапию острых кишечных инфекций в острый период болезни способствует профилактике развития ВВ и меньшей выраженности дисбиоза кишечника и наружных гениталий [98].

Рищук С. В. и соавт. рассматривают желудочно-кишечный тракт как резервуар микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной анаэробной микрофлоры кишечника, включая эндотоксин кишечной палочки [122-124]. Авторы считают, что дисбиоз характеризуют иммунопатологический и антиапоптозный эффекты, а также хромосомные аберрации, которые связывают с некоторыми представителями факультативной анаэробной микробиоты или их токсинами. Как пример - липополисахарид, эндотоксин грамотрицательных бактерий, включая кишечную палочку, приводит к развитию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [76, 24].

Считают, что исследование иммунного статуса ребенка, страдающего ВВ, вызывает определенные трудности, так как изменения иммунных показателей могут варьировать в зависимости от стадии заболевания, наличия экстрагенитальной патологии, аллергических заболеваний и стадий полового развития [63, 64, 49].

Патогенетические механизмы, связанные развитием местного иммунитета слизистой влагалища, остаются практически неизученными [49].

В работе Нестеровой И. В. и соавт. показано возможность развития рецидивирующих тяжелых форм ВВ в группе иммунокомпроментированных детей [104].

Казакова А. В. выявила, что ВВ у девочек дошкольного возраста могут быть ассоциированы с носительством характерных точечных мутаций полиморфных генов иммунного ответа. Автором установлено, что шанс ВВ увеличивает в 2-4 раза носительство высокопродуктивного аллеля С в локусе 3953 гена провоспалительного IL-1b и низкопродуктивного аллеля С в локусе 592 и в локусе 819 противовоспалительного гена IL-10 [146]. Однако практически у детей данные исследования провести крайне праблематично, вызывает сомнение специфичность данного метода примененительно к ВВ у девочек дошкольного возраста.

По данным Stiehm E. R. et al., дефицит антител чаще всего приводит к рецидивирующим и тяжелым инфекциям с инкапсулированными бактериальными штаммами (например, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) [268]. Авторы показали, что у детей дошкольного возраста, которые обычно страдают рецидивирующим средним отитом, риносинуситом и пневмонией, частыми вирусными инфекциями дыхательных путей, часто встречается неспецифический ВВ [268]. Наиболее распространенными дефектами антител, которые присутствуют у детей с ВВ являются физиологическая гипогаммаглобулинемия (до возраста шести месяцев), преходящая гипогаммаглобулинемия младенчества (через шесть месяцев, часто до возраста четырех лет), селективный дефицит антител (после возраста двух лет) и селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA). Наиболее распространенными недостатками антител у детей раннего возраста являются селективный дефицит антител, селективный дефицит IgA, дефицит подкласса иммуноглобулина G (IgG) и ранний общий вариабельный иммунодефицит [268]. Авторы считают, что измерение уровней антител (IgG, IgA, и IgM сыворотки крови) следует проводить во всех случаях заподозренного дефицита антител, уровни IgE рекомендуют определять реже, при этом гипогаммаглобулинемия определяется как IgG менее двух стандартных

отклонений от нормы, а агаммаглобулинемия обычно рассматривается, когда IgG составляет <100 мг/дл. Так же отмечно, что измерение IgE полезно у пациентов с рецидивирующими ВВ, при этом повышенный IgE (например, >2000 МЕ/мл) - подозрение на синдром гипериммуноглобулина Е [268].

Дефекты гуморального иммунитета, которые составляют около 65% от первичных иммунодефицитов, как правило, приводят к рецидивирующим инфекциям, включая вульвовагинальные, с инкапсулированными штаммами бактерий [268].

Дефекты клеточной иммунной функции (Т-клеточные нарушения) часто сопровождаются дефектами антител, вызывающими комбинированные иммунодефициты, при этом изолированные клеточные дефекты и комбинированные дефекты вместе составляют около 20 % первичных иммунодефицитов. Эти нарушения следует учитывать у любого ребенка, страдающего рецидивирующими или тяжелыми вирусными и / или бактериальными заболеваниями или оппортунистическими инфекциями [265]. Первичная недостаточность фагоцитарных клеток, которая составляет около 10 % первичных иммунодефицитов, характерно приводит к рецидивирующим и тяжелым грибковым и бактериальным инфекциям. Наиболее распространенными очагами инфекции являются дыхательные пути, кожа, слизистые, включая слизистую оболочку влагалища [268].

1.3 Особенности гинекологического обследования и диагностики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста

Гинекологическая оценка ребенка дошкольного возраста проводится с учетом конкретных жалоб, симптомов, которые необходимо проанализировать [236, 227, 244, 245].

Вульвовагинальные жалобы у детей дошкольного возраста могут быть результатом инфекции, врожденных аномалий, травм или дерматологических состояний [237, 238, 244, 245, 225, 226]. Авторы считают, что ВВ может иметь неспецифическую этиологию, на фоне известных патогенов, таких как стрептококк

группы А, энтеробиоза, кандид или инфекции, передаваемой половым путем, может быть связан с инородным телом. Заболевания, передаваемые половым путем, у детей дошкольного возраста обычно являются результатом сексуального насилия [199, 229, 239]. Поэтому большое значение в диагностике ВВ придают сбору анамнестических данных [173].

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, клинические признаки ВВ во многом имеют сходные черты и укладываются в общее представление о воспалительном процессе вульвы и влагалища, иногда зависящего от патогенного фактора [63, 64, 30].

Типичными жалобами в острой и подострой, и, реже, в хронической стадии являются умеренные боли, зуд в генитальной области, жжение при мочеиспускании и выделения из половых путей [63, 64].

Однако, считают, что иногда имеет место латентное течение ВВ с отсутствием специфических жалоб и своеобразной клинической картины, диагноз при этом верифицируется лишь лабораторными анализами [146, 59].

В свою очередь за мнимой простотой клинических особенностей ВВ в детском возрасте может скрываться многокомпонентное и далеко не всегда детально распознаваемое гинекологическое заболевание, связанное с глубоким нарушением микробиоценоза влагалища [72-75].

Диагностика ВВ не является сложной, трудности представляет оценка совокупности этиологических факторов воспаления [30].

Рекомендуется проводить комплексное обследование ребенка, включая осмотры специалистами (педиатр, отоларинголог, гастроэнтеролог, дерматолог, аллерголог, нефролог, иммунолог) и полное лабораторное исследование, включающее бактериоскопию, бактериологию, ПЦР вагинального отделяемого, из специальных методов исследования показана вагиноскопия [62, 63, 30].

Комплексная диагностика и персонифицированное лечение ВВ у девочек дошкольного возраста позволяют добиться длительной ремиссии заболевания, поэтому показана необходимость расширения алгоритма данной когорты

пациенток с целью уточнения причин их возникновения и разработки патогенетического подхода к коррекции [52]. Однако, несмотря на применение антибиотиков и антисептиков, частота рецидивирующих ВВ у часто болеющих детей и пациенток с ИМП дошкольного возраста не имеет тенденции к снижению [30, 63, 64, 72-75].

Выделения из влагалища – основной симптом ВВ у девочек, характер определяет степень тяжести ВВ [30, 63, 64, 72-75]. Оценивают количество, консистенцию, цвет, запах, что является краеугольным камнем диагностики ВВ [30]. Н. Г. Кохреидзе и соавт. предлагают тест наличия отделяемого при взятии мазка из влагалища у девочки дошкольного возраста [30, 72-75].

ВВ на фоне острых респираторных инфекций часто сопровождается гнойными выделениями [215].

Из инфекций, вызывающих ВВ у девочек, две могут вызывать кровянистые выделения *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А) и *Shigella flexneri* [227, 228]. Так авторы считают, что ВВ, вызванный *Streptococcus pyogenes,* характеризуется гнойными выделениями из влагалища, которые окрашиваются кровью примерно в половине случаев [227, 228]. По мнению авторов, визитной карточкой стрептококковой инфекции вульвы и влагалища является четкая гиперемия кожи промежности, часто с резкими краями (Рисунок 4) [227].

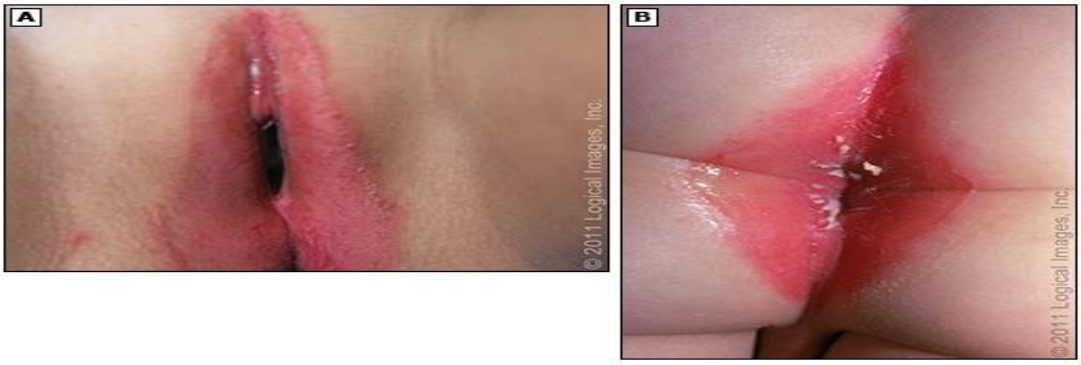


Рисунок 4 — Четкая гиперемия кожи промежности, часто с резкими краями при стрептококковой инфекции вульвы и влагалища Garden A. S. et al., 2011 [227]

Однако существует мнение, что стрептококковая инфекция промежности чаще всего вызывает воспаление вульвы и / или промежности, реже встречается истинный вагинит с выделениями [227, 228]. Большинство пациентов с перинеальной стрептококковой инфекцией не имеют симптоматического фарингита, но культуры горла положительны примерно в 75 % случаев [227, 228].

При вагините, связанном с инфекцией *Shigella flexneri,* отмечают вагинальные выделения, которые примерно в половине случаев имеют характер кровянистых или серозно-кровянистых и часто вызывают сопутствующий вульвит [238]. Около трети пациентов имеют в анамнезе указания на недавнюю или одновременную диарею. Полагают, что для установления диагноза необходима культура вагинальных выделений, при этом культуры стула, как правило, отрицательные [238].

ВВ у девочек дошкольного возраста всегда требует исключения сопутствующей патологии [244, 245]. Авторы полагают, что необходимо провести дифференциальную диагностику с исключением определенных состояний, имитирующих ВВ. Так, жалобы, характерные для ВВ у детей дошкольного возраста могут быть результатом инфекции, травм, дерматологических состояний или связан с инородным телом [244, 245]. Вагинит может иметь неспецифическую этиологию, а может быть из-за известных патогенов, таких как *Streptococcus pyogenes*, энтеробиоз, грибы рода кандида или инфекции, передаваемой половым путем [244, 245]. Последние у девочек дошкольного возраста обычно являются результатом сексуального насилия [88, 199, 229, 239].

Общепризнанно, что при ВВ нельзя не исключить инородное тело во влагалище [244, 245]. По мнению авторов инородные тела у детей могут вызывать острый и хронический рецидивирующий вульвовагинит, при этом отмечаются постоянные вагинальные выделения, прерывистое кровотечение, гиперемия, неприятный запах. Считают, что наиболее распространенным инородным телом во влагалище девочки является туалетная бумага, реже выявляют маленькие игрушки, ленты для волос и скрепки [245]. Полагают, что инородное тело, за исключением

кнопочной батареи, можно извлечь путем ирригации - промывания влагалища через вагинальный катетер после обработки вульвы местным анестетиком [264]. По мнению Semaan A. et al. извлечение крупных инородных тел следует проводить под седацией и / или анестезией [264]. Если у пациентки есть боль и серые водянистые выделения следует заподозрить интравагинальную кнопочную батарею [264, 231]. При данной патологии последними авторами рекомендовано экстренное удаление под общим наркозом, а слизистая влагалища должна быть осмотрена с помощью вагиноскопии, чтобы определить глубину ожога, при этом показана оценка мочевого пузыря или слизистой прямой кишки [264, 231].

При ВВ у девочек дошкольного возраста дифференциальную диагностику следует проводить с влагалищными новообразованиями [244, 245]. Авторы считают, что доброкачественные полипы влагалища могут сопровождаться хроническими выделениями, локализуются во влагалище, реже в области девственной плевы, когда их можно спутать с ворсинами гимена. Однако необходимо помнить о злокачественной гроздевидной (botryoides) саркоме, которая может расространяться на девственную плеву, нижнюю уретру или переднюю стенку влагалища [173]. Пик заболеваемости приходится на возраст от двух до пяти лет. Опухоль чаще возникает выше по передней стенке влагалища в направлении шейки матки у девочек старшего дошкольного возраста. Лечение хирургическое, специфически зависит от степени патологии. Простой полип может быть удален хирургическим путем. Ворсина девственной плевы может оставаться на месте и удаляться только в том случае, если она изменяется в размере или вызывает проблему (боль). Саркома влагалища требует биопсии для диагностики, а затем химиотерапии и консервативной хирургии с целью лечения опухоли при сохранении будущей сексуальной и репродуктивной [244, 245].

Дифференциальную диагностику при ВВ в дошкольном возрасте следует проводить с дермопатиями вульвы. Гипоэстрогенные ткани вульвы у девочки атрофичны и чрезвычайно восприимчивы к инфекции и раздражению. Большинство симптомов вульвы у детей обусловлены местными раздражителями,

инородными телами или инфекцией [244, 245]. Высыпания и раздражение вульвы вызывают дерматологические заболевания, такие как себорея, псориаз, атопический дерматит, склерозирующий лишай, буллезные заболевания, микроэлементозы (дефицит цинка и аллергию к никелю). Склерозирующий лишай, vulvar lichen sclerosus является дерматологической аномалией неясной этиологии. Клинические проявления у девочек включают зуд, дискомфорт в области вульвы, симптомы расстройств функции кишечника или мочевого пузыря, выделения или кровотечения. Ткань вульвы - белое луковичное кожное поражение, как правило, в конфигурации песочных часов с отбеленной кожей, покрывающей область вульвы и перианальную область. Также могут отмечается точечные кровоизлияния, которые могут происходить в любом месте на пораженной коже, иногда – артриты (синдром Бехчета). Диагноз у детей ставится путем визуального осмотра; биопсия редко требуется, в отличие от взрослого населения. Vulvar lichen sclerosus может быть связан с лежащими в основе злокачественными новообразованиями у взрослых, но это, по-видимому, не относится к детям. Лечение vulvar lichen sclerosus у детей обсуждается отдельно [244, 245].

Гемангиомы возникают на вульве, как и на других поверхностях тела. Большинство гемангиом у девочек от двух до пяти лет не требуют никакого дополнительного вмешательства. Гемангиомы вульвы и клиторальной области редко кровоточат. Полная оценка, включая сосудистую магнитно-резонансную томографию, может быть полезна для определения степени внутреннего поражения более крупной гемангиомы. Совместное ведение с сосудистым хирургом рекомендуется при гемангиомах, требующих хирургического вмешательства. Клинические особенности, оценка и лечение гемангиом подробно обсуждаются отдельно [244, 245].

Синехии малых половых губ (СМПГ), лабиальные спайки (также называемые лабиальной агглютинацией и синехиями вульвы) наиболее часто наблюдаются у младенцев и маленьких детей с пиковой частотой до 3 процентов девочек на втором году жизни [244, 245]. Роль СМПГ при вульвовагините в дошкольном возрасте

далеко не однозначна. Так в работах З. К. Батыровой показано, что к важнейшим факторам риска развития СМПГ следует отнести аллергологическую направленность, применение более трех гигиенических средств [58, 59].

Однако полагают, что воспаление малых половых губ, вызванное вульвовагининитом у девочек дошкольного возраста, в сочетании с низким эстрогенным фоном дает одно из возможных объяснений спаек в области малых половых губ [145, 244, 245]. По мнению авторов осложнение вульвовагинита СМПГ происходит в условиях плохой гигиены промежности, травмы (например, травма, калечащие операции на женских половых органах или сексуальное насилие), lichen sclerosis или вагинальной инфекции (*Candida, Group A Streptococcus, Neisseria gonorrhoeae, Herpes simplex virus*) или [145, 146, 244, 245]. Однако Батырова З. К. и соавт. во влагалище пациенток, страдающих СМПГ в 1,2 раза чаще, чем у здоровых находили факультативно-анаэробные бактерии, такие как *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* [90]. Однако у девочек дошкольного возраста с острым вульвовагинитом в 2,6 раза реже, чем у здоровых, во влагалище обнаруживали геномы *Enterococcus* и в 3,2 раза реже - *Gardnerella vaginalis*, при этом соотношение *Lactobacillus spp.* и *G. vaginalis* было увеличено за счет преобладания геномов *Lactobacillus spp.* [91]. У девочек с атопическим дерматитом во влагалище количество геномов *G. vaginalis* было в 3,2 раза, а *Lactobacillus spp*. - в 2,4 раза меньше, чем в группе контроля [90, 91].

Исследованиями Уваровой Е. В. и соавт. установлено, что состояние локального иммунитета слизистой оболочки влагалища у пациенток с рецидивом сращения малых половых губ характеризовалось пониженным содержанием как провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-12α), так и противовоспалительных (ИЛ-18) цитокинов, уровней экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) трансформирующего фактора роста β и фактора некроза опухоли α [91].

СМПГ диагностируются при рутинном генитальном обследовании, могут быть частичными, с участием только верхней или нижней губы, или полные [144, 145, 244, 245].

СМПГ могут быть бессимптомными или вызывать тянущее ощущение, трудности с мочеиспусканием, вагинальные боли или выделения, рецидивирующие инфекции мочевых путей или рецидивирующие вагинальные инфекции [144]. Коррекция губных спаек определяется наличием и степенью симптомов [244, 245]. Считают, что лечение не требуется, если спайки бессимптомны, включают только небольшую часть половых губ и не влияют на характер мочеиспускания. Синехии самопроизвольно исчезают при увеличении продукции эстрогенов в периоде полового созревания. СМПГ следует лечить, если они влияют на мочеиспускание или связаны с рецидивирующими формами ВВ или имеется генитальный дискомфорт [244, 245]. Рекомендуется начальная обработка симптоматических лабиальных спаек кремом, содержащим эстроген, или бетаметазона, а не ручное разъединение или оперативное [244, 245].

Терапия СМПГ, связана с коррекцией эстрогенами (например, Премарин) дважды ежедневно, используя кончик пальца в области слипания по средней линии [200]. С применением крема, содержащего эстрогены, следует проявлять большую осторожность, чтобы не травмировать адгезию. Терапия продолжается до тех пор, пока спайки губ не разойдутся. Наиболее распространенной причиной медицинской неудачи является размещение крема в неправильном месте или размещение слишком небольшого количества крема. Побочные эффекты возникают редко и включают раздражение, красноту, гиперпигментацию вульвы, минимальное влагалищное кровотечение, и нагрубание грудных желез [243-245]. Изолированное телархе и влагалищное кровотечение прекращаются после прекращения лечения. Это осложнение менее вероятно, если крем наносить экономно и непосредственно на адгезию. Эффективность использования терапии эстрогенами была показана в ретроспективном обзоре 109 девочек (от трех месяцев до 10 лет), при этом лечение было успешно в 79 % случаев после средней продолжительности 4 месяцев, изолированное телархе произошло у шести девочек (5 %) и скудное вагинальное кровотечение у одной (<1 %) [244]. Успешное разделение должно сопровождаться вниманием к гигиене, ежедневными ваннам и

применению мягкой мази, такой как белый вазелин, в течение 6 до 12 месяцев. Использование мази бетаметазона 0,05% предложено в качестве альтернативного или дополнительного местного лечения синехий малых половых губ [245]. Несколько исследований сообщали эффективность 68 – 89% с использованием мази, содержащей 0,05% бетаметазона дважды ежедневно от 4 до 6 недель [244]. Однако другое исследование свидетельствовало об улучшении в 16 % случаев, это гораздо ниже, в сравнении с применением крема, содержащего эстроген [245]. При использовании бетаметазона необходимо избегать атрофии кожи и внутрикожной адсорбции кортикостероида [244].

Ручное или хирургическое разъединение синехий малых половых губ выполняется редко. Показано у пациентов с затруднением мочевыделения или хроническими рецидивирующими инфекциями. Неудача медикаментозной терапии, как правило, возникает при сращении шириной от 3 до 4 мм [245]. Ручное разъединение должно только быть выполнено под местной анальгезией с учетом степени адгезии и уровня беспокойства пациентки, иногда под общей анестезией [245]. Применение местного анестетика (например, местного лидокаина) и слабой седации, по мере необходимости, сопровождается введением смазанного Q-наконечника за малыми половыми губами [243-245]. Затем Q-наконечник мягко передвигается вперед по средней линии, образованной сросшимися малыми губами. Хирургическое вмешательство по поводу спаек губ выподняется у пациентов с полной непроходимостью оттока мочи и для тех, у кого эстрогеновый крем не может быть применен по психосоциальным причинам. При необходимости хирургическое отделение проводится с седацией и / или анестезией с последующей местной обработкой эстрогеновым кремом в течение одной-двух недель, а затем нанесением мягкого смягчающего средства в течение 6-12 месяцев [244, 245].

Вульвовагинит необходимо дифференцировать с травмой вульвы, которая может вызвать значительное кровотечение, потому что область сильно васкуляризирована, при этом у детей нет развитых половых губ с жировыми подушечками, которые защищают область вульвы у взрослых [244, 245]. Девочкам,

получившим травму при езде верхом или на роликовых коньках, может потребоваться хирургическое вмешательство [244, 245].

Необходимо тщательно изучить историю болезни и провести физический осмотр. История должна соотноситься с физическими данными, чтобы подтвердить несексуальную травму. Если у девочки травма при езде верхом, у нее, скорее всего, будет травма передней области вульвы, включая головку клитора, клиторальный капюшон и передний фрагмент половых губ. Травмы задней спайки и гименальной зоны указывают на возможное сексуальное насилие [87, 199, 239].

Рваная рана в нижней части гименальной зоны (с помощью часов, место будет от трех до девяти часов) согласуется с проникающей травмой и требует дальнейшего изучения [87, 199, 239]. Оценка мочеиспускания необходима, так как большая обструктивная гематома может возникнуть в результате тупой травмы вульвы. Лед в область, дренаж мочевого пузыря и обезболивающие препараты являются необходимыми мерами поддержки для девочки с большой гематомой. Большинство вульварных гематом рассасываются спонтанно. Хирургический дренаж обычно не требуется, потому что гематома обычно является результатом компромисса с небольшими сосудами, которые трудно определить, если гематома открыта. Кроме того, хирургическое нарушение кожи способствует инфицированию и может привести к абсцессу.

Отдельное внимание должно уделяется кандидозному ВВ, который может быть компонентом микстинфекции при хроническом ВВ.

Клинические проявления инфекции видами *Candida* варьируют от местной инфекции слизистой оболочки до широкого распространения с полисистемной органной недостаточностью. Кандиды считаются нормальной флорой желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей человека, но вторгаются и вызывают заболевания, когда существует дисбаланс в их экологической нише [208]. Различные виды *Candida* обычно способны производить все клинические синдромы, хотя инфекция с *Candida albicans* является наиболее распространенной. [209, 256].

К числу факторов, способствующих развитию вульвовагинального кандидоза у детей раннего возраста, относятся использование пеленок, антибиотиков широкого спектра действия и иммуносупрессия (в том числе глюкокортикоиды и вирусная инфекция иммунодефицита человека). Основными клиническими проявлениями кандидозного вульвовагинита являются зуд и выделения. Также могут присутствовать дизурия и раздражение влагалища. Исследование показывает вульварную эритему и отек, вагинальную эритему и выделения, которые классически похожи на творог, но могут быть водянистыми. Некоторые пациенты, в первую очередь с инфекцией *C. glabrata*, имеют мало выделений и часто только эритему при вагинальном обследовании Диагноз кандидозного вульвовагинита обычно ставится клинически [237].

Обследование наружных половых органов, включая вульву, клитор, половые губы, девственную плеву, уретральное и анальное отверстия, является нормальной частью рутинного гинекологического осмотра девочек дошкольного возраста, при этом необходимо получение информации без травмирования ребенка [173].

Получение вагинальных культур и других образцов у детей производится без зеркала и требует специальных методик [245, 48, 49].

Полагают, что использование урогенитального зонда неприемлемо у девочек из-за болезненного забора, предпочитая ложку Фолькмана и тест с одноименной ложкой [72-75, 30]. Казаковой А. В. и соавт, разработан специальный зонд для забора вагинального секрета у девочек [48, 49]. Однако нет определенного способа забора материала, и данная методика остается спорной.

Исследование анатомического строения девственной плевы является важной частью обследования девочек с рецидивирующим ВВ, при этом необходимо исключить возможность сексуального насилия [87]. Следует отличать нормальную девственную плеву и ее нормальные варианты от аномального гимена [239, 87] (Рисунок 5).

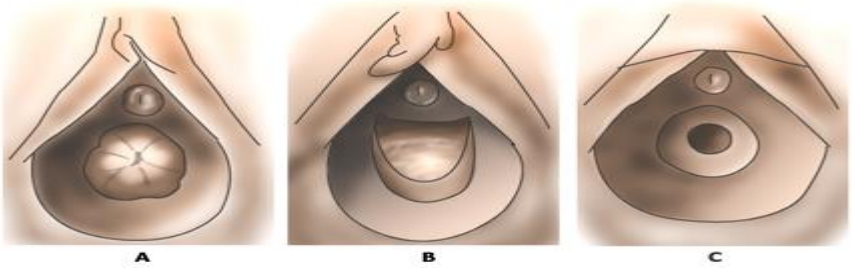


Рисунок 5 — Нормальная анатомия девственной плевы A: Fimbriated or redundant hymen; B: Posterior rim or crescentic hymen; C: Circumferential or annular hymen. Kirsten B., 2018 [239]

Однако нормальное анатомическое состояние девственной плевы не исключает возможности сексуального насилия, при этом 90-95% девочек, которые являются установленными жертвами сексуального насилия, проходят обычное гинекологическое исследование, не уточняющее анатомической структуры и морфологии девственной плевы [199, 229, 239]. Анатомические варианты, иногда ошибочно принимаемые за признаки сексуального насилия, включают midline sparing (linea vestibularis), lichen sclerosus, failure of midline fusion, urethral prolapse, labial adhesions, pemphigoid и другие дерматологические состояния в области вульвы [239]. Врожденные аномалии девственной плевы встречаются примерно у 3-4% женского населения. Они включают заращение (гинатрезия), микроперфоративную (microperforate), решетчатую (cribriform) и перегородчатую (septate) девственную плеву (Рисунок 6).

Рисунок 6 — Варианты девственной плевы Modified from Laufer M. R. [244].

Отметим, что при исследовании 1131 новорожденной девочки случаев врожденного отсутствия девственной плевы не выявлено [244]. По данным современных отечественных и зарубежных гайдлайнов мы не выявили наличие источников, характеризующих особенности девственной плевы у девочек дошкольного возраста с рецидивирующими формами ВВ.

В настоящее время состояние микробиоценоза влагалищного биотопа может быть оценено с использованием широкого арсенала методов и технологий современной лаборатории. Однако каждый метод диагностики ВВ в периоде детства характеризует ряд достоинств и ограничений, при этом в современных реалиях оптимизация диагностики ВВ у дошкольниц способствует качественной диагностике и назначению патогенетически обоснованной коррекции [193].

В настоящее время в практике детского акушера-гинеколога используется рутинное микроскопическое исследование отделяемого влагалища, которое отличает доступность, высокие чувствительность и специфичность [193, 72-75].

Микроскопический метод - целостная картина микробиоценоза влагалища, которое характеризует локальное состояние вагинального эпителия, признаки и степень воспалительной реакции, дает количественную и качественную оценку состава биотопа влагалища, выявляет гонорею, трихомониаза и дрожжевой ВВ [193]. Однако считают, что, если при микроскопии мицелий не выявляется, необходимо сделать бактериологическое исследование [244, 245, 225]. Недостаток микроскопии – субъективность результата и необходимость стандартизации, при этом в основе оптимизации микроскопии лежит использование автоматизированных анализаторов изображений [193].

Считают, что установление уровня вагинального лейкоцитоза и выявление мицелия нельзя учитывать изолированно, необходимо всегда сопоставлять с клиникой ВВ, при этом нейтрофильный лейкоцитоз без клинических признаков заболевания не служит главным критерием для постановки диагноза ВВ [30]. Однако существует мнение, что микроскопия для оценки вагинита у девочек дошкольного возраста не эффективна, поскольку этиология обычно

неспецифическая или имеется респираторный патоген, такой как пиогенный стрептококк [244, 245, 225].

Полагают, что микроскопия может быть выполнена для поиска трихомонад, однако предпочтительнее ПЦР [244, 245].

Установление Индекса созревания в дошкольном возрасте используется редко, но дает информацию о патофизиологии влияния эстрогенов на слизистую влагалища [174, 244, 245, 225].

В настоящее время единственным способом рутинного определения локального иммунитета влагалища остается микроскопическая оценка лейкоцитарной реакции [77]. В России разработана тест-система ИммуноКвантэкс, которая позволяет осуществить объективную оценку воспалительного процесса во влагалище, при этом данный метод базируется на интегральном анализе экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1B, IL10, IL18, TNFa, TLR4, GATA3, CD68, B2M) [77]. Практически у детей и взрослых для выявления хронизации ВВ этот отечественный тест не используется.

Бактериологический метод — это технологии культивирования и выявления анаэробной и аэробной микрофлоры вагинального биотопа. В настоящее время метод считают трудоемким, затратным, требующим высокой оснащенности лаборатории и высокой квалификации исследователя, и практически не применимым для исследовательских и научных целей [40]. Однако, с учетом современных методик культивирования анаэробных и аэробных микроорганизмов, бактериологический метод все-таки считают эффективным при выявлении количества и вида бактерий вагинального биотопа [265, 273, 269].

Однако культуральный метод относят к стандарту обнаружения всех инфекций при ВВ, но также отмечают длительность, сложность и неудобство в хранении и транспортировке материала [63, 64].

Прежде всего использование культурального метода исключает ряд секстрансмиссивных влагалищных инфекций, включая культуры *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* [244, 245, 225]. Авторы полагают, что

культура *Neisseria gonorrhoeae* предпочтительна для исключения сексуального насилия, при этом лаборатория должна быть проинформирована о том, что образец был получен от девочки дошкольного возраста, с тем чтобы идентификация N. gonorrhoeae была точной [244, 245, 225].

Культуры для *C. trachomatis* менее доступны и менее чувствительны, чем ПЦР [244, 245, 225].

В условиях микстинфекций огромное значение связывают с выявлением дрожжеподобных грибов рода *Candida*, при эторм зуд, слизистые выделения влагалища или неспецифическая эритема вульвы у девочек дошкольного возраста не должны лечиться противогрибковыми препаратами без культурального обследования [244, 245, 225].

Коколина В. Ф. полагает, что в 70% случаев причиной ВВ являются бактерии и грибы, в 20% случаев вирусы, в 10% при однократном бактериологическом исследовании не удается выделить какую-либо патогенную флору [63, 64].

Считают, что в 38-54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, так называемая микстинфекция [63, 64, 166].

В исследовании, которое проводилось в Сербии на 500 девочек с симптомами вульвовагинита в возрасте 2-12 лет, направленных их педиатрами для микробиологического исследования мазков влагалища, и 30 бессимптомных девочек [259]. Исследователями показано, что при ВВ было значительно больше положительных микробиологических результатов по сравнению с контролем, выделены патогенные бактерии, включая *Streptococcus pyogenes* (4,2%), *Haemophilus influenzae* (0,4%) и *Staphylococcus aureus* (5,8%), при этом бактерии фекального происхождения были обнаружены во влагалищных мазках в 33,8% случаев, чаще всего *Proteus mirabilis* (14,4%), *Enterococcus faecalis* (12,2%) и *Escherichia coli* (7,0%), а виды *Candida* были обнаружены в 2,4% случаев [259].

Авторы считают, что микробная экосистема у девочек с клиническими признаками вульвовагинита сложна и изменчива, а наличие микроорганизма не

обязательно означает, что он является причиной инфекции. Диагностика вульвовагинита у девочек препубертатного возраста требует комплексного и комплексного подхода, а микробиологические данные следует интерпретировать в контексте клинических результатов. Так, в медицинском университете Анкары проведено определение и сравнение клинико-микробиологических особенностей вульвовагинита у 72 девочек препубертатного и 40 подросткового возраста. Выявлено, что у пациентов препубертатного возраста наиболее часто встречающимся микроорганизмом был бета-гемолитический стрептококк группы А., а в пубертатной группе - *Candida albicans* [280].

В настоящее время у девочек-дошкольниц отмечается повышение распропространенности и тяжести течения ВВ, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Продолжительное антибактериальное лечение ВВ, бесспорно, влияет на вагинальный микробиоценоз приводя к увеличению антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов и повторным более тяжелым случаям заболевания [146].

Бактериологический метод затратен, связан с использованием значительного количества питательных сред, это высокотехнологичное оборудования, включая современные бактериологические анализаторы, системы документирования результатов, требующие от специалистов высокой квалификации и опыта [40]. Однако метод позволяет получить чистые культуры с определением чувствительности к антибактериальным или антимикотическим препаратам. Полагают, что культуральное исследование вагинальной микрофлоры следует выполнять при затяжном течении ВВ и наличии гнойных выделений [265, 273, 269].

Секвенирование гена 16S рРНК микробной клетки, показало сложное таксономическое разнообразие вагинального биотопа и расширило диагностику целого спектра новых трудно культивируемых анаэробных бактерий и ряда видов лактобацилл [276]. В настоящее время для определения состава вагинальной микрофлоры используется полногеномное секвенирование следующего поколения

(NextGeneration Sequencing, NGS) как вагинальных образцов, так и чистых культур микроорганизмов, выделенных из этого биотопа, фингерпринтинга (fingerprinting) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (qPCR) [281].

Были выявлены такие таксоны как *Atopobium vaginae, Eggerthella spp., Mobiluncus spp., Lachnospiraceae* (включая BVAB 1–3), *Dialisterspp., Megasphaera spp., Parvimonas spp. (ранее известный как Peptostreptococcus), Veillonella spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gemella spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp., Bacteroides spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp., Ureaplasma spp., Escherichia coli/Shigella spp.* и т.д. [281].

ПЦР — метод, связанный с амплификацией (синоним - секвенированием) in vitro определенных частей ДНК, последовательность которых полность или частично установлена. Благодаря полногеномному секвенированию (whole genome sequencing) проект «Геном человека» (Human Genome Project, HGP), был реализован в течение 1 года [261]. Для исследования микробиоценоза влагалищного биотопа ПЦР применяется свыше 12 лет, при этом ПЦР в режиме реального времени используют в ходе научных изысканий в области исследования вагинальной микробиоты у девочек дошкольного, препубертатного и пубертатного возраста [193, 153, 154, 152, 247].

Молекулярные методы представлены в диагностической практике лабораторий различными модификациями полимеразной цепной реакции (ПЦР). Чувствительность ПЦР очень высокая, достигая единичных копий ДНК бактериальных клеток в биопробе, это приводит к повышению эффективности определения микроорганизмов во влагалищном секрете, опережая по времени бактериологический посев. Традиционно ПЦР выявляет фрагменты ДНК микроорганизма вагинального секрета, а мультипраймерная ПЦР, выполняемая в режиме реального времени, устанавливает количество ряда ДНК-мишеней. На базе мультипраймерной количественной Real-Time ПЦР разработаны современные тесты для анализа микробиоценоза влагалищного биотопа ФЕМОФЛОР®, определяющий общее количество бактерий и ДНК *Lactobacillus, Gardnerella*

vaginalis, Atopobium vaginae, грибов рода *Candida*, генитальных микоплазм и других микроорганизмов. Использование методики определяет количество геномэквивалентов, которое пропорционально количеству клеток микроорганизма. Заключение о состоянии влагалищного микробиоценоза проводят на базе расчета относительного количества определенной группы микроорганизмов в общей бактериальной массе в формате десятичного логарифма [124]. У девочек ПЦР используется также для исключения трихомонадного вагинита у новорожденной или в случаях заподозренного сексуального сексуального насилия [225, 244, 245].

Выделены характерные критерии оценки вагинального микробиоценоза при проведении ПЦР, включая «нормоценоз», «умеренный дисбиоз», «выраженный дисбиоз» [124]. Однако эти критерии разработаны авторами для женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время считают, что современные методики «Фемофлор-16 или 17», базирующиеся на PCR real-time дают полнейшую количественную и качественную характеристику условно-патогенной облигатной и факультативной аэробной микрофлоры влагалищного секрета у девочек дошкольного возраста [12, 124, 90, 91]. Методика ПЦР для изучения вагинальной микрофлоры у девочек успешно использована в ряде научных исследований [90, 91, 153, 154, 152, 59, 125, 49]. Однако данная методика практически не использовалась для уточнения проблем развития вагинального микробиоценоза у пациенток с ИМП дошкольного возраста.

Таким образом, микроскопия вагинального мазка на сегодняшний день сохраняет актуальные позиции, широко используется в практике детского акушера-гинеколога. Однако микроскопия требует введения стандартов микробиоценоза влагалища в детском возрасте, включая определенную характеристику количества лейкоцитов и микроскопические признаки морфотипов микроорганизмов. Необходимо снижать субъективность результата микроскопии вагинального мазка применяя автоматизированные анализаторы изображения.

Хотя современные бактериологические методики и базируются на инновационных технологиях культивирования и выявления анаэробных и аэробных микроорганизмов, представляющих вагинальный биотоп, они трудоемки и затратны в научных исследованиях [40].

В современной детской гинекологии для изучения микробиоценоза вагинального биотопа наиболее приемлемо использование ПЦР в режиме реального времени (PCR real-time).

1.4 Современные особенности диспансерной группы часто болеющих детей, пациенток с инфекциями мочевых путей, принципы комплексного обследования при вульвовагините в дошкольном возрасте

Острая респираторная инфекция (ОРИ) - лидер в структуре детской заболеваемости и практически основная причина обращения к педиатру [108, 38, 31, 54, 165, 192]. Проблема часто болеющие дети (ЧБД) имеет медицинскую и социальную значимость. Отмечают, что у ЧБД имеются характерные конституциональные особенности, неврологические расстройства, отмечают эмоциональную беспокойность, тревожность, депрессивные реакции, понижение таких показателей как познавательная деятельность, умственная работоспособность, снижение внимания, нарушение межличностных взаимоотношений [128, 129, 197]. Реабилитация ЧБД, стабилизация их здоровья длительное время не теряет актуальности и вызывает большие трудности у педиатров, детских акушеров-гинекологов, гигиенистов и организаторов детского здравоохранения [126, 127, 4, 19]. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. считали, что без решения данной проблемы невозможно добиться успеха в укреплении здоровья детей, снижения детской заболеваемости [3]. Отмечается высокая частота группы ЧБД (до 75%) в структуре патологии, подлежащей диспансерному наблюдению педиатра [86].

Считают, что большинство дошкольниц переносит в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРИ. Это может быть транзиторное состояние на фоне формирования

иммунного статуса ребенка. Но если ОРИ сочетается с бактериальными инфекциями, независимо от локуса, тогда ребенка относят к группе часто болеющего. Проблема ЧБД, терминология, особенности терапии и, соответственно, дискуссии на эту тему не утихают и по сей день [10].

В педиатрической практике дети, страдающие рекуррентными инфекциями, относятся к часто болеющим [50, 31, 86]. В зарубежной литературе группа ЧБД аналогична термину «пациент с рекуррентным острым респираторным заболеванием (ОРЗ)», при этом считают, что состояние, в основе которого лежит простая констатация факта повторной ОРИ, воспринимается как диагноз [50, 31].

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что термин «ЧБД» отнюдь не нозологическая единица, его нет в МКБ X [37]. В группу диспансерного наблюдения ЧБД в основном входят пациенты с различной хронической патологией. Однако до настоящего времени практически не решена проблема предрасположенности ЧБД к ОРИ [37].

Встречаются случаи необоснованного использования иммуномодуляторов, антибиотиков [86]. Четвёртый примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей от апреля 2013 г. не включает рекомендации по использованию иммуномодуляторов у детей. При подборе препарата для иммунотерапии обязательно разрешение к использованию в педиатрии, уровень А доказательности, использование строго по клиническим показаниям без учета иммунограммы [50, 113].

Считают, что интерфероны (ИФН) являются ключевым звеном, взаимодействия систем естественного и адаптивного иммунитета, при этом 66% ЧБД имеют изолированную недостаточность системы ИФН, а у 34% ЧБД - в сочетании с расстройствами гуморального иммунитета [132]. ЧБД часто связывают с проявлением первичного иммунодефицита, который и определяет значительное поражение органов и систем [50].

По определению ВОЗ, один из критериев присвоения статуса «ЧБД» — частота эпизодов ОРИ за год (не менее пяти) [50]. Критерии, позволяющие отнести

детей к группе ЧБД, до 1 года - ОРИ 4 и более раз в год; от 1 до 3 лет — частота ОРИ превышает 6 и более раз в год; от 3 до 5 лет — ОРИ 5 и более раз в год; старше 5 лет — 4 и более ОРИ в год [120]. Благоприятное течение ОРИ с частотой до 8 раз в год иногда вариант нормы [128]. Это дети с транзиторными ОРИ в течение первого года посещения образовательных учреждений [50]. Полагают, что у этих детей иммунная система компенсирует транзиторный иммунный дисбаланс [135, 136]. Однако частые и повторные респираторные заболевания способствуют к снижению иммунного статуса, ведут к развитию хронических воспалительных процессов, включая мочеполовую системы, и нарушению физического, нервно-психического развития [50, 53].

Рецидивы ОРИ вызывают дисбаланс иммунного статуса и, как следствие, хронизацию патологии. Изучают роль полиморфных генов в развитии иммунного ответа на ОРИ и функционирование врожденного иммунитета на молекулярном уровне. Основной вектор практической работы направлен на предотвращение повторов ОРИ [50, 126-129].

Общепризнанно, что 15-40% детей болеют ОРИ значительно чаще и тяжелее, чем их сверстники, на их долю приходится до 68 - 75% всех случаев [126-129]. Частые ОРИ - ведущие факторы хронизации ЛОР- заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта и, бесспорно – рецидива ВВ [101, 153, 30].

Установлено, что в группе ЧБД нередко встречаются такие заболевания как бронхиальная астма, ревматизм, гломерулонефрит, микроэлементозные расстройства [135, 136, 47].

У ЧБД определяется прямая корреляционная связь соматическими жалоб, типов тревожности и отношением к болезни и здоровью [129, 22].

Отягощенный перинатальный анамнез матери, ранний перевод на искусственное или смешанное вскармливание являются своеобразными предвестниками иммунологической неполноценности у пациентки из группы ЧБД, что ведет возникновению повторов различных воспалений, включая репродуктивный тракт [35-37].

Вопросы здравоохранения в области ЧБД затрагивают экономические проблемы, связанные с частой выдачей «хронических» больничных листов по уходу за ребенком и вынужденной «безработицей» матери, ухудшением психологического семейного климата, нередко для ребенка из диспансерной группы ЧБД характерен высокий возрастной ценз родителей [65].

Актуальность проблемы ЧБД побудила выделить в отечественной педиатрии группу диспансерного наблюдения за склонными к повышенной заболеваемости ОРИ детьми. Общепризнанно, что ЧБД по МКБХ не диагноз, а медицинский термин, собирательное понятие. Тем не менее и в зарубежных публикациях отмечается аналогичная терминология. Так, в руководстве Barlett J. G. используется термин «пациенты с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями» [50, 31].

Заслуживает интерес историческая справка по проблеме ЧБД. Начало изучения данной проблемы связано с докторской диссертацией Альбицкого В. Ю. «Особенности состояния здоровья детей и система организационных и профилактических мероприятий оздоровления часто болеющих детей» в 1985 г. Однако медицинский термин «часто болеющие дети» предложила доцент кафедры организации здравоохранения Ленинградского педиатрического медицинского института Нина Георгиевна Синявская в 50-е годы XX столетия. Монография В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова «Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления» (1986 г) четко характеризует диспансерную группу ЧБД, часто болеющими считаются дети, переносящие в зависимости от возраста более 4-6 раз в год респираторные заболевания [3, 4].

В настоящее время к группе ЧБД относятся пациенты, страдающие рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей (83%) [134, 135, 136, 101, 99]. Нередко у ЧБД отмечаются ИМП и ВВ [52, 153, 83]. Показано, что у ЧБД с «мононуклеозоподобным» синдромом чаще отмечают признаки синдрома психоэмоционального напряжения, чем без «мононуклеозоподобного» синдрома (37,7%) [88]. Поэтому, практически

необходим дифференцированный подход к диагностике у ЧБД, включая гендерные различия [135, 136, 191].

Воспалительные заболевания вульвы и влагалища занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости девочек из диспансерной группы ЧБД, таких пациенток относят ко второй группе здоровья с риском развития хронического ВВ [120].

Этиологическим фактором частых ОРИ у девочек являются вирусные инфекции, включая вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, аденовирус, удельный вес которых составляет 65–90 % [54]. Установлено, что вирусная моноинфекция имеет место в 52 % случаев, микст из более двух вирусов – 36%. У ЧБД выявлен повышенный титр IgG, IgM к *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus* (CMV), вирусам *Herpes simplex* первого типа (HSV-1) и второго типа (HSV-2), *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamidia pneumonia* [44]. Считают, что приоретет принадлежит инфекции, вызываемой различными типами *Herpes simplex* [54, 191]. Установлено, что у ЧБД отмечаются нарушения микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей и ротоглотки с доминированием нормальных симбионтов [35].

Уварова Е. В. и соавт. установили, что у ЧБД в возрасте от 2 до 7 лет, по сравнению с девочками с редкими ОРИ, в составе микробиоценоза влагалища в 7 раз чаще определялись *Candida spp.*, в 2 раза чаще - Lactobacillis *spp.* и на 20% чаще факультативные анаэробы [153]. По данным авторов во влагалище у ЧБД препубертатного периода имело место высокое содержание *Gardnerella vaginalis, Megasphera spp., Mobiluncus spp., Peptostreptococcus spp., Staphylococcus spp., Lachnobacterium spp.* У ЧБД пубертатного периода во влагалище чаще выявлялись *Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp., Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae*, в 3 раза чаще встречалась *Candida spp.* и во всех случаях (100%) диагностировались облигатные анаэробы [153].

В настоящее время практически не определены патогенетические механизмы, лежащие в основе патологической восприимчивости ЧБД к возбудителям ОРИ [107]. Существует мнение, что феномен ЧБД связан с секрецией кортизола, регулирующего функцию иммунной системы [25]. Авторы выявили, что по уровню кортизола в лейкоцитах и соотношению кортизол / рецепторы ЧБД и эпизодически болеющие дети статистически значимо различаются. Это предполагает, что ЧБД имеют расстройства глюкокортикоидной регуляции [23, 25]. Считают, что кроме кортизола, определенную роль играет липидотранспортная система крови и выдвигают научную гиппотезу, что ЧБД различаются по концентрации кортизола, связанной с различной рецепторной чувствительностью в ядрах лейкоцитов [25]. Широкий спектр метаболических и иммунологических нарушений вызывается дисбалансом количества кортизола и его рецепторов. В основе лежит полиморфизм генов, связанный кодированием ядерных рецепторов лейкоцитов к кортизолу, АТФ-связывающего кассетного транспортера, лецитин-холестеролацилтрансферазы, скавенджер-рецепторов. К значимым факторам феномена ЧБД относят уровень кортизола, холестерола липопротеидов высокой и низкой плотности [25].

В исследовании М. С. Савенковой и соавт. показано, что 66% ЧБД имеют незрелость системы ИФН, а у 34% ЧБД - еще и нарушения гуморального иммунитета [132]. Отмечаются нарушения мукозального иммунитета [141]. Особенности иммунной системы у ЧБД базируются на повышенной напряженности общего иммунитета и снижении местного [98, 34].

Рассматриваются вопросы применения мультипробиотиков у ЧБД [110].

Кроме того, при реабилитации ЧБД важно учитывать индивидуальные особенности ребенка, включая рост, вес, различные функциональные изменения, чтобы определить комплексную программу лечения и реабилитации, с включением и метаболической коррекции, энерготропной терапии и использование левокарнитина [85, 99].

Предполагают развитие у ЧБД дизрегуляторного синдрома, на фоне сниженной компетентности разноуровневых нервных центров регуляции сосудистой и вегетативной функций [61].

Таким образом, в настоящее время отмечается рост часто болеющих ОРИ детей, которые страдают не только аллергическими заболеваниями, хронической ЛОР-патологией, неврологической патологией, наследственными нарушениями, заболеваниями системы крови, но и частым ВВ [136]. У ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, включая ВВ, а ОРИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний [136].

Роль инфекции мочевых путей в развитии ВВ в дошкольном возрасте установлена рядом авторов [32, 140, 52, 63, 64, 81, 83].

Общепризнанно, что ИМП - самые распространенные нефрологические заболевания у девочек, дебютирующие с дошкольного возраста [140, 203, 100]. ИМП у детей рассматривают как актуальную проблему педиатрии, при этом главная роль отводится пиелонефриту, который возникает реже, чем инфекция нижних мочевых путей, вызывает повреждение интерстициальной ткани почек и развитие хронической болезни почек [100]. По мнению авторов, пиелонефрит у детей часто возникает на фоне врожденных аномалий развития органов мочевой системы или различных функциональных нарушений уродинамики [33,100].

Вагинит может вызывать дизурию как у препубертатных девочек, так и у подростков, при этом именно у этих детей часто наблюдаются ИМП [82, 84, 224, 239].

Однако сами нарушения мочевого тракта также могут вызывать ВВ. Так у девочек дошкольного возраста наличие эктопического мочеточника может вызвать хроническое раздражение вульвы и усиление выделений [243]. Эктопический мочеточник возникает из верхнего полюса дуплексной системы или из диспластической почки. Ультразвуковая оценка может предложить этот диагноз,

но внутривенная пиелограмма является более чувствительным тестом, лечение хирургическое [244].

Следует обратить внимание на пролапс уретры у девочек дошкольного возраста [245, 246]. Дистальный конец уретры может пролабировать либо частично (передний или задний), либо полностью. Ткань может быть рыхлой и инфицироваться, но редко становится некротической. Дети с пролапсом уретры нередко отмечают кровотечение, дизурию и/или затруднение мочеиспускания. С пролапсом уретры легко спутать ботриоидную саркому, возникающую в дистальном отделе уретры или уретороцеле, при этом необходима консультация детского уролога [244, 245]. У девочек дошкольного возраста с симптоматическим пролапсом уретры актуальна терапия эстрогенами (например, крем с эстриолом 0,01%), используют сидячие ванны с отварами трав дважды в день. Обработка кремом с эстрогенами проводится дважды ежедневно после сидячей ванны в течение 2-х недель. Пролапс уретры обычно разрешается в пределах нескольких недель ежедневной обработки эстроген содержащим кремом. Редко возникает некроз дистальной уретры, тогда может потребоваться операция. При наличии персистенции пролапса может необходимо исключить полип уретры [244, 245].

К частым возбудителям ВВ у пациенток с ИМП исследователи относят разнообразные ассоциации стафилококков, стрептококков, энтерококков под воздействием токсических факторов которых подавляется фагоцитарная активность лейкоцитов, следствием чего является развитие рецидивирующих урогенитальных инфекций [52, 179, 181, 184, 186]. Факт превалирования кишечной грамотрицательной флоры в этиологии ВВ, возникающих у пациенток с ИМП дает основание обратить особое внимание на факторы ее патогенности и на их роль в механизмах формирования неблагоприятного преморбидного фона и рецидивировании инфекционного процесса [32, 76, 25]. Однако особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМП остаются недостаточно изученными. Это стало объектом нашего исследования.

Принципы комплексного обследования девочки дошкольного возраста с хроническим воспалительным заболеванием, включая вульвовагинит, должны базироваться на оценке анамнестических данных, возрастных особенностей физического и полового развития, состояния адаптации, иммунного статуса [120].

Показатель линейного роста - один из главных индикаторов здоровья растущего организма. Рост ребенка связывают с генетически запрограммированными процессами увеличения массы тела, линейных и объемных размеров на фоне адекватного обеспечения питания и благоприятной экологической обстановки [120]. Поэтому исследование характерных особенностей физиологического роста и причин его расстройств у девочек с хроническим ВВ имеет актуальное значение. Физиологические особенности роста девочки связаны с периодами младенчества, среднего детства и полового созревания [120]. Если в периоды младенчества и раннего детства рост в основном зависит от потребления пищи, в течение среднего детства рост определяется соматотропным гормоном.

По данным Г. М. Летифова и соавт., девочки с ИМП отстают от своих здоровых сверстников по антропометрическим параметрам, рецидивирующие ИМП также могут привести к умеренному замедлению темпов полового развития [82]. Авторы полагают, что наибольшее количество нарушений физического и полового развития выявлено именно у девушек-подростков с рецидивирующими формами ИМП [82]. Противоречивость представленных данных требует уточнения особенностей физического развития у девочек-дошкольниц с ВВ на фоне ИМП и частых ОРИ.

В современных реалиях ВВ имеет характер вторичного заболевания, отражающего генеалогическую, аллергическую предрасположенности, расстройства иммунной системы и дисбиотические нарушения как во влагалище, так и в кишечнике, мочевыделительной системе [27-30]. Последние опосредовано изменяют колонизационную резистентность вагинального микробиоценоза. Это

стирает устаревшее мнение о ВВ как исключительно местном воспалительном процессе с ведущей ролью инфекционных факторов.

Некоторые исследователи считают, что девочек до 4 лет корректно причислять к нейтральному возрасту, учитывая, что с 7 лет начинается выраженная активация гормонопоэза гонадотропинов, начало дифференциации шейки матки, увеличение размеров яичников [63, 64]. Известно, что в онтогенезе возраст от 1 года до 7 лет рассматривается как период детства [173]. В практическом здравоохранении аналоговый период – дошкольный [173]. Мы считаем, что это более корректное определение в противовес термину «нейтральный период».

Считают, что у девочек дошкольного возраста отсутствуют динамические колебания концентрации эстрадиола [173, 163]. Кроме того, подчеркнута роль низкого возрастного эстрогенного фона в возникновении неспецифических вульвовагинитов и синехий малых половых губ у девочек и возможность местного применения эстрогенов [173, 175, 177, 178]. Однако некоторые исследования показывают наличие определенной базовой эстрогенной секреции яичников у девочек-дошкольниц, в связи с чем понятие «нейтральный период» нельзя считать оправданным [163, 174].

Полагают, что у девочек с ВВ возрастная динамика стероидных и пептидных гормонов в плазме крови свидетельствует о снижении концентрации пролактина во всех возрастных группах, кроме девочек 6 лет [178]. Уровень эстрадиола (Е2) в плазме крови девочек 5-ти, 6-ти лет, страдающих ВВ, существенно ниже, чем у здоровых девочек соответствующего возраста [178]. Функциональная активность надпочечников, определяемая по концентрации кортизола в плазме крови при ВВ снижена, по сравнению со здоровыми дошкольницами того же возраста, что свидетельствует о снижении активности функции яичников и надпочечников [178]. Однако представленные данные требуют уточнения.

Выявлено, что у девочек уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижаются примерно в 6-9 месяцев, при этом концентрация

фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) может оставаться повышенной на второй год жизни [232]. Авторы связывают данную гипоталамо-гипофизарно-гонадную активность с "мини-половым созреванием младенчества". Однако биологическая значимость процесса неизвестна, а состояние репродуктивной системы в детском возрасте недостаточно изучено [232].

К моменту рождения репродуктивная система ребенка морфологически сформирована и в определенной степени апробирована функционально [37]. Однако оценка состояния репродуктивной системы новорожденных представляет определенные трудности, так как в этот период отсутствуют четкие клинические проявления кроме пороков развития наружных половых органов. В настоящее время важно определение репродуктивного потенциала девочек с последующей разработкой методических основ и путей профилактики нарушений становления репродуктивной системы начиная с периода детства [36].

Считают, что ранние эндокринные нарушения у девочки могут влиять на рост и дифференциацию тканей, вызывая четкие отклонения от возрастных параметров полового и физического развития [174, 163]. По данным исследования Х.У. Хашагульговой в периоде детства уровень эстрадиола (E_2) константен и ниже базальной концентрации у женщины репродуктивного возраста, в 4 года происходит повышение концентрации кортизола, с максимальным значением в 5 лет и с последующим резким уменьшением к 6-ти летнему возрасту [163]. Принято, что у девочек-дошкольниц имеется характерный низкий стреоидный гормонопоэз на фоне базальных гонадотропной и яичниковой секреции [173, 174, 163]. Гонадотропная секреция сдерживается низкими уровнями эстрогенов, а гипоталамус практически интактен, отсутствует выработка рилизинг-гормонов [173].

Хотелось бы отметить, что в исследованиях Летифова Г. М. и соавт. было выявлено, что у девочек, страдающих рецидивирующими ИМП, имелись значительные нарушения гормонального статуса [82].

Несмотря на вышеуказанные данные, исследования гормонального статуса при рецидивах ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП остаются практически не изученными [80, 68].

Хотя, ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП носят полимикробный характер, большое внимание обращают на общую резистентность организма ребенка [83, 176, 180, 184]. Хотелось бы обратить внимание, что прогрессирование воспалительной урогенитальной патологии у девочек-дошкольниц, часто длительное рецидивирующее течение связаны не только с преморбидным фоном, но и с сопутствующими состояниями, в том числе нарушением адаптации [67, 83]. Все это требует дальнейшего исследования для разработки комплексных подходов к профилактике и лечению сочетанной урогенитальной патологии у девочек-дошкольниц.

Становление неспецифической резистентности ребенка остается одной из фундаментальных в общей физиологии и краеугольным камнем в педиатрии и детской гинекологии [120]. Так, проблему развития сочетанной воспалительной рекуррентной урогенитальной патологии у девочек-дошкольниц возможно рассмотреть с позиции неспецифических адаптационных реакций [83, 176, 180, 184]. Гаркави Л. Х. и соавт. считают, что само определение адаптационных реакций (АР) базируется так называемой «стрессорной теории», включая реакции стресса, тренировки, активации (спокойной и повышенной), переактивации [20]. По мнению авторов, АР, связанные с кратковременным воздействием развиваются на высоком уровне реактивности, длительным и сильным - на низком, промежуточными – на среднем; гармоничные АР с незначительными признаками напряженности или в отсутствии признаков являются неспецифической основой здоровья, для них характерен высокий уровень реактивности; средние АР, «мягкий стресс», отличаются умеренно выраженными признаками напряженности, являются признаком предболезни; низкие АР, «тяжелый стресс», «переактивация», имеют выраженные признаки напряженности, являются неспецифической основой болезни [20]. С АР повышенной активации (ПА) высоких уровней реактивности

связана основная антистрессорная функция [20]. Реакцию переактивации - чрезмерное повышение относительного количества лимфоцитов, повышение концентраций глюкокортикоидов, минералокортикоидов, гормонов щитовидной железы, неспецифическая основа патологии [20]. С позиции теории АР развитие заболевания связано со стрессом, переактивацией и АР на низких уровнях реактивности.

В современных литературных источниках практически отсутствуют данные о состоянии адаптации при рецидивирующих ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП.

При этом уже было показано, что в результате развития микробно-воспалительного процесса у девочек с ИМП реактивность организма ребенка снижается, отмечаются антистрессорные реакции низких уровней реактивности [83, 176, 180, 184]. Состояние реактивности связано и с психоэмоциональными особенностями девочки. Описана роль психоэмоционального статуса в развитии преждевременного телархе у девочек [163, 174]. Отмечены расстройства психоэмоционального статуса при ВВ у девочек дошкольного возраста [16, 17]. Комплексная оценка состояния здоровья девочки 3-х и более лет должна включать следующие критерии: наличие или отсутствие функциональных нарушений или хронических заболеваний; уровень функционального состояния основных систем организма; степень сопротивляемости организма неблагоприятным внешним воздействиям; уровень достигнутого развития и степень его гармоничности [115, 117, 130, 119, 120]. Однако девочки с ВВ практически не рассматриваются акушерами-гинекологами и педиатрами с точки зрения комплексного обследования ребенка [120].

1.5 Особенности коррекции вульвовагинита у часто болеющих детей и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста, аспекты адъювантной терапии

Патогенетическое обоснование коррекции ВВ у детей позволит добиться длительной ремиссии заболевания, поэтому показана необходимость расширения алгоритма обследования девочек с рецидивами ВВ с целью уточнения причин их возникновения и комплексного подхода к лечению [68, 69].

Однако, несмотря на применение современных антибактериальных и антисептических препаратов, частота хронического рецидивирующего ВВ у детей дошкольного возраста не имеет тенденции к снижению [63, 64, 71, 166, 30].

Считают, что первичная профилактика приобретенного “влагалищного бесплодия”, эндоцервицитов, рака шейки матки, привычного невынашивания заключается в своевременном, полноценном, бережном, и патогенетически обоснованном лечении ВВ у девочек и способствует укреплению репродуктивного здоровья будущих женщин [27-30, 63, 64, 166]. Отмечают, разноплановость, сложность, нерешенность проблемы лечения ВВ [72-75].

В настоящее время инновационные технологии и лечебно-диагностические алгоритмы, апробированы в условиях репродуктивного возраста и могут применяться у девочек с известной осторожностью (терапевтический лазер, антибиотики, антисептики, иммуномодуляторы, бактериофаги) [67, 69, 70, 72, 167].

Хотелось бы обратить внимание, что часто в практической работе врач-акушер-гинеколог сталкивается с несоблюдением комплаенса при проведении лечения, при этом, по данным ряда авторов 17% родителей отказываются от применения интравагинального лечения [67, 167].

Вызывает противоречие и отношение врачей-акушеров-гинекологов к антибактериальному лечению и интравагинальным процедурам при ВВ у девочек. Полагают, что частое и, зачастую, неоправданное использование антибиотиков приводят к увеличению как рецидива, так и тяжести течения ВВ.

Антибиотикотерапия, зачастую, нарушает микробный гомеостаз, способствует развитию антибиотикоустойчивости, а в детском возрасте препятствует правильному развитию иммунной системы [259, 260]. Поскольку у часто болеющих детей имеется повышенная восприимчивость к острым респираторным вирусным инфекциям на фоне напряженного иммунного ответа, антибиотикотерапия может вызвать депривацию штаммов бактерий, необходимых для нормальной работы иммунной системы, задержку развития последней, кишечника и микробиома ребенка в целом [39, 40].

В работе Косых С. Л., Мозес В. Г. описано лечение вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с использованием интравагинального введения комбинированного антибактериального препарата Полижинакс вирго, содержащего неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ и нистатин 100 000 МЕ [70]. Однако несколько антибиотиков, входящих в состав препарата, могут депривировать не только патогенные микроорганизмы, вызвавшие вульвовагинит, но и непатогенные штаммы, которые необходимы для нормального функционирования вагинального биотопа. Подобное лечение может вызвать формирование антибиотикоустойчивых колоний условно-патогенной микрофлоры и повторные случаи заболевания.

В статьях Мироновой А. В. и соавт. описан способ лечения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста инстилляциями влагалища 0,01% раствором Мирамистина два раза в день в течение 7 дней [92-95]. Однако антисептики также негативно влияют на вагинальный биотоп, как и антибиотики, зачастую, повреждая слой муцина слизистой оболочки влагалища [186]. Кроме того, интавагинальное введение антисептика у девочки дошкольного возраста может травмировать тонкую слизистую влагалища девочки, а длительный курс интравагинального введения антисептика (более 5 – 7 дней) может способствовать формированию психологических проблем, связанных с нейробиологической памятью гимена о вагинальных вмешательствах в детском возрасте, что

нежелательно у пациентов группы ЧБД, имеющих особенности психоэмоционального плана [67, 126, 127, 129].

Laufer M. R. et al. при культурально-отрицательном, но тяжелом, затяжном ВВ рекомендуют 10-дневный курс амоксициллина или амоксициллин-клавуланата, метронидазола [244, 245]. Авторы считают, что наиболее распространенным респираторным патогеном, вызывающим ВВ, является Streptococcus pyogenes (стрептококк группы А), при этом режимы антибиотикотерапии ВВ включают 10-дневный курс перорального амоксициллина или амоксициллин-клавуланата, метронидазол или клиндамицин [244, 245]. Однако частое и неоправданное использование антибиотиков приводит к увеличению как рецидива, так и тяжести течения вульвовагинита. Так, Гуркин Ю. А. писал об эффективности изолированной антибиотикотерапии при ВВ в 65% случаев, отмечал, что лечебный эффект кратковременный [27-30].

В некоторых исследованиях показано, что лечение ВВ, с интравагинальным введением антибиотика клинически значимого эффекта не имеет, в том числе у пациенток с ИМП [166].

Неправильное, не своевременное лечение ВВ практически всегда связано с развитием рецидива, хронизации процесса и иногда, формирование тяжелой патологии в области малого таза [112, 62, 72].

Мы согласны с мнением, что основной принцип лечения ВВ в настоящее время, определяемый рядом авторов – патогенетически обоснованная коррекция, связанная не только с локальной санацией вульвы и влагалища, но и с общесоматическим оздоровлением организма ребенка [27-30, 72-75]. Авторы рекомендуют проводить общесоматическое оздоровление, лечение основного заболевания. Считают, что местное лечение ВВ должно состоять из трех последовательных этапов: этиотропное лечение; стимуляция процессов репарации; коррекция микробиоценоза влагалища [27-30, 63, 64].

В некоторых исследованиях при лечении ВВ показана роль пробиотиков [54, 55, 179]. В. Ф. Коколина акцентируют внимание на применении в лечении ВВ препарата флорагин, содержащего лактобактерии [63, 64].

Отмечают целесообразность и эффект от местного применения эстрогенсодержащих препаратов при ВВ у ЧБД [178]. В некоторые зарубежные гайдлайны отмечают, что короткий курс эстрогенсодержащего крема (например, премарин) может утолщать слизистую влагалища и сделать ее более устойчивой к рецидивирующим неспецифическим инфекциям [227, 228, 244, 245].

Для большинства легких форм неспецифического ВВ, который разрешается профилактическими мерами, связанными с выполнением определенных гигиенических правил, антибиотикотерапия не показана [30, 244, 245]. Так, слизистые выделения, связанные такими микроорганизмами, как *S. aureus* или *H. influenzae*, могут разрешаться при использовании правильной интимной гигиены, а антибиотики обычно назначаются для стойких симптомов или гнойных выделений [244, 245]. По мнению Laufer M. R. et al. на фоне антибиотикотерапии гнойные вагинальные выделения (несмотря на отрицательную культуру для конкретных инфекций, таких как стрептококк группы А) иногда быстро исчезают [244, 245].

Отмечают, что девочки с бессимптомными синехиями малых половых губ и нормальным мочеиспусканием не нуждаются в терапии. Лечение начинают применением эстроген содержащего крема, а не ручным разъединением или хирургией (ранг 1Б), при этом если использован бетаметазон, то необходимо избегать атрофию кожи и абсорбцию кортикостероида [244, 245].

Лечение воспалительных заболеваний вульвы и влагалища из-за высокой частоты и возможности развития тяжелых осложнений репродуктивной функции является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [72-75, 27-29, 63, 64, 146, 198].

Заболеваемость ВВ у девочек по-прежнему достигает 76-90%, а современные методы диагностики и эффективные схемы адъювантного лечения остаются практически не разработанными [63, 64].

В настоящее время побочные эффекты использования стандартного лечения ВВ с включением антисептиков (0,01% р-р Мирамистина и т.д.), антибиотиков (Амоксицилин + клавулановая к-та и т.д.), зачастую, заключаются в формировании антибиотикорезистентных штамов бактерий и диприваціи микробного состава вагинального биоценоза [185, 186, 188]. Поэтому перспективным научным направлением считают исследование возможностей использования адъювантной терапии (АТ) с включением в качестве антимикробного средства — бактериофагов (вирусы бактерий) [188].

С нашей точки зрения, наиболее эффективным и перспективным методом предупреждения хронизации и рицидивирования ВВ является адъювантная терапия, связанная с ингибированием скорости микробного заселения и роста факультативно-анаэробной части микробиома влагалища в условиях сохранения полноценного биоценоза [186, 188]. Это достигается в ряде случаев применением геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин», обозначенного нами как комплекс бактериофагов (КБФ) [167]. Хурасева А. Б., Реминная Т. В. относят к преимуществу КБФ его избирательное воздействие, отсутствие влияния на состояние вагинального микробиома, снижение рецидивов [167].

Показано, что применение КБФ при рецидивирующем ВВ у девочек с ИМП эффективно ингибирует скорость микробного заселения и роста факультативно-анаэробной части микробиома влагалища в условиях сохранения полноценного биоценоза [187, 188].

Бактериофаги (БФ) проявляют биологическое действие путем внедрения своего генома в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом последней, механизм действия БФ реализуются на слизистой оболочке, при этом иммуноглобулин подобный домен highly antigenic outer capsid protein (высокоантигенный наружный капсидный белок) взаимодействует с гликановыми остатками базового гликопротеина слизи — муцина, обеспечивающего адгезию фага [201, 202].

В ряде современных исследований показано, что механизм действия БФ реализуется не автономно, а в содружестве с иммунной системой [246, 162].

Показано, что изолированное применение БФ может вызвать преходящие изменения иммунного статуса, связанные с колебаниями уровней и активности Т-, В-, NK-клеток периферической крови [230].

Однако механизм взаимодействий фагов и лимфоцитов остается дискутабельным. Умеренное ингибирующее действие БФ на Т-клетки связывают с регуляторной функцией Т-лимфоцитов [202].

Отмечено, что БФ не активируют продукцию медиаторов воспаления и активных форм кислорода, что приводит к уменьшению окислительного стресса, вызванного бактериальными эндотоксинами. Так, БФ A3R лизирует золотистый стафилококк с отсутствием высвобождения агрессивных веществ (протеаз, гистамина, простагландинов и т.д. [205].

Некоторыми исследованиями показано, что БФ умеренно снижают клеточный и гуморальный иммунитет, а также продукцию цитокинов [257].

Все вышеперечисленное свидетельствует об отсутствии у БФ изолированной функции с реализацией механизмов действия совместно с иммунной системой.

В исследовании, выполненном Климовой О. И., Кориковой Т. В. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, была показана эффективность и безопасность эмпирической коррекции биоценоза гениталий с использованием геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин», обозначенного нами как комплекс бактериофагов (КБФ) [57]. Авторы назначили монотерапию гелем с КБФ 27 пациенткам возрасте 18–40 лет с клиническими проявлениями генитального дисбиоза (обильные выделения из половых путей, неприятный запах, диспареуния) и аэробного вульвовагинита, который наносили на слизистую оболочку преддверия влагалища по 5 мл 2 раза в сутки (утром и вечером) на протяжении 7 дней, при этом препарат наносили на вульву, откуда вирусы самостоятельно мигрировали во влагалище — область скопления бактерий. После завершения терапии исследователи отметили, что кислотность

влагалищного содержимого нормализовалась в 88% случаев, физиологическое содержание лактобактерий наблюдали у 77% участниц [57].

Показана возможность БФ проходить через эпителий примерно за 10 мин путем векторного трансцитоза через клеточные структуры, включая мембраны аппарата Гольджи [41, 83]. БФ взаимодействуют со слизистыми оболочками путем своего вирусного поверхностного белка (Highly antigenic outer capsid protein (HOC) с иммуноглобулиноподобными доменами, связывающимися с кислыми гликановыми остатками базового гликопротеина слизи — муцина [42].

Коррекция вагинального дисбиоза с использованием Фагогина связана с избирательностью воздействия, снижением повторов заболевания [167].

Ряд современных исследований показывает эффективность использования БФ при различных дисбактериозах, включая поражения кожи, слизистой ротовой полости, мочеполовой системы, БФ можно использовать при беременности, в периоде новорожденности и детства [143, 43].

Выявлено, что БФ обладают высокой активностью (до 90%) против микроорганизмов, вызывающих гнойно–септические инфекции, включая антибиотико-резистентные штаммы [43, 144, 157].

Полагают, что БФ, синтезируя гидролитические ферменты, проникают радиально в глубину микробной биопленки влагалища, что вызывает деполимеризацию внеклеточной матрицы последней и ликвидацию биопленки при микст инфицировании [43].

Несмотря на то, что БФ имеют свою длительную историю использования в клинической практике, их эффективность, безопасность при лечении ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП практически не изучены [185, 186, 188]. Научных исследований по применению фаготерапии в гинекологии очень мало и полученных результатов явно недостаточно для внедрения данного метода лечения в клиническую практику детских акушеров-гинекологов.

У применения БФ отмечаются ряд недостатков [97, 43, 157]. Так, в основе фаго резистентности лежит лизогения, при которой БФ встраивает профаг в геном бактерии, при этом целесообразно использовать КБФ или «фаговый коктейль»,

обладающий разнообразным механизмом действия на бактериальную клетку [43]. Нельзя противопоставлять использование БФ и антибиотиков, они могут работать синергично. БФ не альтернатива, а дополнение противовоспалительной терапии [43]. Поэтому оценка сравнительной эффективности стандартно используемых при ВВ антибактериальных средств и комплекса БФ на сегодня весьма своевременно и актуально.

Возможность использования интерферонов (ИФН) при вульвовагините у девочек-дошкольниц связана с тем, БФ действуют в тесной взаимосвязи с иммунной системой, при этом ИФН относятся к цитокинам, а БФ могут снижать цитокины [57, 257].

В большинстве случаев ВВ у девочек связаны с микстинфекциями, включая геномы грамотрицательных бактерий [183, 184, 187, 188, 195]. Существенное значение в развитии хронического течения ВВ имеет срыв адаптационных реакций, нарушения иммунной системы [187].

В работе Нестеровой И. В. и соавт. описано лечение вульвовагинита с помощью комбинированной иммунотерапии продолжительностью 2,5 месяцев с использованием локальной и системной терапии рекомбинантным человеческим интерфероном α2b в комбинации с антиоксидантами (Виферон) в сочетании с глюкозаминилмурамилдипептидом (Ликопид) [104]. Однако высокие дозировка ИФН, продолжительность лечения и применение сочетания двух иммуномодулирующих препаратов могут привести к декомпенсации незрелой иммунной системы у часто болеющих детей [132].

В детском возрасте должны использоваться препараты, эффективность и безопасность которых убедительно доказана. Это касается и иммуномодулирующей терапии, которую назначают только с учетом иммунного статуса ребенка, при этом предпочтение отдается интерферонам [187, 195].

Патогенетическое действие ИФН основано на связывании с рецепторами на поверхности разных типов клеток. Далее передача сигналов с этих рецепторов начинается с активации связанных с ними Янус-киназы (JAK) и тирозин-киназы 2

(TYK2). Сигналы передаются в ядро клетки посредством сигнальных белков-трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT). В результате активируется транскрипция генов интерферонового ответа (ISG), продукты которых обеспечивают переход в так называемое антивирусное состояние. При этом усиливается способность к презентации внутриклеточных антигенов за счет повышения экспрессии MHC I класса происходит индукция синтеза ферментов, нарушающих репликативный цикл вирусов [161]. Другой эффекторный механизм ответа на вирусы состоит в продукции NO, поскольку при наличии ко-стимуляторного воздействия ИФН способны стимулировать NO-зависимую бактерицидность [164]. Кроме того, ИФН обладают балансирующим иммуномодулирующим действием на клетки врожденного иммунитета [76]. Они активируют цитотоксические NK-клетки и антигенпрезентирующие клетки [161].

В ходе исследований было доказано, что комплексная терапия ВВ с применением рекомбинантного интерферона альфа 2b улучшает иммунный статус, состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов ВВ у часто болеющих девочек, имеющих проблемы с иммунной системой [188].

Из положительных сторон применения данного препарата необходимо отметить, что применение интерферона а-2b (Виферон) позволяет снизить терапевтические дозы антибактериальных средств, а также уменьшить токсический эффект терапии [188].

1.6 Региональные проблемы детской гинекологии в Республике Ингушетия, включая пациенток дошкольного возраста с вульвовагинитом

Отличительной чертой менталитета Республики Ингушетия (РИ) остаются постарение рождаемости, многодетность, низкий уровень образования, проблемы доступной специализированной гинекологической и педиатрической службы [78, 89, 103, 137-139, 168-170]. Однако РИ традиционно отличается повышенным уровнем рождаемости, устойчивыми семейными отношениями, отсутствием

распространенности алкоголизма, наркомании [168-170]. Приоритетным направлением демографической политики РИ является охрана здоровья матери и ребенка [8, 9, 13].

В исследованиях Сапралиевой Д. О. и соавт. приводится численность постоянного населения РИ, которая составляет 442,25 тыс. человек, из них большинство сельские жители (58,5%) и женщины (55,3%) [137-139]. Авторы показали, что численность детского населения 152 356 (34,4%), из них приоритет также у девочек в возрасте до17 лет (56%), при этом на 1000 мальчиков приходится 1273 девочки. Отмечается низкая обеспеченность участковыми педиатрами (7,7 ставки на 10 000 детского населения), хоты согласно вышеуказанному приказу МЗ необходимо 12,5 должностей [8, 9]. Согласно Положению об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям, утвержденному приказом МЗ РФ от 7 марта 2018 г. № 92н в рекомендуемые штатные нормативы детской поликлиники на 10 000 детского населения необходима 1 ставка врача акушера-гинеколога. Следовательно, необходимо около 20 врачей акушеров-гинекологов, а функционирует 1 кабинет.

Арапханова М. Я. и соавт. считают, что РИ пребывает на неудовлетворительном уровне социально-экономического развития с низким уровнем доступности специализированной медицинской помощи беременными, роженицам, новорожденным, детям [8, 9]. По данным авторов, в РИ отсутствуют служба планирования семьи и ответственность за состояние здоровья ребенка [8, 9].

Показано, что для РИ характерно активное репродуктивное поведение, коэффициент рождаемости (20,3‰) в 1,5 раза выше среднероссийского уровня, увеличился процент родов у женщин позднего репродуктивного возраста [168-170]. Однако, по мнению Сапралиевой Д. О. и соавт., это иллюзия благополучия, поскольку показатель детской смертности в РИ в 2,7 раз выше, чем в России [89, 103]. Авторы отмечают характерную для РИ бедность, примитивность образа жизни, низкую доступность медицинских услуг для женщин и детей сельских

районов и приоритет перинатальной патологии в структуре причин детской заболеваемости и смертности [137-139].

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что РИ, как и ряд регионов Северо-Кавказского федерального округа, характеризуется традиционно высоким уровнем многодетности [168-170]. Так, исследования Хутиевой М. Я. и соавт. были посвящены особенностям беременностии и родов у многорожавших женщин [167-169]. Поэтому хотелось бы остановиться на аспектах репродуктивного здоровья детей из многодетных семей. По данным ряда исследований в РФ около 1 млн. многодетных семей, из них наибольшую частоту имеют семьи с 3-мя детьми (77,1%) [41, 51]. Считают, что многодетные семьи (более 3-х детей), как правило, отличаются максимальным риском и степенью бедности [41]. По данным Зелинской Д. И. и соавт. дети из подобных семей имеют низкие параметры физического развития, показатели интеллекта, проблемы поведения, их относят к 3-5 диспансерным группам здоровья с высокой частотой инвалидности, для них разрабатывается система специального медико-социального сопровождения [41]. В РИ многодетные семьи составляют 28,9%, в Чеченской Республике – 27,2%, в Республике Дагестан – 14,7%, при этом в Москве - 5,4%, Санкт-Петербурге – 0,9%, Ивановской, Смоленской, Тульской, Мурманской областях - не более 1,0 % (Всероссийская перепись населения (2010 г.) [41].

Частота многодетных семей в РФ имеет четкую региональную направленность, при этом формирование многодетных семей происходит на фоне многочисленных региональных факторов [41, 51]. В РИ — это особенности национального менталитета, связанные с религиозными предписаниями, культурной идеологией, родительскими семейными традициями [166-168]. Бесспорно, бедность и ущемленное социально-экономическое положение многодетных семей формирует угрозу для здоровья девочек РИ. При комплексной оценке здоровья у детей из многодетных семей к 1, 2 группам здоровья отнесено 14,2% и 42,4%, соответственно, к 3, 4 - 27,1% и 9% [41].

У многодетных родителей отмечается низкая медицинская активность, о чем свидетельствует низкий уровень обращаемости в лечебно-профилактические учреждения. Поэтому заболевания у девочек приобретают осложненный и тяжелый характер, часто с необходимостью госпитализации [38]. Так, хронические заболевания и морфофункциональные отклонения, включая неврологические, гастроэнтерологические, дерматологические заболевания составляют 261,6 на 100 осмотренных (в группе сравнения - 126,9) [8, 9]. Распространенность диспансерной группы часто болеющих детей выше среди девочек из многодетных семей [41].

Низкий показатель здоровья детей из многодетных семей связывают с нарушениями репродуктивного здоровья матери, запоздалой обращаемости родителей за медицинской помощью при заболевании девочки, самолечением, отсутствием возможности домашних профилактических оздоровительных мероприятий, невнимательностью и беспечным отношением родителей к здоровью девочки [13, 78]. После рождения 3–4 ребенка отмечается риск врожденных пороков развития [8, 9, 137-139]. Однако медико-социальное сопровождение детей, находящихся в трудном положении, из многодетных семей в РИ отсутствует [51, 79, 160, 196]. Необходимо создание нового кадрового потенциала педиатров — «социально ориентированного педиатра», «социального педиатра», т. е. педиатров, прошедших специальную подготовку для работы с детьми, находящимися в трудной жизненной ситуации. Расходы на профилактику болезней в детском возрасте — есть инвестиции в здоровье и развитие страны [102, 11].

По данным Барахоевой Л. Р. и соавт. рацион питания жителей РИ недостаточно сбалансирован по важнейшим и необходимым для жизни и здоровья продуктам, ниже рациональной нормы потребление мяса, мясопродуктов, молока, молочных продуктов, овощей, бахчевых культур, яиц, фруктов, ягод и высокая доля потребления самых доступных углеводсодержащих продуктов - картофеля, хлебных продуктов, сахара [13]. По мнению авторов главным препятствием для получения населением РИ полноценного и сбалансированного питания является ограничение по доходам [13].

Республика Ингушетия — типичный пример слаборазвитого региона. Примечательно, что существенной стороной традиционной народной культуры считаются обычаи и обряды, связанные с лечением детских болезней и охраной здоровья детей [162]. Поэтому стабильное развитие РИ связывают с стратегически инновационно направленным процессом формирования социально-экономической системы, полностью удовлетворяющей жизненные потребности людей и сохраняющей существующую экосистему [78].

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости развития доступной населению детской гинекологической службы с эффективно функционирующим в РИ «Центром охраны репродуктивного здоровья детей и подростков».

Выводы

В настоящее время ВВ занимает первое место в структуре гинекологических заболеваний девочек дошкольного возраста, при этом более 60% случаев имеет рецидивирующее течение [72-75, 125, 30, 252]. Взгляд на дисбиоз влагалища в периоде детства крайне дискутабелен, при этом состояние вагинального биотопа имеет огромное значение для репродуктивного здоровья [124, 130]. Дисбиоз влагалища можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции, в динамике от легких до тяжелых проявлений, включая рецидивирующий хронический ВВ, по аналогии с рассмотрением проблем дисбиоза кишечника в педиатрии [40].

Развитие рецидивирующих тяжелых форм ВВ ассоциируют с ЧБД и пациентками с ИМП дошкольного возрваста с учетом особенностей регионарной иммунной системы слизистых, включающих в себя респираторный и мочевой тракты [27, 28, 29, 30, 153, 136]. У ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, включая ВВ, а ОРИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний [136]. Особенности физического, гормонального, иммунного, психоэмоционального статусов, адаптационных

реакций при рецидивах ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП остаются практически не изученными [80, 68, 120].

В настоящее время традиционные лечебно-диагностические алгоритмы, с применением антибиотиков, антисептиков могут применяться у девочек с известной осторожностью [67-71, 167]. Антибиотикотерапия, зачастую, нарушает микробный гомеостаз, способствует развитию антибиотикоустойчивости, а в детском возрасте препятствует правильному развитию иммунной системы и может вызвать депривацию штаммов бактерий, необходимых для нормальной работы иммунной системы, задержку развития последней, кишечника и микробиома ребенка в целом [39, 40, 259, 260]. Поэтому актуальна разработка персонифицированной адъювантной терапии ВВ в дошкольном возрасте с включением в качестве антимикробного средства — бактериофагов (вирусы бактерий) и интерферонов [187, 57, 257].

В РИ до 2013 года практически отсутствовали детская акушерско-гинекологическая помощь, квалифицированные специалисты функционально-диагностической и лабораторной служб, доминируют национальные устои, связанные с безответственным отношением к здоровью детей, а также тенденция к неготовности системы здравоохранения заботиться о репродуктивном потенциале девочек. При изучении особенностей хронизации ВВ у девочек дошкольного возраста выбор Республики Ингушетия связан с тем, что на примере этого региона можно рассмотреть большинство медико-социальных факторов, связанных с развитием хронического ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП с разработкой современных мер прогнозирования и профилактики.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и материалы клинического исследования

Дизайн исследования получил одобрение комиссии локального этического комитета ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 21|/18 от 27. 12. 2018). С соблюдением требований ст. 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», получали информированное добровольное согласие на включение ребенка в исследование от его родителя или иного законного представителя. Последним в доступной для усвоения форме были донесены основные сведения, включая цели и направления, проводимого автором исследования. С учетом этикодеонтологических принципов работы акушера-гинеколога, родителю или законному представителю ребенка обоснована необходимость проведения запланированных обследований и роль проведения данного исследования в профилактики репродуктивных потерь и репродуктивного потенциала нации. Изучение анамнеза и обследование осуществляли с письменного согласия и в присутствии законного представителя ребенка в соответствии с действующим законодательством и этикодеонтологическими принципами. При отказе от проведения одного из запланированных исследований пациентку из него исключали.

Клиническое исследование проведено в период 2012-2018 гг. на кафедрах акушерства и гинекологии №2 (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. Петров Ю. А.) и поликлинической и неотложной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., проф., Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач Республики Ингушетия Сависько А. А.), в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек-подростков Ростовского

государственного медицинского университета (руководитель – д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по детской и подростковой гинекологии Ростовской области Чеботарева Ю. Ю.), на клинических базах, включающих ГБУ «Республиканская детская поликлиника» (гл. врач - Евлоева Д. А.), ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) г. Назрань, РИ (гл. врач - Кодзоева Э. Б.), в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией -. Тангиева М. Ю).

На I этапе было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого, на основе данных медицинского информационно-аналитического центра РИ, Министерства здравоохранения РИ за период 2013-2018 гг., был проведен сравнительный анализ распространенности ВВ (N 76.1), диспансерной группы ЧБД, рекуррентных ИМП (N11.0 - необструктивный хронический пиелонефрит, N 30.1 – хронический интерстициальный цистит, первичные, без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей ИМП, более 2 случаев за 6 месяцев) у дошкольниц в возрасте 3-6 лет.

Проанализировано 2026 амбулаторных историй развития (учетная форма № 112/у) и медицинских карт (форма № 026/у) ребенка, из них диспансерная группа часто болеющих девочек (ЧБД) - 806, пациентки с рекуррентными ИМП – 564, пациентки с ВВ – 596 и 60 - девочки 1, 2 групп здоровья с частотой острых респираторный инфекций (ОРИ) не более 5 за год.

Из них методом случайной выборки, с учетом наличия и отсутствия патологии, в соответствии с критериями включения и исключения, рандомизировано 228 дошкольниц, которых стратифицировали на группы:

1 группа (n=84) – часто болеющие девочки с вульвовагинитом (ВВ+ЧБД);

2 группа (n=65) пациентки с рекуррентными ИМП, страдающие вульвовагинитом (ВВ+ИМП);

3 группа (n=39) – пациентки с изолированным ВВ (иВВ);

4 группа, контрольная (n=40) - девочки 1, 2 группы здоровья.

Дизайн I этапа исследования представлен на Рисунке 7.

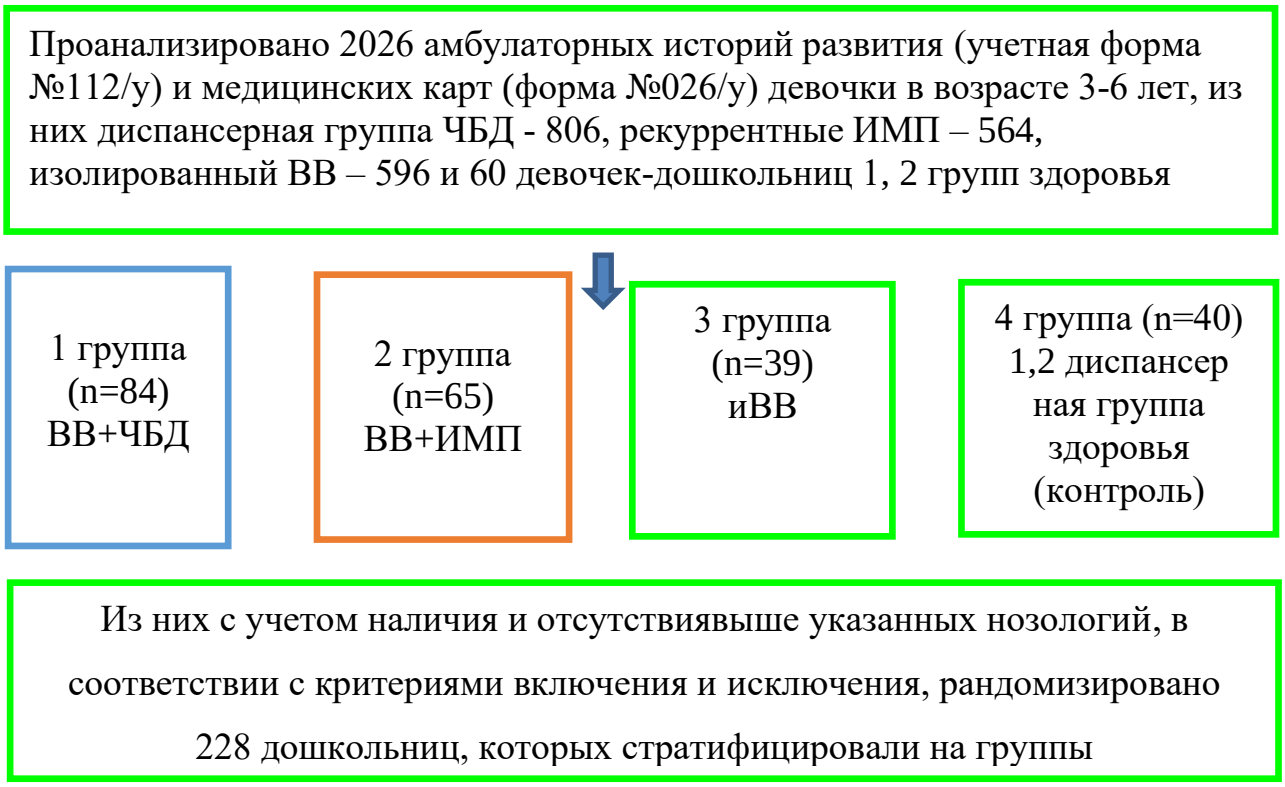


Рисунок 7 — Ретроспективный этап исследования

Критерии включения в 1 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1); частые простудные заболевания, более 5-6 за год.

Критерии включения во 2 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1); рекуррентные ИМП (N11.0 - не обструктивный хронический пиелонефрит, N 30.1 – хронический интерстициальный цистит, первичные, без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей ИМП, более 2 случаев за 6 месяцев).

Критерии включения в 3 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1).

Критерии включения в 4 группу – девочки 1, 2 группы здоровья, ОРИ менее 5 раз в год; возраст 3-6 лет. Критериями исключения в 1-3 группах явились наличие у девочки иных соматических, эндокринных, аутоиммунных, инфекционных, паразитарных заболеваний; наличие специфических влагалищных инфекций, ОРИ менее 5 раз в год, отсутствие рекуррентных ИМП.

2 этап — проспективное когортное клиническое исследование, проведенное в ГБУ «Республиканская детская поликлиника» (гл. врач - Евлоева Д. А.), ГБУ

«Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) г. Назрань, РИ (гл. врач - Кодзоева Э. Б.), в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией - Тангиева М. Ю.) в 2013-2018 гг.

Всего автором лично 2013-2018 гг. были обследованы, пролечены 1563 девочки в возрасте 3-6 лет с ВВ.

539 девочек с частыми простудными заболеваниями и ВВ наблюдали совместно с врачами-педиатрами участковыми ГБУ «Республиканская поликлиника» и 428 девочек с ИМП и ВВ с врачами-педиатрами и нефрологами ГБУ «Республиканская поликлиника».

Консультирование и разработка персонализированного лечения у пациенток с хроническим ВВ проводилось при постоянном консультировании и проведении совместных консилиумов с участием руководителя ПНЛ комплексного изучения репродуктивных нарушений у девочек и девушек-подростков ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, д.м.н. Чеботаревой Ю. Ю.

Консультирование девочек из диспансерной группы ЧБД проводилось при непосредственном участии заведующего кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России д.м.н., профессора Сависько А. А.

Консультирование девочек с ИМП проводилось с участием и при постоянном консультировании заведующего кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора Летифова Г. М.

Из вышеперечисленной когорты вслепую рандомизировано 149 девочек, из них были выделены следующие группы:

5 группа (n=42) – часто болеющие девочки с вульвовагинитом (ВВ+ЧБД),

6 группа (n=45) – пациентки с рекуррентными инфекциями мочевых путей, страдающие вульвовагинитом (ИМП+ВВ),

7 группа (n=32) – пациентки с изолированным ВВ (иВВ),

8 группа(n=30) – девочки 1, 2 групп здоровья.

Критериями включения в 5 группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N76.1); в анамнезе более 5 случаев ОРИ за год; наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Критериями включения в 6 группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N 76.1); в анамнезе рекуррентные ИМП (N11.0 - не обструктивный хронический пиелонефрит, N30.1 – хронический интерстициальный цистит, первичные, без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей ИМП, более 2 неотложных случаев за 6 месяцев); наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Критериями включения в 7 группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N 76.1); наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний, указаний на наличие в анамнезе более 5 случаев ОРИ за год или рекуррентных ИМП.

Критерии включения в 8 группу – девочки 1, 2 групп здоровья с отсутствием ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения и ИМП, отсутствием антибактериальной терапии в течение 1 года, наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.), информированного согласия родителей.

Критериями исключения в 5-7 группах послужили наличие иных соматических, инфекционных, паразитарных, аутоиммунных заболеваний

различной этиологии и локализации, атопического дерматита, а также отказ от участия в исследовании.

Критериями исключения в 8 группе - отказ от участия в исследовании.

Дизайн II этапа исследования отражен на Рисунке 8.

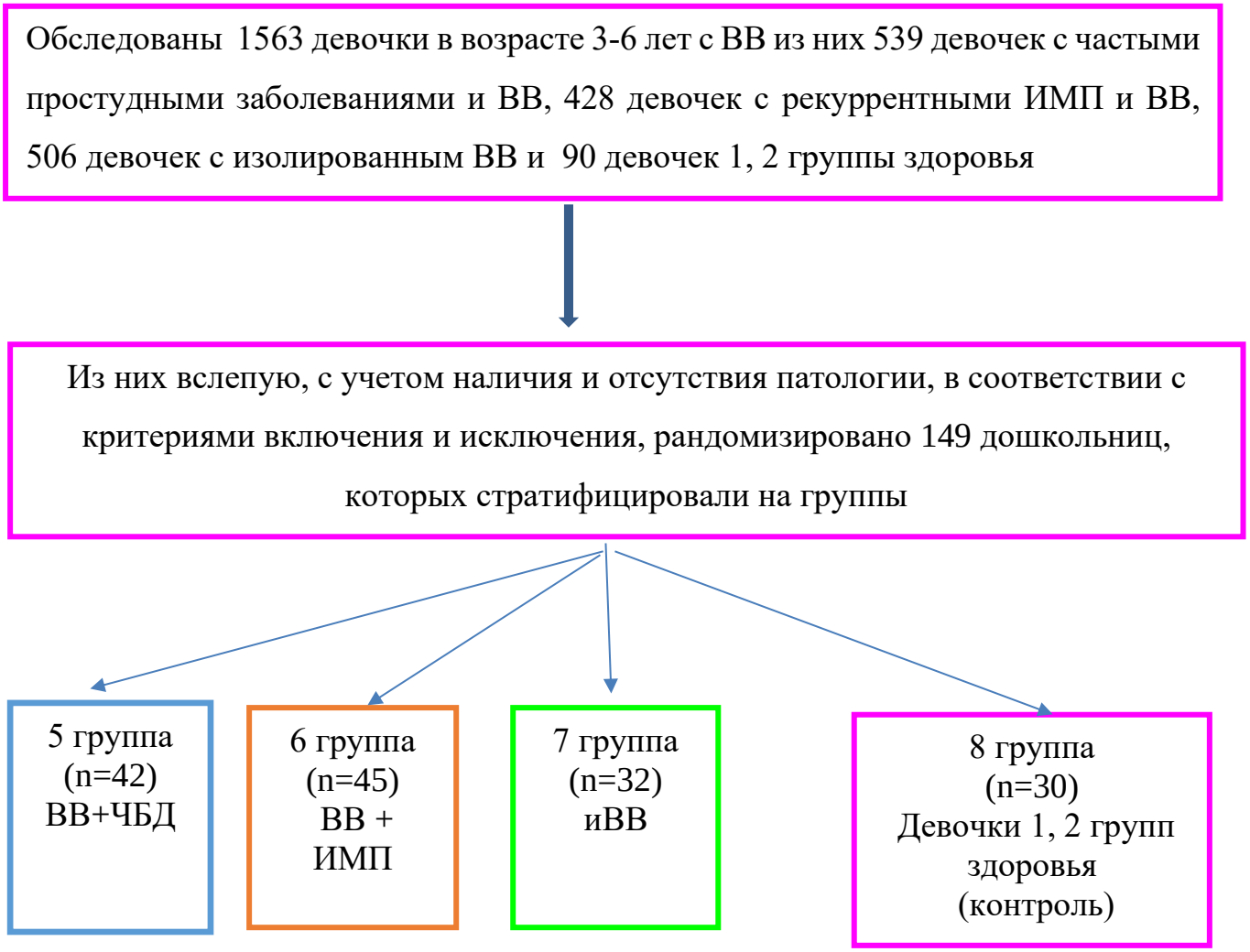


Рисунок 8 — Проспективный этап исследования

Заключение о том, что ребенок входит в диспансерную группу, ЧБД делали на основании анамнестических данных, подтвержденных выпиской из медицинской карты ребенка (форма № 026/у).

Диагноз рекуррентной ИМП (N11.0 - не обструктивный хронический пиелонефрит, N 30.1 – хронический интерстициальный цистит, первичные, без

наличия структурных аномалий мочевыводящих путей ИМП, более 2 случаев за 6 месяцев) верифицировался в условиях педиатрического участкового наблюдения, включая общедоступные методы диагностики, такие как общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, УЗИ мочевого пузыря, почек, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), бактериологическое исследование мочи, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтографию почек. Все девочки с рекуррентными инфекциями мочевых путей были консультированы д.м.н., профессором Летифовым Г. М.

Работа проводилась в рамках двух приказов МЗ РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (п.VIII Порядок оказания помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями, приложение № 21 Правила организации деятельности врача-акушера-гинеколога, оказывающего медицинскую помощь девочкам с гинекологическими заболеваниями [115] и Приказ Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних») [116].

На возраст от 3 до 6 лет приходятся основные плановые профилактические осмотры дошкольниц, регламентированные приказами МЗ РФ [115, 116] и, по результатам профилактических осмотров, была сформирована контрольная группа, состоящая из девочек, входящих в 1 и 2 группы здоровья.

Как материал исследования нами использованы выписки, полученные из историй развития (учетная форма №112/у) и медицинских карт (форма №026/у) ребенка, анкеты пациенток с занесенными параметрами, полученных результатов как основных, так и дополнительных методов обследования.

Эффективность внедрения модели прогнозирования рецидива ВВ оценивалась у 234 девочек в возрасте 3-6 лет из диспансерной группы часто

болеющих детей, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 48 (20,5 %) пациенток, средний риск – у 94 (40,2 %), высокий риск 92(39,3%)

Эффективность внедрения модели прогнозирования рецидива ВВ оценивалась у 148 девочек в возрасте 3-6 лет, страдающих рекуррентными ИМП, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 38 (25,7 %) пациенток, средний риск – у 66 (44,6 %), высокий риск 44 (29,7%).

2.2 Методы клинического исследования

Комплексная оценка состояния здоровья пациенток

Комплексная оценка состояния здоровья пациенток проводилась на основе следующих регламентирующих документов Минздрава России [115, 117, 119, 130]. Учитывали 6 критериев, определяющих состояние здоровья [120].

Сбор анамнеза

Первый признак, определяющий состояние здоровья, связан с учетом анамнестических данных.

Проанализированы основные параметры **социального анамнеза**, включая полноту семьи, возраст, образование и профессия родителей, психологический климат в семье, наличие или отсутствие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальную обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и уход за ним [120]. Вопросы не только касались уровня гигиенической культуры родителей, соблюдения правил интимной гигиены в семье.

Выясняли, является ли девочка «организованной» т.е. посещает дошкольное образовательное учреждение или - нет. Изучали анамнестические и физикальные данные, свидетельствующие о жестоком обращении.

Оценивали **социальный анамнез** по следующим критериям:

- благополучный - факторы риска отсутствуют;
- неблагополучный – 3-4 фактора риска;

- группа риска по отягощенности социального анамнеза – 1-2 фактора риска.

Данные о социальных факторах риска вводили в специальную анкету, разработанную автором.

Учитывали состояние **генеалогического анамнеза**, связанного с характеристикой родословной, отслеживанием присутствия наследственных болезней у ближайших родственников.

Анализ данных **биологического анамнеза**, проводили на основании полученных сведений о развитии ребенка начиная с имплантационного периода онтогенеза, продолжая – антенатальным, перинатальным, интранатальным, неонатальным и грудным периодами жизни человека.

Оценка 1 триместра беременности проводилась исходя из наличия у ребенка характерных стигм эмбриогенеза.

Критерии оценки биологического анамнеза были следующими:

- отягощенный - наличие 1 и более факторов риска;
- неотягощенный – отсутствие факторов риска.

Оценка физического развития девочки

Уровень физического развития ребенка – второй определяющий показатель его здоровья.

Оценка проводилась с учетом таких основных антропометрических показателей ребенка, как вес, рост и окружность грудной клетки (ОГК) в возрастной динамике с последующим интегральным анализом с использованием центильных шкал.

Учитывали, что в центильных таблицах баллы (1-7) рассматриваются по аналогии с номером перцентильного (синоним–процентного) распределения параметра (3, 10, 25, 75, 90, 97).

Критерии оценки показателей физического развития оценивались нами как:

- очень низкие - соответствующие коридору № 1 (до 3 центиля),

- низкие - № 2 (3-10 центиль),
- ниже среднего - № 3 (10-25 центиль),
- средние - № 4 (25-75 центиль),
- выше среднего - № 5 (75-90 центиль),
- высокими - № 6 (90-97 центиль),
- очень высокими - № 7 (выше 97).

Тип телосложения (соматотипирование) характеризовали с помощью метода Дорохова Р. Н., Петрухина В. Г. (1989), при этом учитывали сумму номера центильного коридора веса, роста и ОГК ребенка [163].

Критериями оценки соматического типа являлись:

- микросомный (МиС) тип - сумма номеров центильных зон - от 3-10 баллов (физическое развитие низкое);
- микромезосомный (МиМеС) – 11-13 баллов (физическое развитие ниже среднего);
- мезосомный (МеС) - 14 баллов (среднее физическое развитие);
- мезомакросомный (МеМаС) – 15-17 баллов (физическое развитие выше среднего);
- макросоматический (МаС) – 18 - 24 баллов (чрезмерное физическое развитие).

Гармоничность физического развития выявлялась согласно разнице номеров коридоров двух базовых параметров антропометрии. При этом физическое развитие расценивали по следующим вариантам:

- гармоничное – разность не более 1;
- умеренно дисгармоничное – разность более 2;
- гетерохронное – 3 и более.

Методика исследования психоэмоциональных нарушений

К третьему критерию здоровья относят нервно-психическое развитие.

Проводили анкетирование в области гигиенических навыков девочки.

С помощью модифицированного теста (шкалы) Цунга у дошкольниц проспективных групп определяли психоэмоциональные нарушения [163]. Индекс тревоги рассчитывался делением полученного при обследовании пациента суммарного балла на максимально возможный суммарный балл (80 баллов). Шкала, состоящая из 20 определенных пунктов, заполнялась родственником пациентки. Согласно 4-м градациями степени выраженности симптома по каждому пункту ставился оценочный балл, максимум – составлял 80 баллов (Таблица 1).

Таблица 1 — Шкала оценки тревоги (модифицировано по Хашагульговой Х. У. [163])

Критерии оценки	Очень редко 1 балл	Редко 2 балла	Значительную часть времени 3 балла	Большую часть времени или постоянно 4 балла
Ребенок чувствует себя более нервным и тревожным, чем обычно				
Испытывает чувство страха совершенно без причины				
Легко огорчается				
Не слушается родителей				
Нет ощущения полного благополучия, чувства защищенности				
Тремор рук и ног				
Периодические головные боли, боли в спине, шее				
Быстро устает				
Ребенок спокойный, может сидеть спокойно без особых усилий				
Частое сердцебиение				
Приступы головокружения				
Приступы слабости				
Нарушение свободного дыхания				

Онемение и покалывание в пальцах рук, ног				
Боли в области желудка и диспепсические расстройства				
Частые позывы на мочеиспускание				
Руки обычно сухие и теплые				
Лицо горит и краснеет				
Легко засыпает и спит глубоким сном				
Ребенка мучают ночные кошмары				

Оценка уровня резистентности

В педиатрии уровень резистентности организма относят к четвертому критерию здоровья ребенка [120]. Термин «резистентность» относят к совокупности генетически детерминированных неспецифических защитных механизмов невосприимчивости к инфекциям. Оценивали степень резистентности (СР) – кратность ОРИ у ребенка за 1 год, предшествующий исследованию. Оценка СР по степени: высокая - до 3-х ОРИ за год; низкая – 4-7 ОРИ за год; очень низкая - равно и более 8 ОРИ за год. Учитывали характерные критерии ввода в диспансерную группу ЧБД: 4-5 лет – более или равно 6 ОРИ за год; старше 5 лет – более или равно 5 ОРИ за год. Рассчитывали инфекционный индекс (ИИ), соответствующий отношению суммы всех случаев ОРИ за год к возрасту ребенка (норма 1,1-3,5). Определяли индекс резистентности (ИР), соответствующий отношению числа перенесенных девочкой ОРИ к числу месяцев наблюдения (норма - больше или равно 0,33). Учитывали, что возраст 4-6 лет относится к критическому периоду развития иммунной системы человека. Для него характерен 2-ой перекрест в содержании форменных элементов крови, уменьшается относительное содержание лимфоцитов.

Методика определения гормонов

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Stat Fax 2100, с использованием тест систем ООО Вектор Бест (г. Ростов-на-Дону) проведено

определение в сыворотке периферической крови концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстриола (E_3), эстрадиола (E_2), кортизола. Забирали кровь утром, в одно и тоже время, между 08.00 – 09.00, натощак. Сравнивали полученные данные со стандартным возрастным гормональным статусом, характерным для периода детства по данным литературы (Таблица 2).

Таблица 2 — Уровень гормонов в плазме периферической крови у здоровых девочек-дошкольниц [163]

Возраст, лет	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Пролактин, мМЕ/л	Эстрадиол, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л
2,6-3,5	2,2 (0,7-6,5)	1,4 (0,6-3,1)	163 (127-209)	52,6 (8,8-147)	337 (149-753)
3,6-4,5	2,5 (1,3-4,9)	1,6 (0,9-2,7)	204(129-320)	58,1 (18,6-181)	505 (293-869)
4,6-5,5	2,1 (1,3-3,4)	1,2 (1,1-1,3)	185(120-228)	52,2 (34,6-9,5)	680 (326-418)
5,6-6,5	1,4 (1,1-1,7)	1,3 (0,9-1,8)	245(195-308)	85,7 (67,7-108)	287 (212-386)

Метод оценки адаптационных реакций

Метод оценки Гаркави Л. Х. и соавт. включает оценку адаптационных реакций (АР), включая реакции стресса, переактивации и антистрессорные реакции тренировки, спокойной активации (РСА) и повышенной активации (РПА), которые характеризуются с учетом сигнальных показателей лейкоцитарной формулы крови (процентное содержание лимфоцитов, например, лимфопения) (Таблица 3) [20].

Таблица 3 — Параметры АР по процентному содержанию лимфоцитов [20]

Возраст	Реакция стресса	Реакция тренировки	Реакция спокойной активации	Реакция повышенной активации	Реакция переактивации
3-5 лет	<29,5	29,5-37,5	38,0-45,0	45,5-57,0	>57
6-7 лет	<25	25,0-32,0	32,5-40,0	40,5-51,0	>51

Методика Гаркави Л. Х. и соавт. [20] состоит в подсчете элементов лейкоцитарной формулы крови.

1. Подсчет лейкоцитарной формулы проводиться не менее чем на 200- 300 клеток.

2. Подсчет формулы осуществляют классическим способом: 3 поля зрения по краю мазка, 3 поля зрения под прямым углом (направление в глубь мазка), 3 поля зрения под прямым углом по направлению к краю, до набора 50% подсчитываемых клеток. Вторая половина считается аналогично по другому краю мазка.

3. Забор крови проводился в одно и тоже время суток, утром, натощак, причем пациентка не должна испытывать чувство голода.

4. Забор крови должно проводиться до лечебной процедуры или приема лекарств

Характер адаптационных реакций оценивался по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле крови. Это отражено в нижеприведенной Таблице 4.

Таблица 4 — Возрастные показатели адаптационных реакций по процентному содержанию лимфоцитов [20]

возраст	стресс	тренировка	спокойная активация	повышенная активация	переактивация
3-5 лет	<29,5	29,5-37,5	38,0-45,0	45,5-57,0	>57
6-7 лет	<25	25,0-32,0	32,5-40,0	40,5-51,0	>51

Показатели общего анализа крови оценивались с позиции возрастной нормы, характерной для девочек дошкольного возраста (Таблица 5).

Таблица 5 — Гемограмма ребенка от 3 до 6 лет [120]

Возраст, лет	Эритроциты 10^{12}/л	Гемоглобин г/л	Лейкоциты, 10^{9}/л	Лейкоцитарная формула, %					
				Нейтрофилы	Лимфоциты	моноциты	Эозинофилы	Базофилы	СОЭ мм/ч
4	4,83	129,2	9,9	38	49,0	10,5	2,0	0,5	8
5	4,89	136,0	10,2	45,5	44,5	9,0	1,0	0,5	8
6	5,08	139,4	8,9	43,5	46,0	10,0	0,5	0,25	8

Показатели С-реактивного белка (СРБ) так же оценивались с позиции возрастной нормы, характерной для девочек дошкольного возраста (Таблица 6).

Таблица 6 — Уровень СРБ характерный для возраста от 3 до 6 лет [120]

Возраст, лет	Уровень СРБ, мг/л
3-4	4,83
4-5	4,89
5-6	5,08

Оценка иммунного статуса

Для оценки состояния иммунной системы использовалась оценка лейкоцитарной формулы крови, показатели СРБ, фенотипирование лимфоцитов (основные субпопуляции Т-, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток) - CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, 56).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли ИФНα, ИФНγ (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Ростов-на-Дону).

Методика проточной цитометрии

Для фенотипирования лимфоцитов использовали методику проточной цитометрии с использованием моноклональных антител для идентификации и количественного определения кроветворных клеток, которые имеют специфические антигены, называемые "кластерными обозначениями" (CDs).

Типичная панель маркеров, используемых для идентификации основного подмножества лимфоцитов, включала CD3, CD4, CD8, CD19/20 и CD16/56.

Считали, что абсолютный дефицит, а не относительный (процентный) дефицит, имеет гораздо большее клиническое значение.

Исследование локального иммунитета слизистой влагалища

Микроскопическая оценка лейкоцитарной реакции.

Исследование анатомо-функциональных особенностей репродуктивной системы

Пятый критерий здоровья – функционирование различных систем организма. В нашем случае – анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы девочки 1, 2 группы здоровья и как, альтернатива – ЧБД и пациентки с ИМП.

Особенности проведения гинекологического обследования девочки

Проводили специализированное гинекологическое обследование, включая осмотр наружных половых органов, девственной плевы, ректо-абдоминальный осмотр.

Гинекологическая оценка девочки проводилась с учетом конкретных жалоб, симптомов [225].

Пациентку просили сесть на смотровое кресло, в качестве альтернативы, девочка осматривалась сидя на коленях у матери.

Вагинальные культуры получали до вагиноскопии.

Оценка вульвы, строение которой приведено на Рисунке 9, проводилось в положении ребенка в позе "лягушки" или" бабочки " и, при необходимости, для жалоб, требующих визуализации влагалища, в положении "колено-грудь ", или навзничь с коленями, удерживаемыми ребенком на груди.

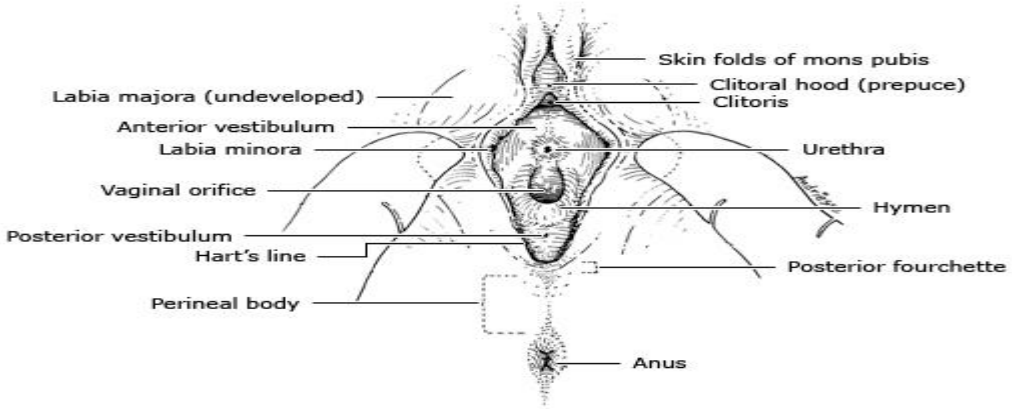


Рисунок 9 — Строение наружных половых органов девочки [199].

Осмотр вульвы проводился с помощью кольпоскопа. Кольпоскоп увеличивал исследуемую область и позволял фотографировать области, представляющие интерес. Мы также использовали увеличение с отоскопом (без зеркала) или камерой 35 мм с макро-объективом (Рисунок 10).

Рисунок 10 — Нормальная анатомия вульвы ребенка из контрольной группы

Оценка девственной плевы

Исследование анатомической структуры девственной плевы являлась важной частью обследования девочек.

Учитывали анатомические варианты, иногда ошибочно принимаемые за признаки сексуального насилия, включая midline sparing (linea vestibularis), lichen sclerosus, failure of midline fusion, urethral prolapse, labial adhesions, pemphigoid и другие дерматологические состояния вульвы [199].

Рассматривали и наличие врожденных аномалий девственной плевы, которые встречаются примерно у 3-4% женского населения [199]. Они включают заращение (гинатрезия), микроперфоративную (microperforate), решетчатую (cribriform) и перегородчатую (septate) девственную плеву (Рисунок 11).

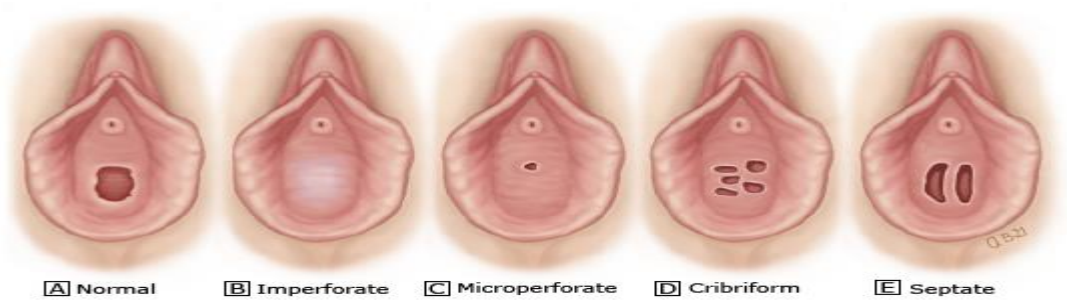


Рисунок 11 — Врожденные аномалии девственной плевы [199]

Исследование вагинальной микрофлоры у девочек

При получении культуры вагинального секрета специальный тампон, смоченный стерильным физиологическим раствором, аккуратно вводили через гименальное кольцо, не касаясь краев девственной плевы. Альтернативно, мягкую стерильную пипетку или уретральный катетер со шприцем аккуратно вводили через гименальное отверстие для того, чтобы аспирировать влагалищный секрет или получить влагалищный образец. Другой метод - использовали

физиологический раствор, который вводили во влагалище, а половые губы смыкали вручную. Затем ребенка просили покашлять, чтобы вытолкнуть физиологический раствор из влагалища на тампоны.

Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Материалом для бактериоскопического исследования служил влагалищный секрет, который забирался из заднего свода влагалища через гименальное кольцо при помощи одноразового урогенитального зонда.

Мазки окрашивали по Граму. Результаты бактериоскопии оценивали с указанием типа микробиоциноза влагалища (нормоценоз (лейкоциты до 5 в поле зрения), переходный тип (лейкоциты от 5 до 20 в поле зрения), вульвовагинит (лейкоцитов более 20 в поле зрения).

Комплексная количественная полимеразная цепная реакция

Комплексная количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием тест-системы «Фемофлор-17» (ООО «НПО ДНК-Технология») использована для оценки микробиоценоза влагалища. Секвенирование (амплификацию) проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени, с автоматическим анализом результатов. Методика забора вагинального секрета описана выше. Оценивали в абсолютных показателях общую бактериальную массу (ОБМ), количество *Lactobacillus spp.*, факультативно-анаэробных микроорганизмов, включая сем. *Enterobacteriacea, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*, 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas, Eubacterium spp., Sneathia spp.+Leptotrihia spp.+Fusobacterium spp., Megasphaera spp.+ Veilonella spp.+ Dialister spp., Lachnobacterium spp.+Clostridium spp., Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae*),

дрожжеподобные грибы (*Candida spp.*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureahlasma urealyticum*+ *Ureahlasma parvum*.

Абсолютные показатели - логарифмы количества бактериальной массы микроорганизма (МО) (LgX).

Относительные показатели рассчитывают по формуле [152]:

Lg10МО – Lg10ОБМ*

(* - разница логарифмов полученных показателей бактериальной массы МО и ОБМ).

Для изучения микробного пейзажа в зависимости от примененного метода лечения брали мазки на микроскопическое, микробиологическое исследование и ПЦР: перед началом лечения, после его окончания, через 1 месяц и через 12 месяцев. За ребенком проводилось катамнестическое наблюдение в течение 1 года после лечения.

Ультразвуковое исследование матки и яичников у девочки дошкольного возраста

Трансабдоминальное сканирование, включая установление размеров матки и яичников, объема, структуры яичников, размеров и расположения фолликулов, проводили на аппарате Philips Affiniti 50 с использованием датчика с частотой 7,5 Мгц.

В периоде детства отмечается незначительный рост матки, длина последней - 26- 28 мм в возрасте 1-3 года и 32- 33 мм – в 6-7 лет [173], матка цилиндрической формы с гипоэхогенным миометрием, эндометрий чаще не лоцируется [173]. Яичники у девочек расположены высоко у стенок малого таза, иногда в области нижних полюсов почек или в прямокишечно-маточном углублении [173]. В 1 - 4 года длина, толщина, ширина яичников определяется в пределах 0,8х0,6х0,5см, соответственно до 1,3х1,1х1,5см, соответственно, в 4 года длина яичника увеличивается в 1,3 раза, а в 5-6 лет - до 1,5-1,6 см [173]. Эхогенность яичников снижена, строма гипоэхогенная, структура однородная, в ряде случаев в яичниках

удается увидеть от 2 до 8 мелких фолликулов [173]. В 7 лет в яичниках впервые появляются жидкостные образования от 0,3 до 0,6 см в диаметре [173].

Методика определения гормонов описана выше

Методика коррекции воспалительных процессов вульвы и влагалища

Для лечения ВВ поводилось комплексное медикаментозное лечение, с учетом стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища (приложение к приказу МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 852 н).

Лечение ВВ делилось на стандартное (СТЛ), с применением антибактериальных и антисептических препаратов, и адъювантную терапию (АТ), включая использование геля, содержащего комплекс бактериофагов (КБФ) и лечение с применением комплексного иммуномодулирующего препарата, содержащего рекомбинантный интерферон, альфа 2b и высокоактивные антиоксиданты - аскорбиновую кислоту и альфа токоферола ацетат (ИФН+АО).

В зависимости от метода коррекции пациентки каждой группы были разделены на получающие стандартное лечение (СТЛ) и адъювантную терапию (АТ) с применением КБФ и ИФН+АО. Оценка эффективности лечения проводились по данным специализированного гинекологического обследования, оценки биоценоза влагалища по результатам микроскопии и количественной ПЦР вагинального секрета в режиме реального времени.

Стандартное лечение (СТЛ): на 1 этапе проводилось промывание вагины через одноразовый катетер 0,01% раствором Мирамистина в течение 5-7 дней или интравагинальное введение эмульсии, содержащей Неомицина сульфат 35 000 МЕ, Полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, Нистатин 100 000 МЕ в течение 6 дней. Кроме того, назначали производные нитрофурана (нифурател) в дозировке 10 – 30 мг/кг в сутки. При кандидозной инфекции перорально назначали флуконазол 5 мг/кг однократно. Длительность 1 этапа 7-10 дней, в зависимости от темпов купирования воспалительного процесса. 2 этап лечения заключался в репаративной коррекции и восстановлении вагинальной экосистемы. Использовали мазевые аппликации на

вульву в течение 7 дней 2-3 раза в день в течение 2-х недель (10% метилурациловая мазь).

В адъюватной терапии использовали лекарственный препарат для медицинского применения ВИФЕРОН свечи (суппозитории) (регистрационный номер: Р N000017/01), содержит интерферон альфа-2b. Лекарственная форма: суппозитории ректальные. Фармакотерапевтическая группа: цитокин. Состав: 1 суппозиторий ВИФЕРОН 150 000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 150 000 МЕ, вспомогательные вещества: аскорбиновую кислоту 0,0054 г, натрия аскорбат 0,0108 г, альфа-токоферола ацетат 0,055 г, динатрия эдетат дигидрат 0,0001 г, полисорбат-80 0,0001 г, масло какао 0,1958 г, жир кондитерский или заменитель какао-масла до 1 г. Применяется при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта в составе комплексной терапии. Суппозитории ректальные, содержащие интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (ИФН) 150 000 (500 000) МЕ назначали 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Доза ИФН подбиралась в зависимости от возраста и веса девочки.

Кроме того, в адъювантной терапии был применен гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» (свидетельство о государственной регистрации препарата № KZ.16.01.79.001.E.003055.10.13 от 30.10.2013 г., ТР ТС 009/2011) содержит комплекс из 40 видов бактериофагов из коллекции ООО НПЦ «Микромир», подавляющих рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, включая *Actinomyces spp., Bacteroides spp., Campylobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli spp., Gardnerella vaginalis, Haemophilus spp., Hafnia alvei Klebsiella spp., Neisseria gonorrhoeae, Proteus spp, Pseudomonas aeruginosa spp., Staphylococcus aureus spp., Streptococcus spp.*. Согласно инструкции, препарат применяется для профилактики и комплексного лечения бактериальных воспалительных заболеваний органов интимной сферы и их рецидивов у женщин, включая вагинит.

Гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин», в дальнейшем КБФ, назначали по следующей схеме: 3-5 мл (в зависимости от возраста и веса ребенка) на область вульвы 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель наносили после введения ректальных свечей Виферон.

Контроль состояния микрофлоры влагалища осуществляли сразу после лечения, через 1 месяц и 12 месяцев, частоту возникновения ВВ оценивали в течение 12 месяцев наблюдения.

Таким образом элементы адъювантной терапии (АТ) ВВ включали использование ИФН+АО и КБФ.

При сочетании вульвовагинита и инфекций мочевых путей назначали фитопрепарат на основе золототысячника, улучшающий урореологию мочевых путей.

В зависимости от проводимой терапии часто болеющие девочки 5 группы (n=42) были разделены на 5 СТЛ (n=20) – 20 девочек 5 группы, получавших стандартное лечение ВВ и 5 АТ (n=22) – 22 девочки 5 группы, получающие адъвантную терапию. В свою очередь пациентки с ИМП 6 группы (n=45) были аналогично стратифицированы на 6 СТЛ (n=20) – 20 девочек 6 группы, получавших стандартное лечение и 6 АТ (n=25) – 25 девочки 6 группы, получающие адъвантную терапию.

2.3 Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка исходных рядов признаков выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows» и включала учет числа случаев (Valid N), среднее (Mean), максимум (Maximum), минимум (Minimum), ошибку среднего (m), стандартного отклонения (стандартная ошибка (Std. Dev.(σ)), ДИ-95% – доверительный интервал для $M_{ср}$. Для наглядности ряд полученных результатов оформлено статистическими графиками Box-Whisker type. Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Проверка гипотез о равенстве

двух средних при нормальном распределении проведена с помощью t-критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критериев Фишера и χ^2. Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли отношение шансов (OR) и относительный риск (RR), которые приводили с 95% доверительным интервалом. Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ, с оценкой коэффициента корреляции (r) Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$. В основу постороения уравнения прогноза развития рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП легла линейная регрессионная модель с искомыми коэффициентами регрессии, выполненная на основе множественного регрессионного анализа. О достоверности модели свидетельствовал уровень значимости критерия Фишера – $p <0,05$ и степень описания моделью процесса (RI). При $0,85<RI <0,95$ – удовлетворительная аппроксимация и модель в целом адекватна описываемому явлению.

ГЛАВА 3

ЧАСТОТА ВУЛЬВОВАГИНИТА В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ, ПАЦИЕНТОК С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА

3.1 Распространенность вульвовагинита в группе часто болеющих детей и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей

В Таблице 7 приведена частота случаев ЧБД, пациенток с ИМП и ВВ среди девочек 3-6 лет согласно данным медицинского информационно-аналитического центра Республики Ингушетия (РИ).

Таблица 7 — Частота случаев ОРИ, ИМП, ВВ у девочек в возрасте 3-6 лет за 2013-2018 гг.

Нозология	2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диспансерная группа ЧБД	2904	15,2	2574	13,4	2685	14,0	2582	13,4	2076	10,7*	2016	10,4*
ИМП	2384	12,5	2384	12,4	2573	13,4	2516	13,1	1877	9,8*	1220	6,3*
ВВ	591	3,1	591	3,1	796	4,1*	610	3,2	427	2,2	439	2,3*
Общее количество девочек 3-6 лет	19123	100	19208	100	19207	100	19228	100	19234	100	19256	100

Примечание: *— $p^{к\ 2013\ г.} < 0{,}001$

Данные медицинского информационно-аналитического центра РИ, представленнные в Таблице 7, свидетельствовали о том, что за период 2013–2018 гг. частота ЧБД находилась на стабильно высоком уровне с 2013 по 2016 гг., а с 2017 года наблюдается достоверная тенденцией к снижению в 1,4 раза и 1,5 раз, соответственно (10,7 %; 10,4 % против 15,2 % в 2013 г.) ($p<0,05$).

Частота ИМП у девочек-дошкольниц РИ также была стабильно высокой в периоде 2013-2016 гг., при этом отмечалась тенденция к увеличению заболеваемости в 2015 г. до 13,4% против 12,5% в 2013 г. ($p<0,05$). Однако в 2017 - 2018 гг. наметилась четкая тенденция к снижению распространенности ИМП в когорте девочек 3-6 лет (9,8%; 6,8% против 13,4% в 2015 г.) ($p <0,05$). В 2018 г. относительное число ИМП у девочек-дошкольниц снизилось в 2,4 раза по сравнению с 2015 г. (с 13,4% до 6,3%, $p <0,001$).

Что касается ВВ, то частота его также увеличилась к 2015 г., с достоверным снижением в 2017, 2018 гг. (4,1% против 2,2%; 2,4%, соответственно, $p<0,05$).

Итак, к 2018 г наметилась тенденция к незначительному снижению роста диспансерной группы ЧБД, заболеваемости ИМП и ВВ.

Достоверное увеличение распространенности ВВ в 2015 г. коррелировало с ростом частоты ИМП ($r=0,76$; $p <0,05$) и ЧБД ($r=0,72$; $p<0,05$). Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г. также было взаимно связано со снижением частоты ЧБД ($r=0,78$; $p <0,05$) и пациенток ИМП ($r=0,82$; $p<0,05$).

Интересно, что воспалительные гинекологические заболевания у девочек могут быть предикторами развития воспалений женской половой сферы в репродуктивном периоде. Так, при изучении формы № 12 за 2017 г. в РИ отмечается заболеваемость девочек – 9,1%, у девушек-подростков – 5%, у женщин репродуктивного возраста – это самая распространенная нозология (119,7%), из них на долю сальпингоофорита приходится – 36,9%.

Проведенный за 2013-2018 гг. анализ 2006 амбулаторных историй болезней дошкольниц, из них с ЧБД – 806, ИМП – 564 и изолированным ВВ – 596, показал, высокую частоту наличия хронического ВВ (хВВ) у девочек с частыми

простудными заболеваниями и рекуррентными ИМП. При изолированном ВВ преобладали острые формы (85,4% против 14,6%, p <0,001) (Таблица 8).

Таблица 8 — Частота хронического ВВ у девочек с частыми простудными заболеваниями, ИМП и при изолированном ВВ

Показатель	ЧБД 806(100%)		Девочки с ИМП 564(100%)		Девочки с изолированным ВВ 596(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
хВВ	546	67,7*	356	63,1*	87	14,6
Острый ВВ	115	14,3*	186	33,0*	509	85,4
Заболевание не выявлено	145	18,0	22	5,9	-	-

Примечание: *— $p^{\text{к изол. ВВ}}$ <0,001

Данные Таблицы 8 свидетельствовали, что хронический ВВ у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и ИМП отмечается достоверно чаще, по сравнению с острой формой и отсутствием генитального воспаления (p<0,05).

Установлено, что у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и ИМП, по сравнению с изолированным ВВ, чаще отмечаются тяжелые формы (гнойный характер выделений, затяжное течение, более 10-14 дней, устойчивость к антибактериальному лечению, частые рецидивы от 3 до 8 раз в год) (p<0,05) (Рисунок 12).

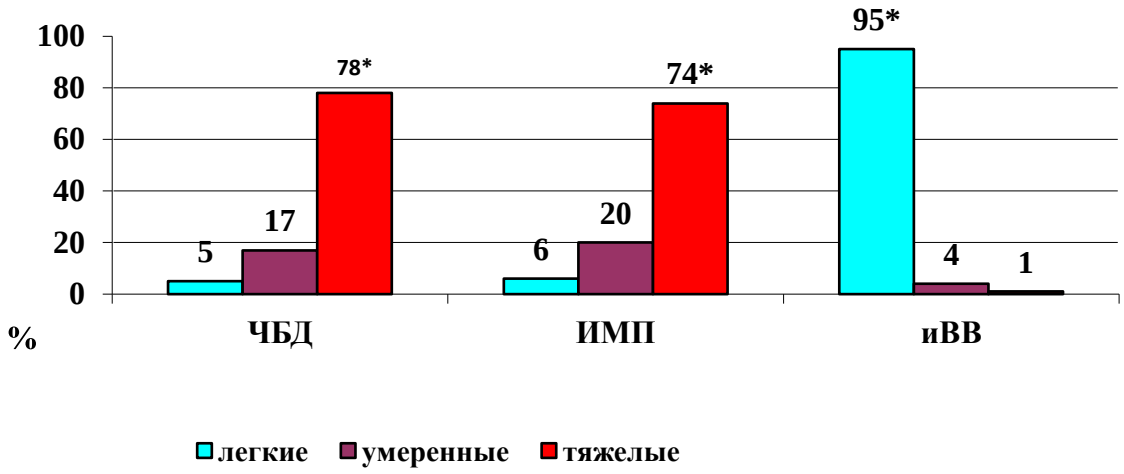


Рисунок 12 — Частота тяжелых, умеренных и легких форм ВВ в диспансерной группе ЧБД и у пациенток с ИМП дошкольного возраста, *p <0,05

Таким образом, среди девочек-дошкольниц в РИ выявлялась высокая частота ИМП, увеличение доли диспансерной группы часто болеющих детей среди девочек дошкольного возраста и распространенности ВВ. У девочек с частыми простудными заболеваниями и ИМП отмечалось преобладание хронических форм вульвовагинита. Это практически всегда тяжелое затяжное течение, сопровождаемое частыми рецидивами, резистентностью к антисептическому и антибактериальному лечению, а у ЧБД гнойным характером вагинальных выделений.

Все вышеперечисленное побудило нас к проведению исследований, связанных с изучением механизмов развития тяжелого вагинального дисбиоза, а именно - хронического рецидивирующего течения вульвовагинита в диспансерной группе часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста с учетом региональных особенностей РИ.

3.2 Клиническая характеристика девочек-дошкольниц с вульвовагинитом на фоне частых простудных заболеваний, инфекций мочевых путей, изолированным вульвовагинитом в ретроспективных группах, медико-социальные факторы риска

Возраст девочек в первой, второй и третьей группах был в пределах 3-6 лет 11 месяцев 29 дней, показатели среднего возраста (M±m) были аналогичными (4,4±0,13; 4,6±0,14; 4,1±0,18; 4,6±0,20 года, соответственно) (p>0,1). В Таблице 9 представлен возраст дошкольниц ретроспективных групп.

Таблица 9 — Возраст пациенток в ретроспективных группах

Возраст, лет	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа ВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3	25	29,8	18	27,7	11	28,2	11	27,5
4	18	21,4	13	20,0	8	20,6	9	22,5
5	21	25,0	16	24,6	10	25,6	10	25,0
6	20	23,8	18	27,7	10	25,6	10	25,0

Данные Таблицы 9 свидетельствуют о равномерном распределении частоты пациенток в зависимости от возраста и аналогичной возрастной характеристикой у пациенток ретроспективных групп наблюдения.

С учетом сведений, представленных в истории развития ребенка (ф.№112/у), у девочек с изолированным ВВ и ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП были проанализированы социальный, генеалогический, биологический анамнезы. Данные социального анамнеза пациенток ретроспективных групп представлены в Таблице 10.

Таблица 10 — Параметры социального анамнеза пациенток ретроспективных групп (абс. (%))

Параметры социального анамнеза	1 группа хВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа хВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Проживание								
Село	19	22,6	56	86,2*	7	17,9^	5	12,5
Город	65	77,4	9	3,8* ***	32	82,1^	35	87,5
Уровень образования родителей								
Высшее	16	19,1	4	6,2* ***	12	30,8** ^	10	25,0
Среднее специальное	32	38,1	22	33,8 ***	17	43,6	19	47,5
Среднее	36	42,8* **	39	60 ***	10	25,6^	11	27,5
Семейные особенности								
Многодетная	52	61,9 ***	59	90,8* ***	3	7,6 **^	5	12,5
Малодетная	32	38,1* **	6	9,2* ***	36	92,4 **^	35	87,5
Организованные группы								
Посещает ДОУ	34	40,5	12	18,5*	29	74,4** ^	25	62,5
Не организованная	50	59,5	43	81,5*	10	25,6 **^	15	37,5
Возраст родителей								
Мать старше 40 лет	16	19,1	4	6,2* ***	12	30,8** ^	10	25,0
Отец старше 50 лет	36	42,8* **	39	60 ***	10	25,6^	11	27,5
Жилищно-бытовые условия								
Отс. канализации	19	22,6	56	86,2*	7	17,9^	5	12,5

Примечание: значимость различий между группами установлена: * — $p^{1-2\ группы}$ <0,0001; ** — $p^{1-3\ группы}$ <0,0001; ^ — $p^{2-3\ группы}$ <0,0001; ***— $p^{-\ контроль}$ <0,05

Представленные в Таблице 10 данные свидетельствовали, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний, пациентки с изолированным ВВ и девочки 1 группы здоровья чаще проживали в селе при отсутствии канализационного водоснабжения (86,2% против 22,6%, 17,9% и 12,5%, соответственно, p<0,001). Более высокий уровень образования родителей отмечен в 3 группе, у девочек с изолированным ВВ и 4, контрольной группе, чаще это были служащие, при этом в 1 и во 2 группах родители пациенток были с низким уровнем образования, не работающие. Пациентки 1 и 2 групп, в сравнении с девочками 3 и 4 групп, значимо чаще были из многодетных семей (61,9%, 90,8% против 7,6%, 12,5%, p<0,001) и чаще относились к группе не организованных дошкольников (59,5%, 81,5% против 25,6%, 62,5%, p<0,001). В Таблице 11 приведена характерная оценка социального анамнеза в ретроспективных группах.

Таблица 11 — Оценка социального анамнеза в ретроспективных группах.

Оценка	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Благополучный	6	7,1 ** ***	4	6,2 ***	29	74,4	38	95,5
Неблагополучный	58	69,0	53	81,5 *	-	-	-	-
Группа риска по отягощенности социального анамнеза	20	23,9 ***	8	12,4 ***	10	25,6	2	5,0

Примечание: значимость различий между группами установлена: *— p^{1-2} <0,0001; **— p^{1-3} <0,0001; ^— p^{2-3} <0,0001; ***— $p^{к\ контролю}$ <0,05

Данные, представленные в Таблице 11, говорят о том, что только в 1 группе у ЧБД и 2 группе у пациенток с ВВ на фоне ИМП отмечался неблагоприятный социальный анамнез (более 3-4 факторов риска) (69,0%, 23,9%, соответственно). Хотелось бы отметить, что у девочек с изолированным ВВ, по сравнению с контролем, чаще встречался риск по отягощенности социального анамнеза ($p < 0,05$).

Таким образом, социальный статус был достоверно ниже у девочек, страдающих ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП. Однако при анализе представленных историй развития ребенка мы не находили таких важных сведений социального анамнеза, как психологический климат в семье, наличие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и особенности ухода за ним. Поэтому данные вопросы были включены в специально разработанную нами социальную анкету для пациенток проспективных групп наблюдения.

Особенности биологического анамнеза девочек ретроспективных групп наблюдения

Девочки из 1 и 2 групп, с сочетанными формами ВВ, в отличие от пациенток 3 группы с изолированным ВВ, в ряде случаев имели осложненное течение беременности. С учетом анализа сведений, полученных при изучении выписок из родильных домов, проведен анализ особенностей антенатального, интранатального и раннего неонатального периодов, способа родоразрешения в ретроспективных группах.

В Таблицах 12, 13 отражены особенности антенатального анамнеза с учетом определенных нарушений гестации у часто болеющих девочек 1 группы и пациенток с инфекциями мочевых путей 2 группы в сравнении с пациентками с изолированными формами вульвовагинита 3 группы.

Таблица 12 — Гестационные осложнения у часто болеющих девочек и пациенток с ИМП и изолированными формами ВВ

Осложнения гестации	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
I триместр гестации (до 12 недель)								
Угрожающий аборт (020.0)	4	4,8	9	13,5*	2	5,1	2	5
Рвота беременных (021.0)	14	16,7***	12	18,5***	2	5,1	2	5
II триместр гестации (с 12 до 28 недели)								
Гестационный пиелонефрит	-	-	14	21,5	-	-	-	-
Угрожающий аборт (020.0)	12	14,3***	2	3,1	-	-	-	-
Преждевременные роды (060)	6	7,2	4	6,2	-	-	-	-
III триместр гестации (с 28 недели)								
Плацентарные нарушения (043.9)	3	3,6	1	1,5	-	-	-	-
Преэклампсия (014.0)	3	3,6	-	-	-	-	-	-
Преждевременные роды (060)	10	11,9	7	10,0	-	-	-	-
Синдром задержки развития плода (036.5)	3	3,6	2	3,1	-	-	-	-
Маловодие (О41.0)	-	-	1	1,5	-	-	-	-
Факторов не выявлено	30	35,3***	11	16,9*	33	84,6	36	90

Примечание: * — $p^{к\ 3\ группе} < 0,05$; ** — $p^{к\ 4\ группе} < 0,05$; *** — $p^{1-2} < 0,05$

Данные представленые в Таблице 12 свидетельствуют о том, что у пациенток 1 и 2 групп с сочетанными формами ВВ, в отличие от пациенток 3 группы с изолированным ВВ и девочек 4 (контрольной) группы чаще отмечалось осложненное течение беременности (р <0,05). У 21,5% пациенток с ИМП в перинатальном анамнезе отмечался гестационный пиелонефрит.

С учетом анализа сведений, полученных при изучении выписок из родильных домов, были изучены особенности родов с учетом срока беременности (Таблица 13).

Таблица 13 — Особенности срока родов у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с ИМП и изолированным ВВ и девочек контрольной группы

Параметры	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные роды	16	19,2 ***	9	13,1	-	-	-	-
Своевременные роды	68	80,8 * **	56	86,9 * **	39	100	40	100

Примечание: *— $p^{к\ 3\ группе}$ <0,05; **— $p^{к\ 4\ группе}$ <0,05; *** — $p^{1\text{-}2\ группы}$ <0,05

Данные Таблицы 13 свидетельствовали, что указания на преждевременные роды в биологическом анамнезе имели только пациентки 1 и 2 групп с сочетанными формами ВВ.

В Таблице 14 приведены данные о способе родоразрешения у ЧБД 1 группы, пациенток с ИМП 2 группы и изолированным ВВ 3 группы и девочек 4, контрольной группы.

Таблица 14 — Особенности родоразрешения у девочек ретроспективных групп наблюдения

Параметры	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кесарево сечение	36	42,9***	20	31,8***	9	23,1	10	25
Роды через естественные родовые пути	48	57,1***	45	69,2***	30	76,9	30	75

Примечание: *— $p^{\text{к контролю}} < 0{,}05$; **— $p^{\text{к 3 группе}} < 0{,}05$

По данным Таблицы 14, у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками 3 группы с иВВ и девочками контрольной группы значимо чаще отмечалось родоразрешение путем кесарева сечения ($p < 0{,}05$).

В Таблице 15 приведены характерные особенности неонатального периода у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с ИМП и изолированным ВВ и девочек контрольной группы.

Таблица 15 — Особенности неонатального периода у девочек ретроспективных групп наблюдения

Параметры	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%))	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Низкий вес при рождении (<3 кг)	16	19,2***	11	16,9	2	5,1	3	7,5
Большой вес при рождении (<4 кг)	3	3,6	1	1,5	-	-		
Интранатальная асфиксия	12	14,2***	18	27,7	-	-		
Перинатальное поражение ЦНС	26	30,9	24	36,9	-	-		
Факторов не выявлено	27	32,1***	11	16,9******	37	94,9	37	92,5

Примечание: *— $p^{\text{к контролю}}$ <0,05; **— $p^{\text{к 3 группе}}$ <0,05; ***— $p^{1\text{-}2\ \text{группы}}$ <0,05

Данные, представленные в Таблице 15, свидетельствуют, что осложнения интранатального периода и неонатального периодов значимо чаще встречались у пациенток 1, 2 групп, по сравнению с пациентками с изолированными формами ВВ 3 группы и девочками 4, контрольной группы. У пациенток с ИМП 3 группы чаще, чем у девочек других групп, в анамнезе отмечались интранатальная асфиксия (27, 7%) и большее количество осложнений (р <0,05)

В Таблице 16 приведены анамнестические данные об особенностях грудного вскармливания в ретроспективных группах.

Таблица 16 — Особенности грудного вскармливания у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с изолированным ВВ и дошкольниц контрольной группы

параметры	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%))	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Практически отсутствовало	17	20,2***	10	15,4	-	-	-	-
До 3 месяцев	12	14,3	12	18,5	-	-	-	-
До 6 месяца	22	26,2***	24	36,9***	2	5,1	2	5
До 1 года	18	21,4***	9	13,8***	21	53,8	22	55
До 2 лет	15	17,9***	10	15,4***	16	41,0	16	40

Примечание: *— $p^{\text{к контролю}} < 0,05$; **— $p^{\text{к 3 группе}} < 0,05$; ***— $p^{\text{1-2 группы}} < 0,05$

По данным Таблицы 16 у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы было достоверно короткое время грудного вскармливания или оно практически отсутствовало, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы.

В Таблице 17 приведена характеристика биологического анамнеза девочек-дошкольниц ретроспективных групп наблюдения.

Таблица 17 — Критерии биологического анамнеза в ретроспективных группах

Критерии	1 группа ВВ+ЧБД 84 (100%)		2 группа ВВ+ИМП 65 (100%)		3 группа иВВ 39(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неотягощенный	16	19,1***	4	16,2***	29	74,3	40	100
Отягощенный (более 1 фактора риска)	68	80,9**	61	93,8*****	10	25,7	-	-

Примечание: *— $p^{\text{к контролю}}$ <0,05; **— $p^{\text{к 3 группе}}$ <0,05; ***— $p^{\text{1-2 группы}}$ <0,05

Данные, приведенные в Таблице 17, свидетельствовали о значимом преобладании данных об отягощенном биологическом анамнезе у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с пациентками с изолированным вульвовагинитом 3 группы и девочками контрольной группы.

Данные генеалогического анамнеза не выявили результативных изменений, при этом указаний на какие-либо стигмы эмбриогенеза у дошкольниц из ретроспективных групп не было.

Все девочки-дошкольницы из диспансерной группы ЧБД и пациентки с установленным врачом-педиатром участковым диагнозом ИМП направлялись на обследование к врачу акушеру-гинекологу. В Таблице 18 представлена характеристика ведущих клинических признаков у пациенток ретроспективных групп.

Таблица 18 — Характерные жалобы и клинические признаки у пациенток с сочетанными формами ВВ и изолированным ВВ

Жалобы	1 группа ВВ+ЧБД 84(100%)		2 группа ВВ +ИМП 65(100%)		3 группа иВВ 39(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Болезненное мочеиспускание	2	2,4	30	46,2*	-	-
Боли в поясничной области	-	-	4	6,2	-	-
Изменения в анализе мочи в виде лейкоцитурии	-	-	65	100	-	-
Повышение температуры	-	-	6	9,2	-	-
Выделения из половых путей	75	89,3	48	73,8***	39	100
Дискомфорт в области гениталий	24	28,6	26	40***	8	20,5
Слабость, утомляемость	22	26,2	18	27,7	-	-
Эмоциональная неустойчивость	15	17,9	12	18,4	-	-
Нарушение сна	8	9,5	7	10,8	-	-

Примечание: *— $p^{1-2}<0,05$; **— $p^{2-3}<0,05$

Представленные в Таблице 18 данные свидетельствуют о том, у пациенток с ИМП 2 группы чаще наблюдалось болезненное мочеиспускание (46,2% против 2,4% у ЧБД 1 группы, $p<0,05$), клиника сопровождалась лейкоцитурией (100%), повышением температуры (в 9,2% случаев) и болями в поясничной области (в 6,2% случаев). Также у пациенток 2 группы, в сравнении с пациентками 1 и 3 групп, реже отмечались обильные выделения из влагалища (78,8% против 89,3% и 100%,

соответственно, p<0,05). Психосоматическая симптоматика (слабость, утомляемость, нарушение сна) выявлялись только при сочетанных ВВ у девочек 1 и 2 групп.

В Таблице 19 представлены данные о дебюте, продолжительности заболевания, количестве рецидивов ВВ у пациенток ретроспективных групп наблюдения.

Таблица 19 — Особенности течения ВВ у пациенток ретроспективных групп, M±m, ДИ -95%

Показатель	1 группа ВВ+ЧБД n=84	2 группа ВВ +ИМП n=65	3 группа иВВ n=39
Длительность заболевания, месяцев	18,7±0,5 [17,7-19,7] ^	37,3±0,7 [35,9-38,7] *	11,9±0,5 [10,9-2,8]
Количество рецидивов	5,6±0,2 [5,2-5,8] ^*	4,9±0,2 [4,6-5,3] ^	2,7±0,5 [2,5-3,1]
Количество госпитализаций в год	1,6±0,07[1,4-1,8]	2,2±0,09 [2,0 -2,4] *	-
Количество амбулаторных приемов врача-педиатра участкового в год	7,6±0,23 [7,14-8,1] *^	5,8±0,16 [5,4-6,1] ^	1,4±0,11 [1,2-1,7]
Количество амбулаторных приемов врача-акушера-гинеколога в год	3,5±0,12 [3,3-3,8]	3,7±0,16 [3,4-4,0]	3,6±0,21 [3,2-4,1]
Количество курсов антисептиков	5,2±0,03 [4,5-6,5] ^	5,7±0,04 [4,5-6,5] ^	1,7±0,03 [1,5-2,1]
Количество курсов антибиотика	6,2±0,03 [4,5-6,5] ^	8,7±0,04 [4,5-6,5] ^	1,2±0,05 [1,0-1,9]

Примечание: *— $p^{1-2\ группы}$ <0,05; ^ — $p^{к\ 3\ группе}$ <0,0001

Учитывая данные Таблицы 19, длительность заболевания ВВ у пациенток с ИМП 2 группы была значимо выше, чем у ЧБД 1 группы и пациенток с иВВ 3

группы. При этом хотелось бы отметить, что длительность ВВ у ЧБД 1 группы также была достоверно выше, чем у пациенток с иВВ 3 группы. Данные, представленные в Таблице 19, свидетельствуют, что количество рецидивов ВВ у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы было значимо больше, чем у пациенток с изолированным ВВ 3 группы (p<0,0001). Обращало на себя внимание, что количество рецидивов вульвовагинита за 1 год у ЧБД 1 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 2 группы, было достоверно больше (p=0,002).

В Таблице 20 приведены статистические показатели количества госпитализаций за 1 год у пациенток 1 и 2 группы.

Таблица 20 — Статистические показатели количества госпитализаций за 1 год у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы

Количество госпитализаций в 1 и 2 группах								
	N	Среднее	Доверит.	Доверит.	Минимум	Максимум	Стд.откл.	Станд.
1 группа	84	1,6	1,44	1,76	1,00	3,00	0,73	0,08857
2 группа	65	2,2	2,00	2,39	1,00	3,00	0,79	0,098547

Количество госпитализаций у пациенток с ИМП 2 группы было достоверно выше, чем у ЧБД 1 группы (p=0,00003). Последние достоверно чаще посещали врача-педиатра участкового (Рисунок 13).

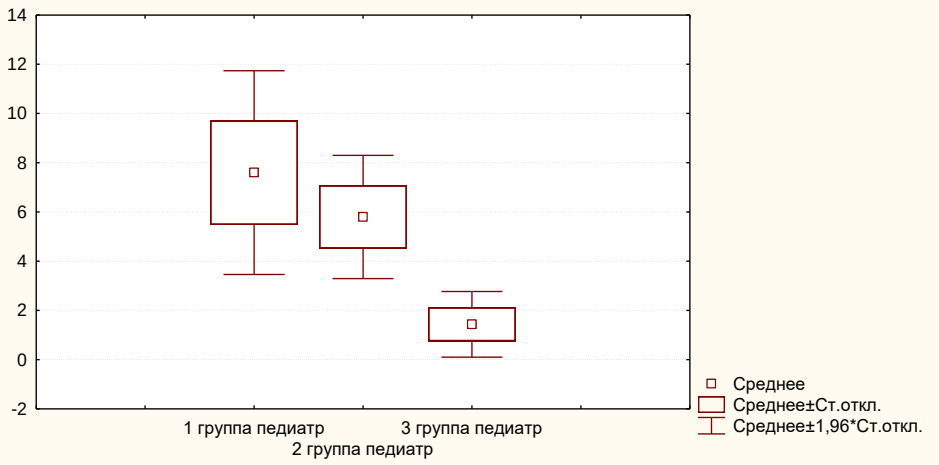


Рисунок 13 — Количество амбулаторных посещений врача-педиатра за 1 год в обследуемых группах

На Рисунке 14 представлены данные о посещении пациентками 1 и 2 групп кабинета акушера-гинеколога в детской поликлинике.

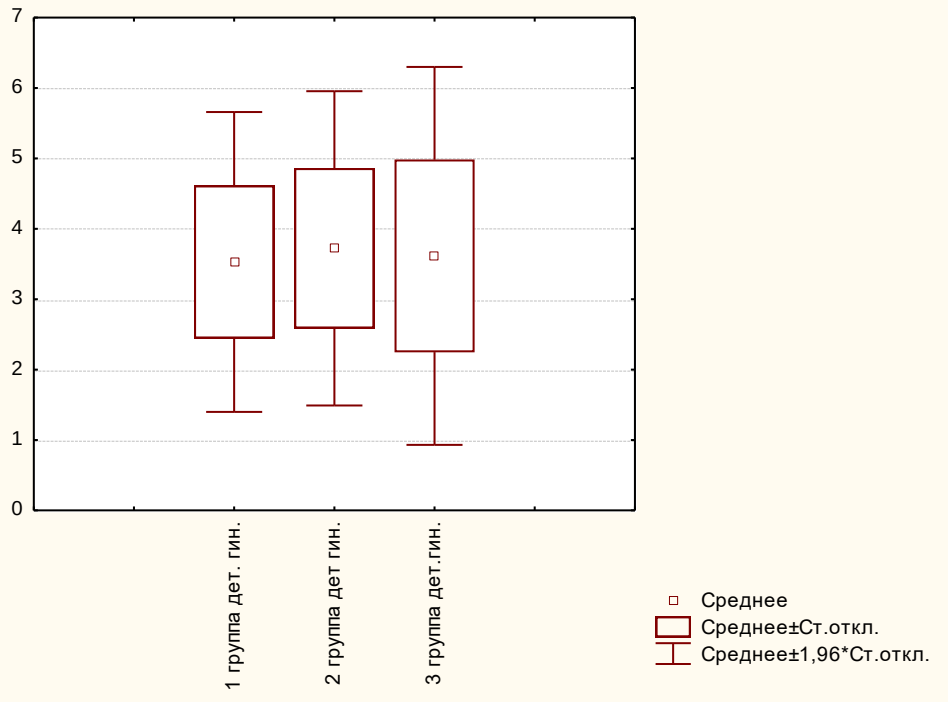


Рисунок 14 — Количество амбулаторных посещений врача-акушера-гинеколога за 1 год в обследуемых группах

Данные Рисунка 14 свидетельствуют о том, что достоверной разницы в посещении кабинета акушера-гинеколога у пациенток ретроспективных групп не было.

Особенности физического развития у девочек ретроспективных групп

В Таблице 21 приведены средние показатели роста у девочек в ретроспективных группах.

Таблица 21 — Средние показатели роста (см) девочек в ретроспективных группах

Возраст, лет	1 группа ВВ+ЧБД n=85	2 группа ВВ +ИМП n = 65	3 группа иВВ n = 39	4 группа контроль n=40
3	90,2±5,5* Δ	99,9±10,4*^	93,8±9,4	94,1±8,9
4	92,9±7,4* Δ	109,4±4,2* ^	102,3±9,4	101,4±8,4
5	96,1±8,9*	119,4±3,9* ^ Δ	109,4±8,8	107,6±9,0
6	104,1±8,0*	122,1±2,2* ^ Δ	112,9±7,5	114,2±9,5

Примечание: *— $p^{к\ 3\ группе}$ <0,05; ^— $p^{1\text{-}2\ группа}$ <0,05; Δ— $p^{к\ 4\ группе}$<0,05

Приведенные в Таблице 21 данные свидетельствуют о значимом ускорении роста у пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с девочками 1, 3 и контрольной групп. В 1 группе у ЧБД показатели роста были достоверно ниже, чем у девочек 2, 3 и 4, контрольной, групп. Параметры роста пациенток 3 группы, с изолированным ВВ соответствовали аналогичным значениям у девочек контрольной, 4 группы.

В Таблице 22 приведены средние показатели массы тела девочек ретроспективных групп. Масса тела у девочек 1 и 3 групп была в рамках референтных возрастных значений, при этом показатели ЧБД 1 группы имели тенденцию к снижению, в сравнении с девочками 2, 3 и контрольной групп. У пациенток с ИМП 2 группы показатели массы тела были значимо выше, чем в 1, 3, контрольной группах.

Таблица 22 — Особенности массы тела (кг) в обследуемых группах (M±m)

Возраст, лет	1 группа ВВ+ЧБД n=84	2 группа ВВ +ИМП n = 65	3 группа иВВ n = 39	4 группа контроль n=40
3	13,4±1,6*	19,4±1,1*^ Δ	16,4±2,2	16,9±2,4
4	14,4±1,2*	22,2±1,2*Δ	17,4±2,2	16,7±2,1
5	16,0±1,1	26,0±2,0*Δ	18,0±1,8	17,8±1,9
6	18,3±2,9*	27,1±1,4*^ Δ	23,3±3,3	24,5±2,9

Примечание: *— $p^{к\ 3\ группе}$ <0,05; ^ — p^{1-2} <0,05; Δ — $p^{к\ контролю}$ <0,05

Особенности терапии вульвовагинита в обследуемых группах

Согласно данным амбулаторной истории болезни ребенка, у пациенток ретроспективных групп наблюдения лечение ВВ проводилось путем интравагинального введения капсул, содержащих неомицин+полимиксин В+нистатин 1 раз в день в течение 6-12 дней с использованием 0,01% р-ра Мирамистина ежедневно, интравагинально №7-10.

Анализ факторов риска развития хронического вульвовагинита в ретроспективных группах

Оценка информационного веса установленных в ретроспективных группах медико-социальных региональных факторов риска хронизации ВВ у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы проведена на основе расчета отношения шансов (odds ratio (OR)) и относительного риска (relative risk (RR)). В Таблице 23 представлены полученные нами данные.

Таблица 23 — Относительный риск (relative risk (RR)) и отношение шансов (odds ratio (OR)) хронизации ВВ у ЧБД 1 группы (ДИ — доверительный интервал)

Параметр	1 группа ВВ+ЧБД n=84		3 группа иВВ n=39		1 группа ВВ+ЧБД n=84		
	абс.	%	абс.	%	P	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Среднее образование у родителей	36	42,8	10	25,6	0,001	15,94 (4,05-49,44)	6,25 (2,99-49,95)
Многодетная семья	52	61,9	3	7,6	0,0001	18,22 (10,05-82,88)	11,05 (4,66-54,55)
Не организованная	50	59,5	10	25,6	0,01	16,22 (7,11-50,40)	6,25 (2,77-50,65)
Осложненный перинатальный анамнез	54	65,7	6	16,4	0,0001	29,99 (15,12-85,23)	14,11 (7,01-89,99)

Данные представленные в Таблице 23 свидетельствуют, что в 1 группе у ЧБД, на первом ранговом месте стоит такой фактор как осложненный перинатальный период [65,7%, OR=29,99 (15,12-85,23), p=0,0001], на втором — ребенок из многодетной семьи [61,9%, OR=18,22 (10,05-82,88), p=0,0001] и на третьем — «неорганизованная девочка» [59,5%, OR=16,22 (7,11-50, 4), p=0,01].

В Таблице 24 представлен полученные статистические значения отношения шансов и относительного риска развития рецидивирования ВВ у пациенток с ИМП 2 группы.

Таблица 24 — Параметры отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) хронизации ВВ у пациенток с ИМП 2 группы (ДИ — доверительный интервал)

Параметр	2 группа ВВ+ИМП n=65		3 группа иВВ n=39		1группа ВВ+ИМП n=65		
	абс.	%	абс.	%	P	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Проживание в селе	56	86,2	7	17,9	0,001	21,11 (14,11-80,22)	10,10 (5,01-89,00)
Среднее образование у родителей	39	60	10	25,6	0,001	15,94 (4,05-49,44)	6,25 (2,99-49,95)
Многодетная семья	59	90,8	3	7,6	0,0001	28,12 (15,05-102,12)	16,05 (8,66-52,65)
Не организованная	43	81,5	10	25,6	0,01	15,99 (7,99-80,21)	6,25 (2,71-53,12)
Осложненный перинатальный анамнез	54	83,1	6	16,4	0,0001	19,55 (14,11-80,22)	10,10 (5,01-89,00)

Выявлено, что на первом ранговом месте у пациенток с ИМП 2 ретроспективной группы наблюдения стоит такой социальный показатель как - ребенок из многодетной семьи [90,8%, OR=28,12 (15,05-102,12), p=0,0001], на втором — проживание в сельской местности [86,2%, OR=21,11 (14,11-80,22), p=0,001] и на третьем — осложненный перинатальный период [83,1%, OR=19,55 (14,11-80,22), p=0,0001].

В ходе проведения ретроспективного этапа исследования было выявлено, что у девочек дошкольного возраста с сочетанными формами ВВ отмечались тяжелое рецидивирующее течение воспалительного процесса, частые курсы антибактериального лечения, характерные медико-социальные предикторы

хронизации и нарушения физического развития. Учитывая, что в ретроспективных группах были оценены традиционные факторы риска из амбулаторной истории болезни ребенка, мы не находили важных сведений, уточняющих такие особенности социального анамнеза как психологический климат в семье, наличие вредных привычек, асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка. Поэтому мы уточнили медико-социальные факторы, связанные с рецидивированным тесением ВВ у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП в ходе проспективного исследования. Хотелось бы отметить, что клинические особенности ВВ у девочек проспективных групп наблюдения соответствовали общепризнанным, при этом характерная для исследуемых когорт коморбидность не учитывалась. Также были дискутабнльны причины нарушений физического развития, вывленные у пациенток с сочетанными ВВ ретроспективных групп наблюдения. Поэтому нами был разработан проспективный этап исследования, направленный на изучение патогенетических особенностей ВВ в когортах ЧБД и пациенток с ИМП, и разработки принципов поликлинического диспансерного наблюдения, направленных на снижение рецидивовов.

3.3 Клиническая характеристика девочек-дошкольниц с вульвовагинитом на фоне частых простудных заболеваний, рекуррентных инфекций мочевых путей, изолированным вульвовагинитом в проспективных группах, медико-социальные факторы риска рецидивирующего течения

Средний возраст (M±m) девочек в пятой группе 4,4±0,17 года, в шестой группе — 4,37±0,16, седьмой группе — 4,31±0,18 года и восьмой группе — 4,37±0,19 года был аналогичным ($p>0,1$) и соответствовал возрасту девочек ретроспективных групп наблюдения.

В Таблице 25 представлен возраст дошкольниц проспективных групп.

Таблица 25 — Возрастная структура девочек в проспективных группах

Возраст, лет	5 группа хВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа хВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
3	11	26,2	11	24,5	8	25,0	7	23,3
4	14	31,0	15	33,3	11	34,4	10	33,3
5	9	19,0	10	22,2	8	25,0	8	26,7
6	8	23,8	9	20,0	5	15,6	5	16,7

p> 0,1

В проспективных группах нами были более детально изучены медико-социальные аспекты, учитывающие региональную специфику РИ. Характеристика медико-социальных факторов в проспективных группах представлена в Таблице 26.

Таблица 26 — Медико-социальные факторы, выявленные у дошкольниц проспективных групп наблюдения (абс. %)

Медико-социальные показатели	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
Проживание								
село	16	38,1	37	82,2*#	5	15,6** ^#	8	26,7
город	26	61,9	8	17,8*#	27	84,4^	22	73,3
Уровень образования родителей								

Высшее	4	9,5#	4	8,9#	10	31,2**^	12	40
Среднее специальное	10	23,8#	6	13,3*#	6	18,8#	14	46,7
Среднее	28	66,7#	35	77,8*#	16	50,0**^#	4	13,3
Семейные особенности								
Многодетная	28	66,7#	39	86,7#	14	43,8**^	14	46,7
Малодетная	14	33,3#	6	13,3#	18	56,2**^	16	53,3
Организованные группы								
Посещает ДОУ	12	28,6#	11	24,4#	28	87,5**^#	18	60
Не организованная	30	72,4#	34	75,6#	4	12,5**^#	12	40
Материальное состояние								
Денежные доходы ниже величины прожиточного минимума	30	72,4#	34	75,6#	4	12,5**^#	12	40
Нет полноценного и сбалансированного питания	28	66,7#	39	86,7#	14	43,8**^	14	46,7

Примечание: *— $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,0001; **— $p^{5\text{-}7\ группы}$ <0,0001; ^ — $p^{6\text{-}7\ группы}$ <0,0001; # — $p^{к\ 8(контроль)}$ <0,0001

Данные Таблицы 26 свидетельствуют, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний, изолированным ВВ и здоровыми девочками-дошкольницами чаще проживали в селе (82,2% против 38,1%; 15,6%, 26,7% соответственно, p <0,001).

Образование родителей девочек контрольной 8 группы было значимо выше, чем у родителей пациенток, страдающих ВВ 5, 6, 7 групп (40% против 9,5%; 8,9%; 31,2%, соответственно)(p <0,05).

Пациентки 5 и 6 групп с сочетанными ВВ, в сравнении с девочками, страдающими иВВ 7 группы и 8, контрольной, группы значимо чаще были из многодетных семей (66,7%, 86,7% против 43,8%, 46,7%, p<0,001) и чаще относились к группе дошкольниц, не посещающих ДОУ (72,4%, 75,6% против 12,5%, 40%, p<0,001).

Кроме, того, в семьях девочек с сочетанным ВВ, денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума (72,4%, 75,6% против 12,5%, 40%, p <0,001), и соответственно, присутствовало несбалансированое неполноценное питание (66,7%, 86,7% против 43,8%, 46,7%, p <0,001).

В Таблице 27 представлены данные о гигиенической культуре в семьях девочек проспективных групп наблюдения.

Таблица 27 — Особенности интимной гигиены в обследуемых группах

Медико-социальные показатели	5 группа хВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа хВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
Родители не знают правил интимной гигиены	12	28,6 #	14	31,1 #	12	37,5 **#	1	3,3
Не выполняют ежедневный туалет НПО	12	28,6	7	15,6 *	16	50 **^	-	-
Не используют специальные средства гигиены	36	85,7 #	35	77,8 #	28	87,5 #	16	53,3

Частое использование средств (более 3 раз в день)	3	7,1	6	13,3 *	-		-	
Использование антисептиков для интимной гигиены	7	16,7	8	17,8	-		-	
Ношение синтетического белья	4	9,5	5	11,1	12	37,5 #	4	13,2
Использование непроточной воды	14	33,3	18	40	11	34,4 ^	-	
Плохие бытовые условия проживания	17	40,5	19	42,2	12	37,5	-	
Самостоятельный, бесконтрольный туалет НПО	4	9,5	16	35,6	18	56,3 **^	3	9,9
Отсутствие ежедневной смены белья	4	9,5#	5	11,1 #	11	34,4 #	1	3,3
Отсутствие индивидуальных средств гигиены	16	38,1	22	48,9 *	27	84,4 **^	-	

Примечание: *— $p^{5\text{-}6\ \text{группы}}$ <0,0001; **— $p^{5\text{-}7\ \text{группы}}$ <0,0001; ^— $p^{6\text{-}7\ \text{группы}}$ <0,0001; # — $p^{к\ 8\ (\text{контроль})\ \text{группе}}$ <0,0001

Установлено, что уровень гигиенической культуры был значимо выше у девочек контрольной 8 группы, по сравнению с пациентками с ВВ 5, 6, 7 проспективных групп.

Самый низкий уровень гигиены отмечался в 7 группе у пациенток с изолированными формами ВВ.

Выявлено, что знания о правилах интимной гигиены девочки чаще отсутствовали у матерей пациенток с изолированными формами ВВ 7 группы, чем у матерей девочек с сочетанными формами ВВ, 5 и 6 групп (37,5%, 28,6%, 31,1%, соответственно), а также по сравнению с матерями девочек контрольной группы (37,5% против 3,3%, соответственно). Ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у каждой второй девочки 7 группы с изолированным ВВ, при этом ежедневная смена нижнего белья происходила только у 1/3 пациенток.

Установлено, что в 7 группе 84,4% девочек с изолированной формой ВВ не имели отдельной мочалки и полотенца, против 38,1% и 48,9% в 5 и 6 группах у девочек с сочетанными формами ВВ ($p < 0,05$), что также является провоцирующим фактором в отношении инфицирования половых путей. В отличии от пациенток 5, 6, 7 групп с наличием ВВ, девочки 8, контрольной группы чаще пользовались индивидуальными средствами гигиены (в 56,7% случаев против 14,3%, 22,2% и 12,5%, соответственно). Пользовались одной постелью с родителями или другими родственниками 10 (31,25%) только пациентки 7 группы, с изолированным ВВ. В других группах данного нарушения личной гигиены не отмечали.

Оценка особенностей социального анамнеза пациенток проспективных групп представлена в Таблице 28. Представленные данные свидетельствуют о значимом преобладании факторов риска в социальном анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп.

Таблица 28 — Оценка социального анамнеза в проспективных группах.

Оценка	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Благополучный	2	4,8***	2	4,4***	15	46,9	29	96,7
Неблагополучный	34	81,0	38	84,4*	6	18,8	-	-
Группа риска по отягощенности социального анамнеза	6	14,2***	5	11,1***	11	34,3	1	3,3

Примечание: * — $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,0001; ** — $p^{5\text{-}7\ группы}$ <0,0001; ^ — $p^{6\text{-}7\ группы}$ <0,0001; ***— $p^{контроль}$ <0,05

Таким образом, в проспективных группах также, как и в ретроспективных, социальный статус был доставерно ниже у девочек, страдающих ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП. У этих же пациенток социальный анамнез сопровождался повышением частоты плохих жилищно-бытовые условий, низкой материальной обеспеченностью семьи, нарушениями со стороны санитарно-гигиенических условий воспитания ребенка и особенностей гигиенического ухода за ним. С учетом анализа сведений, полученных при изучении выписок из родильных домов, проведен анализ особенностей антенатального, перинатального, интранатального и раннего неонатального периодов, дана оценка способу родоразрешения в проспективных группах. В Таблице 29 отражены особенности перинатального анамнеза у ЧБД 5 группы в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы.

Таблица 29 — Структура гестационных осложнений в анамнезе у ЧБД и пациенток с изолированным ВВ

Осложнения гестации	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		4 группа Контроль 40(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I триместр гестации (до 12 недель)								
Угрожающий аборт (020.0)	4	9,6***	4	8,8*	1	3,1	1	2,5
Рвота беременных (021.0)	3	7,1***	4	8,8*	-	-	1	2,5
II триместр гестации (с 12 до 28 недели)								
Гестационный пиелонефрит	-	_	10	22,0	-	-	-	-
Угрожающий аборт (020.0)	4	9,6	4	8,8	-	-	-	-
Преждевременные роды (060)	3	7,1	3	6,7	-	-	-	-
III триместр гестации (с 28 недели)								
Плацентарные нарушения (043.9)	3	7,1	3	6,7	-	-	-	-
Преэклампсия (014.0)	2	4,8	2	4,4	-	-	-	-
Преждевременные роды (060)	4	9,6	4	8,8	-	-	-	-
Синдром задержки развития плода (036.5)	4	9,6	2	4,4	-	-	-	-
Маловодие (О41.0)	-	-	1	2,2	-	-	-	-

Факторов не выявлено	15	35,7***	*8*	17,6***	31	96,9	35	95

Примечание: *— $p^{-7\ группа}$ <0,0001; **— $p^{контроль}$ <0,0001; ***— $p^{5-6\ группы}$ <0,05

Выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы наличие в анамнезе гестационных осложнений было значимо больше, чем у пациенток, страдающих изолированным ВВ, 7 группы и девочек контрольной, 8 группы (р <0,05). У пациенток с ИМП 6 группы осложнений гестации было значимо больше, чем у ЧБД (82,4% против 65, 3%, соответственно, р <0,05).

В Таблице 30 представлены данные о сроке родоразрешения из анамнеза пациенток проспективных групп.

Таблица 30 — Характеристика срока родов у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с ИМП и изолированным ВВ и девочек контрольной группы

Параметры	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные роды	8	19**	6	13,3	-	-	-	-
Своевременные роды	34	81*^	39	86,7	39	100	40	100

Примечание: *— $p^{7\ группа}$ <0,0001; ^— $p^{контроль}$ <0,0001; **— p^{5-6} <0,05

Данные Таблицы 30 свидетельствовали, что указания на преждевременные роды в биологическом анамнезе имели только пациентки с сочетанными формами ВВ 5 и 6 групп.

В Таблице 31 представлены данные о способе родоразрешения у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с ИМП и изолированным ВВ и девочек контрольной группы.

Таблица 31 — Способ родоразрешения у девочек с ВВ и частыми простудными заболеваниями, пациенток с ИМП и изолированным ВВ и девочек контрольной группы

Параметры	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кесарево сечение	18	42,8* ∧ **	10	22,2* ∧	2	6,2	1	3,3
Роды через естественные родовые пути	24	57,2* ∧ **	35	77,8* ∧	30	93,8	29	96,7

Примечание: *—$p^{к\ 7\ группе}$ <0,0001; ∧— $p^{к\ контролю}$ <0,0001; **— $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05

Установлено, у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с пациентками с иВВ 7 группы и девочками контрольной группы, значимо чаще отмечалось родоразрешение путем кесарева сечения (р <0,05). Аналогичные данные мы получили и в ретроспективных группах наблюдения.

Таблице 32 приведены характерные особенности неонатального периода у ЧБД, пациенток с ИМП, девочек с изолированным ВВ и контрольной группы.

Таблица 32 — Особенности неонатального периода у пациенток проспективных групп наблюдения и девочек контрольной группы

Параметры	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Низкий вес при рождении (<3 кг)	5	11,9* ∧ **	5	11,1* ∧ **	1	5,1	1	3,3
Большой вес при рождении (<4 кг)	4	9,5* ∧	5	11,1* ∧	1	5,1	-	-
Интранатальная асфиксия	10	23,8**	8	17,8	-	-	-	-
Перинатальное поражение ЦНС	12	28,6**	10	22,2	-	-	-	-
Факторов не выявлено	11	26,2* ∧	17	37,8* ∧ **	30	94,9	39	96,7

Примечание: * — $p^{к\ 7\ группе}$ <0,0001; ∧— $p^{к\ контролю}$ <0,0001; **— $p^{5\text{-}6\ группе}$ <0,05

Данные, представленные в Таблице 32, свидетельствуют, что различные нарушения интранатального и неонатального периодов значимо чаще встречалась у пациенток 5, 6 групп, по сравнению с девочками 7 и 8, контрольной, групп.

В Таблица 33 приведены среднее значение оценки по шкале Апгар, длины и массы тела при рождении в анамнезе пациенток проспективных групп наблюдения.

Таблица 33 — Основные показатели пациенток проспективных групп в раннем неонатальном периоде (M±m)

Показатель	5 группа ВВ+ЧБД n=42	6 группа ВВ+ИМП n=45	7 группа иВВ n=32	8 группа контроль n=30
Оценка по Апгар, баллы	7,2±0,1* ^	6,9±0,3* ^	8,9±0,4	8,7±0,2
Масса тела, граммы	2799,8±125,2* ^	2543,7±94,2* ^	3388,9±141,1	3106,3±56,9
Длина, см	52,9±5,05	51,5±7,02	54,7±7,1	53,4±9,8

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе} < 0,0001$; ^— $p^{к\ контролю} < 0,0001$; **— $p^{5\text{-}6\ группы} < 0,05$

Представленные данные свидетельствуют о том, что оценка по шкале Апгар у пациенток 5, 6 групп была значимо ниже, чем у пациенток с иВВ и в группе контроля. Кроме того, у ЧБД и пациенток с ИМП, средняя масса при рождении была значимо ниже, чем у девочек 7 и 8 групп.

Таким образом, осложнения гестации и патология неонатального периода значимо чаще встречалась у пациенток с сочетанными ВВ 5 и 6 групп, по сравнению с девочками с изолированным ВВ 7 группы и контрольной, 8 группы.

В Таблице 34 приведены данные об особенностях грудного вскармливания у дошкольниц перспективных групп наблюдения. Установлено, что у ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы, время грудного вскармливания было достоверно короче или практически отсутствовало. У пациенток с ИМП 6 группы также отмечалось значимо короткое грудное вскармвливание, чем у девочек с иВВ и контрольной группы.

Таблица 34 — Продолжительность грудного вскармливания в анамнезе девочек проспективных групп

параметры	5 группа ВВ+ЧБД n=42		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Практически отсутствовало	18	43,0	18	40	-	-	-	-
До 3 месяцев	12	28,5	15	33,3	-	-	-	-
До 6 месяца	12	28,5	12	26,7	7	21,8	9	30
До 1 года	-	-	-	-	10	31,3	11	36,7
До 2 лет	-	-	-	-	15	46,9 *	10	33,3

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05

В Таблице 35 приведена оценка биологического анамнеза девочек проспективных групп наблюдения.

Таблица 35 — Оценка биологического анамнеза в проспективных группах

Оценка	5 группа ВВ+ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ+ИМП 45 (100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Неотягощенный	6	14,3***	8	17,8***	27	84,4	30	100
Отягощенный (более 1 фактора риска)	36	85,7**	37	82,2**	5	15,6	-	-

Примечание: *— $p^{к\ контролю}$ <0,0001; ** — $p^{к\ 7\ группе}$ <0,0001

Данные, приведенные в Таблице 35, свидетельствовали о значимом преобладании данных об отягощенном биологическом анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп. Полученные данные не противоречили аналогичным результатам ретроспективного анализа.

Таким образом, ЧБД из 5 группы и пациентки с ИМП 6 группы с рецидивирующим характером течения ВВ, в отличие от пациенток 7 группы с изолированными формами ВВ, имели значимое количество случаев осложнений гестационного и раннего неонатального периодов (p <0,05).

Данные генеалогического анамнеза в 5, 6, 7 группах не выявили результативных изменений. Наличий каких-либо стигм эмбриогенеза у дошкольниц проспективных групп наблюдения выявлено не было.

Основные жалобы и клинические признаки ВВ в проспективных группах

У всех пациенток проспективных групп наблюдения ведущим симптомом вульвовагинита являлись выделения из половых путей. У ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы отмечалась коморбидная симптоматика, включая общую слабость, повышенную утомляемость, нарушение сна, повышение С-реактивного белка (СРБ), лимфопению.

Однако, у ЧБД 5 группы значимо чаще, чем у пациенток с ИМП отмечалось повышение СРБ (47,5% против 22,0%, p <0,05), лимфопения (26,2% против 4,4 %, p<0,05), эмоциональная неустойчивость (38,1% против 24,2 %, p<0,05) и нарушение сна (21,3 % против 13,3 %, p<0,05). Пациентки с ИМП 6 группы значимо реже, чем ЧБД 5 группы и пациентки с изолированным ВВ 7 группы, жаловались на выделения из половых путей (55,6% против 100% у ЧБД и пациенток с иВВ, p<0,05), у них чаще чем у ЧБД 5 группы наблюдалось болезненное мочеиспускание (62,2% против 7,1%, p<0,05), ВВ сопровождался лейкоцитурией (100%), кристаллурией (48,9%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 28,6% в 5 группе и 8,8% - 7 группе,

p<0,05). В Таблице 36 отражены основные клинические признаки, выявленные у пациенток проспективных групп.

Таблица 36 — Основные жалобы и клинические признаки у девочек с сочетанными формами ВВ в сравнении с пациентками с изолированным ВВ

Жалобы и клинические признаки	5 группа ВВ+ЧБД 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП 45(100%)		7 группа иВВ 32(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Болезненное мочеиспускание	3	7,1	28	62,2*	-	-
Боли в поясничной области	-	-	1	2,2	-	-
Изменения в анализе мочи в виде лейкоцитурии	-	-	45	100	-	-
Кристаллурия	-	-	22	48,9	-	-
Повышение СРБ	20	47,5*	10	22,0		
Лимфопения	11	26,2*	2	4,4	-	-
Выделения из половых путей	42	100*	25	55,6**	32	100
Дискомфорт в области гениталий	12	28,6	22	48,9***	4	8,8
Слабость, утомляем ость	11	26,2	10	22,0	-	-
Эмоциональная неустойчивость	16	38,1*	11	24,2	-	-
Нарушение сна	9	21,3*	6	13,3*	-	-

Примечание: *— $p^{5\text{-}6\ \text{группы}}$ <0,05; **— $p^{\text{к 7 группе}}$ <0,05

В Таблице 37 представлены данные о дебюте, продолжительности заболевания, количестве рецидивов ВВ.

Таблица 37 — Особенности течения ВВ в проспективных группах, M±m, ДИ -95%

Показатель	5 группа ВВ+ЧБД n=42	6 группа ВВ +ИМП n=45	7 группа иВВ n=32
Длительность заболевания, месяцев	18,7±0,3 [18,02-19,4] **	30,7±0,6 [29,4-31,9] *^	10,1±0,3 [9,5-10,7]
Количество рецидивов	5,4±0,2 [5,1-5,7] **	5,9±0,1 [5,6-6,2] ^	2,7±0,1 [2,4-3,0]
Количество госпитализаций в год	1,8±0,05[1,5-1,9]	2,4±0,09 [2,1 -2,8] *	-
Количество амбулаторных приемов педиатра в год	7,8±0,21 [7,09-8,0] * **	5,6±0,16 [5,3-6,2] ^	1,4±0,11 [1,1-1,8]
Количество амбулаторных приемов врача-акушера-гинеколога в год	3,7±0,11 [3,3-3,9]	3,9±0,12 ^ [3,3-4,1]	3,4±0,21 [3,1-4,0]
Количество курсов антисептиков	5,3±0,02 [4,2-6,3] ^**	5,4±0,02 [4,8-6,2] ^	1,9±0,01 [1,5-2,5]
Количество курсов антибиотика	6,4±0,01 [5,5-6,9] ^**	7,7±0,01 [4,5-8,5] * ^	1,3±0,01 [1,0-1,7]

Примечание: *— $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05; **— $p^{5\text{-}7\ группы}$ <0,0001; ^ — $p^{6\text{-}7\ группы}$ <0,0001

Учитывая данные, приведенные в Таблице 37, выявлено, что длительность заболевания ВВ у девочек с ИМП была значимо выше, чем у пациенток с ВВ на фоне простудных заболеваний и при иВВ.

Хотелось бы отметить, что длительность заболевания ЧБД также была достоверно выше, чем у девочек с изолированным течением вульвовагинита.

Представленные данные также свидетельствовали, что количество рецидивов ВВ у пациенток 5 и 6 групп было значимо больше, чем в 7 группе, у девочек с изолированным ВВ ($p<0,0001$). При этом у ЧБД 5 группы рецидивов было достоверно больше, чем в 6 группе, у пациенток с ИМП ($p<0,05$).

Количество госпитализаций у девочек с ВВ на фоне ИМП было достоверно выше, чем у ЧБД ($p=0,0001$). Однако достоверной разницы в посещении гинеколога у пациенток обследуемых групп не было.

Анализ значимости фоновых факторов риска рецидивирующего течения ВВ у пациенток 5 и 6 групп

Оценка установленных в результате проведенного анкетирования в проспективных группах медико-социальных региональных факторов риска хронизации ВВ у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы проведена на основе расчета отношения шансов (odds ratio (OR)) и относительного риска (relative risk (RR)).

Установлено, что у ЧБД 5 группы на первом ранговом месте стоит такой фактор как отягощенный биологический анамнез, включая интранатальную асфиксию и перинатальное поражение ЦНС [85,7%, OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001]; второе место принадлежит неблагополучному социальному анамнезу, включая низкое материальное состояние, «неорганизованная девочка» [81,0%, OR=18,2 (10,1- 62,8), p=0,001]; третье место — кесарево сечение [42,8%, OR=16,22 (7,1-20,4), p=0,01].

Полученные нами данные представлены в Таблице 38.

Таблица 38 — Относительный риск (relative risk (RR)) и отношение шансов (odds ratio (OR)) рецидивирующего течения ВВ у ЧБД 5 группы (ДИ — доверительный интервал)

Параметр	5 группа ВВ+ЧБД n =42		7 группа иВВ n=32		5 группа ВВ+ЧБД n =42		
	абс.	%	абс.	%	P	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагополучный социальный анамнез	34	81,0	6	18,8	0,001	18,2 (10,1-62,8)	11,05 (4,6-54,5)
Отягощенный биологический анамнез	36	85,7	5	15,6	0,0001	29,9 (8,1-36,2)	14,11 (9,6-32,9)
Кесарево сечение	18	42,8	2	6,2	0,01	16,22 (7,1-20,4)	10,6 (6,8-20,6)
Плохие бытовые условия проживания	17	40,5	12	37,5	0,0001	15,94 (4,1-29,4)	6,25 (2,9-39,9)

В Таблице 39 представлены полученные статистические значения отношения шансов и относительного риска развития рецидивирования ВВ у пациенток с ИМП 6 группы.

Таблица 39 — Параметры отношения шансов (odds ratio — OR) и относительного риска (relative risk — RR) хронизации ВВ у девочек с ИМП 6 группы (ДИ — доверительный интервал)

Параметр	6 группа ВВ+ИМП n =45		7 группа иВВ n=32		6 группа ВВ+ИМП n =45		
	абс.	%	абс.	%	P	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагополучный социальный анамнез	35	84,4	6	18,8	0,001	28,12 (15,05-62,12)	16,05 (8,6-30,6)
Отягощенный биологический анамнез	37	82,2	5	15,6	0,001	21,11 (14,1-60,2)	12,10 (7,0-30,0)
Кесарево сечение	10	22,2	2	6,2	0,001	15,94 (4,05-49,44)	10,10 (5,0-20,0)
Плохие бытовые условия проживания	19	42,2	12	37,5	0,01	17,9 (7,9-40,2)	8,25 (2,7-23,12)
Многодетная семья	39	86,7	14	43,8	0,001	19,55 (14,11-40,22)	10,2 (2,9-20,9)

Выявлено, что на первом ранговом месте у пациенток с ИМП 6 группы стоит неблагополучный социальный анамнез, включающий такие факторы как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизаванная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания [84,4%, OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], на втором — отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью

гестационный пиелонефрит [82,2%, OR= 21,11 (14,1- 60,2), p=0,001] и на третьем — ребенок из многодетной семьи [86,7%, OR=19,55 (14,11- 40,22), p=0,001].

Таким образом, у девочек с сочетанными формами ВВ были выявлены установлены характерные особенности клинического течения и негативные предикторы развития рецидивирующего течения. Подробная характеристика коморбидной симптоматики будет изложена ниже с учетом данных гинекологического осмотра.

Выводы

Было установлено, что среди девочек дошкольного возраста в РИ выявляется увеличение доли часто болеющих детей, высокая частота ИМП и распространенности ВВ. При этом в диспансерной группе ЧБД и пациенток с ИМП отмечается преобладание тяжелого рецидивирующего течения ВВ с резистентностью к антисептическому и антибактериальному лечению.

Ретроспективное изучение медико-социальных факторов развития ВВ показало, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и изолированным ВВ, чаще проживали в сельской местности (p<0,001). Более высокий уровень образования родителей отмечен у пациенток с изолированным ВВ, при этом у пациенток с сочетанными формами ВВ родители были с низким уровнем образования. Пациентки с сочетанными формими ВВ, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ чаще были из многодетных семей и относились к группе не организованных дошкольниц (p<0,001).

Выявлено, что осложнения гестационного и раннего неонатального периодов чаще встречалась у пациенток с сочетанными формами ВВ, по сравнению с пациентками, страдающими изолированным ВВ.

Ведущим симтомом у пациенток с вульвовагинитом ретроспективных групп наблюдения являлись выделения из половых путей. При этом, пациентки с ИМП 2 группы, по сравнению с ЧБД 1 группы и пациентками с иВВ 3 группы, чаще отмечали дискомфорт в области гениталий.

Длительность заболевания, частота рецидивов ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП была значимо выше, чем, чем у девочек с изолированным ВВ ($p<0,0001$).

У пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с ЧБД 1 группы и пациентками с иВВ 3 группы, отмечалось значимое ускорение роста и более высокие показатели массы тела ($p<0,05$).

При проведении проспективного исследования выявлено, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний, изолированным ВВ и здоровыми девочками-дошкольницами чаще проживали в сельской местности ($p<0,001$). Образование родителей девочек контрольной, 8 группы было выше, чем у родителей пациенток других проспективных групп. Пациентки с сочетанным ВВ 5 и 6 групп, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками 8, контрольной группы чаще были из многодетных семей и относились к группе дошкольниц, не посещающих дошкольные образовательные учреждения ($p<0,001$). Кроме того, в семьях ряда пациенток с сочетанным ВВ, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума, и соответственно, присутствовало несбалансированое неполноценное питание.

Выявлено, что уровень гигиенической культуры был значимо выше у девочек 8 контрольной группы, по сравнению с пациентками с ВВ проспективных групп наблюдения. Самый низкий уровень гигиены отмечался у пациенток с изолированными формами ВВ 7 группы, при этом у 37,5% их матерей отсутствовали знания о правилах интимной гигиены девочки. Полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии изолированных форм ВВ ведущими факторами остаются нарушения правил интимной гигиены.

У ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп выявлено преобладание факторов, свидетельствующих об отягощенном биологическом анамнезе с значимым количеством случаев осложнений гестационного и раннего неонатального периодов ($p<0,05$).

Установлены характерные коморбидные клинические признаки сочетанных форм ВВ. Так, лейкоцитурия, кристаллурия, болезненное мочеиспускание, дискомфорт в области гениталий наблюдалось у пациенток с ИМП 5 группы ($p<0,05$). Длительность заболевания, частота рецидивов ВВ у девочек с ИМП и ЧБД была значимо выше, чем у пациенток с иВВ.

Данные проспективного анкетирования дали более подробную картину факторов риска рецидивирования ВВ. Установлено, что у ЧБД 5 группы на первом ранговом месте стоит такой фактор как отягощенный биологический анамнез, включая интранатальную асфиксию и перинатальное поражение ЦНС [85,7%, OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001], второе место принадлежит неблагополучному социальному анамнезу, включая низкое материальное состояние, несбалансированое неполноценное питание в семье [81,0%, OR=18,2 (10,1-62,8), p=0,001], третье место — заняло родоразрешение путем кесарева сечения [42,8%, OR= 16,22 (7,1-20,4), p=0,021]. Выявлено, что на первом ранговом месте у пациенток с ИМП 6 группы стоит неблагополучный социальный анамнез, включающий такие факторы как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизаванная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания [84,4%, OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], на втором — отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [82,2%, OR=21,11 (14,1-60,2), p=0,001] и на третьем — ребенок из многодетной семьи [86,7%, OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001].

Таким образом, у девочек дошкольного возраста с сочетанными формами ВВ были выявлены негативные предикторы хронизации и установлены характерные особенности течения, рецидивирующего ВВ. Подробная характеристика коморбидной симптоматики будет изложена ниже с учетом данных гинекологического осмотра.

ГЛАВА 4

СИСТЕМНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ ВУЛЬВОВАГИНИТА В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

4.1 Исследование параметров физического развития при вульвовагините у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей

Физическое развитие дошкольниц с ВВ включало оценку возрастных параметров массы и длины тела, окружности грудной клетки с учетом возрастной динамики данных признаков.

В Таблице 40 отражены показатели роста обследуемых девочек проспективных групп в зависимости от возраста.

Таблица 40 — Средние показатели роста (в см) девочек проспективных групп (M±m)

Возраст, лет	5 группа ВВ+ЧБД n=42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
3	91,0±7,2* **	101,7±10,0* ** Δ	95,9±8,9	96,1±9,0
4	94,6±8,1* **	108,2±7,1* ** Δ	102,6±8,8	101,1±10,0
5	98,2±9,9* **	115,1±4,1* ** Δ	107,5±9,2	109,4±9,7
6	107,3±9,2* **	123,2±1,4* ** Δ	112,7±9,1	115,2±10,2

Примечание: *— $p^{\text{к 7 группе}} < 0{,}05$; **— $p^{\text{к контролю}} < 0{,}05$; Δ — $p^{\text{5-6 группы}} < 0{,}05$

Анализируя данные, приведенные в Таблице 40, было установлено, что у пациенток с ИМП 6 группы имелась тенденция к ускорению роста, по сравнению с ЧБД 5 группы, пациентками с иВВ 7 и девочками контрольной, 8 группы. У ЧБД 5 группы показатели роста были ниже, чем у девочек 6, 7 и 8 групп. Средние параметры роста пациенток с изолированным ВВ 7 группы и девочек контрольной группы соответствовали референсным значениям возрастной нормы.

В Таблице 41 приведены средние показатели массы тела девочек проспективных групп.

Таблица 41 — Особенности массы тела (кг) в обследуемых группах (M±m)

Возраст, лет	5 группа ВВ+ЧБД n=42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа ВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
3	14,4±1,8* **	19,9±1,1*^	16,4±2,2	16,5±2,0
4	14,9±1,7 **	20,1±1,2*^	17,4±2,2	18,0±3,1
5	15,9±1,2* **	25,9±2,7*^	18,0±1,8	19,1±2,3
6	18,5±1,5* **	28,2±1,8*^	23,3±3,3	24,1±1,2

Примечание: * — $p^{\text{к 7 группе}} < 0{,}05$; **— $p^{\text{к контролю}} < 0{,}05$; ^— $p^{\text{5-6 группы}} < 0{,}05$

Масса тела пациенток с изолированным ВВ 7 группы и девочек контрольной, 8 группы была в пределах референтных возрастных значений, при этом, по сравнению с ними, показатели веса ЧБД 5 группы имели тенденцию к снижению. У пациенток с ИМП 6 группы показатели массы тела были значимо выше, чем у дошкольниц других проспективных групп ($p < 0{,}05$).

В Таблице 42 отражены характерные особенности соматотипов у девочек проспективных групп наблюдения.

Таблица 42 — Структура соматотипов у девочек проспективных групп

Вариант сомато типа	5 группа ВВ+ЧБД n = 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП n = 45(100%)		7 группа иВВ n = 32(100%)		8 группа Контроль n = 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МиС	8	19,0	-	-	-	-	-	-
МеМиС	26	61,9*** ^	3	6,7*	4	12,5	3	10
МеС	6	14,3***	8	17,8* **	25	78,1	25	83,3
МеМаС	2	4,8	20	44,4*^	3	9,3	2	6,7
МаС	-	-	14	31,1	-	-	-	-

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе} < 0,05$; **— $p^{к\ 8\ группе} < 0,05$; ^— $p^{5\text{-}6\ группы} < 0,05$

Приведенные в Таблице 42 данные свидетельствуют о том, что у девочек с частыми простудными заболеваниями 5 группы, по сравнению с дошкольницами 6, 7 и 8 групп, значимо чаще отмечался МеМиС тип (p <0,05), а в 19% случаев - МиС. В отличие от этого, у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с дошкольницами 5, 7 и 8 групп, отмечалось достоверное увеличение случаев МеМаС типа (p <0,05), а каждая третья девочка имела МаС тип телосложения (Рисунок 15).

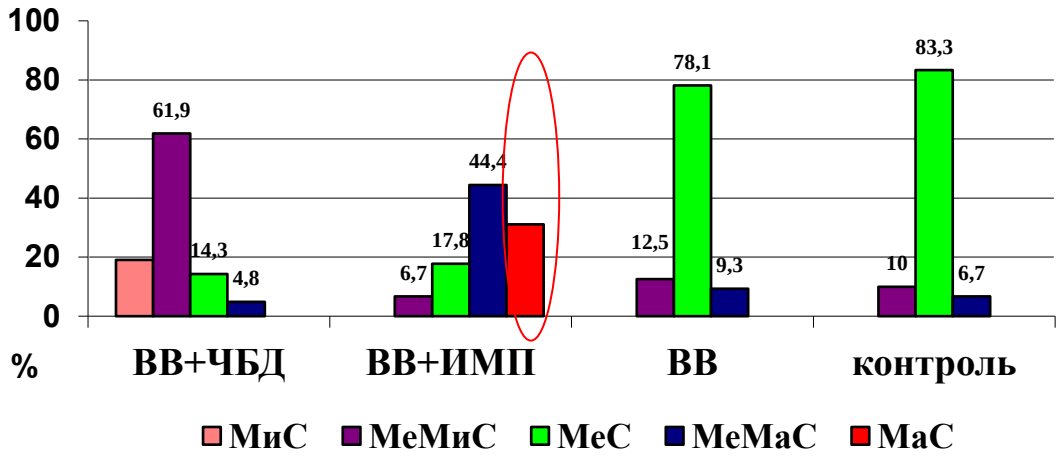


Рисунок 15 — Структура вариантов соматотипа у девочек проспективных групп

В Таблице 43 приведена оценка степени гармоничности физического развития у дошкольниц проспективных групп.

Таблица 43 — Особенности физического развития у дошкольниц проспективных групп

Вариант физического развития	5 группа ВВ+ЧБД 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП 45(100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа Контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гармоничное	14	33,3***	14	31,1***	28	87,5	28	93,3
Умеренно дисгармонич-ное	19	45,3***	22	48,9***	4	12,5**	2	6,7
Гетерохронное	9	21,4	9	20,0	-	-	-	-

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе} < 0,05$; **— $p^{к\ 8\ группе} < 0,05$

По данным Таблицы 43, у ЧБД 5 группы, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ 7 группы и девочками контрольной, 8 группы, чаще отмечалось умеренно дисгармоничное развитие ($p < 0,05$). У девочек с изолированным ВВ и практически здоровых контрольной группы имело место гармоничное физическое развитие.

Таким образом, у часто болеющих девочек с ВВ выявлена тенденция к замедлению роста и снижению массы тела, превалирует микромезосоматический соматотип, отмечается умеренно дисгармоничное и, реже, гетерохронное (дисгармоничное) физическое развитие. В отличии от этого у пациенток с ВВ на фоне ИМП имеется тенденция к ускорению роста и увеличению массы тела, превалирует макромезосоматический соматотип и аналогично с ЧБД 5 группы отмечается умеренно дисгармоничное и, реже, гетерохронное (дисгармоничное) физическое развитие. У большинства пациенток с изолированным ВВ 7 группы и дошкольниц контрольной, 8 группы отмечалось гармоничное физическое развитие. Полученные данные свидетельствуют, что у девочек с сочетанными формами ВВ, протекающими на фоне частых простудных заболеваний и ИМП, имеет место тенденция к нарушению темпов антропометрического развития.

4.2 Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы у девочек-дошкольниц проспективных групп

С целью уточнения коморбидных симптомов при рецидивирующем течении ВВ мы детально разобрали особенности клинических признаков, полученных в результате проведения специализированного гинекологического обследования девочек проспективных групп.

В Таблице 44 отражены особенности коморбидной симптоматики при сочетанных формах вульвовагинита у девочек-дошкольниц проспективных групп.

Таблица 44 — Клинические особенности вульвы и влагалища у пациенток с ВВ проспективных групп

Клинические признаки	5 группа ВВ+ЧБД 45(100%)		6 группа ВВ +ИМП 42(100%)		7 группа иВВ 32(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Выделения из влагалища						
Гнойный характер	38	84,4* Δ	2	4,7	2	6,2
Серозный характер	2	4,4	15	35,7* ^	2	6,2
Слизисто-гнойный характер	5	11,2*	25	55,6* ^	28	87,6
Итого	45	100	42	100	32	100
Гиперемия вульвы						
Диффузная гиперемия вульвы	26	57,8*	22	52,4*	30	93,8
Петехиальные высыпания вульвы	19	42,2*	20	47,6*	2	6,2
Итого	45	100	42	100	32	100
Отек вульвы	38	84,4*	36	85,7*	16	46,9
Тонкий гимен	12	24,6*	10	23,8*	3	9,4
Зияние гимена	15	33,3 ^	10	23,8	-	-
Синехии малых половых губ	6	13,3	12	28,4* ^	4	12,5

Примечание: значимость различий между группами установлена, *— $p^{\text{к 7 группе}}$ <0,05; ^— $p^{\text{5-6 группы}}$ <0,05

Мы обратили детальное внимание на характерные аспекты, связанные с коморбидностью симптоматики при сочетанных формах ВВ. Так, ведущими симптомами вульвовагинита практически у всех пациенток проспективных групп наблюдения были выделения из половых путей. При этом у ЧБД 5 группы они

носили гнойный характер в 84,4% случаев, что было значимо чаще, чем у пациенток с ИМП (4,7%) и иВВ (6,2%) (p<0,05).

У пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы и пациентками с иВВ 7 группы, чаще отмечались серозные влагалищные выделения (35,7%) и слизисто-гнойные (55,6%)). Сразу отметим, что пациентки 6 группы с последним вариантом выделений в основном и предъявляли жалобы на выделения из половых путей, при этом на серозный характер выделений внимание пациентки и их родители не обращали.

Что касается гиперемии в области вульвы, то диффузный характер чаще отмечался у пациенток с иВВ 7 группы, по сравнению с ЧБД 5 группы и пациентками с ИМП 6 группы (93,8% против 57,8%, 52,4%, соответственно, p<0,05).

При этом, петехиальные высыпания на слизистой вульвы значимо чаще выявлялись у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы (42,2%,47,6% против 6,2%, соответственно, p<0,05).

Отек вульвы и влагалища значимо чаще отмечался у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с пациентками 7 группы, страдающими изолированным ВВ (84,4%, 85,7%, соответсвенно против 46,9% у пациенток с иВВ, p<0,05).

Синехии малых половых губ (СМПГ) достоверно чаще встречались у пациенток с ИПМ 6 группы, по сравнению с ЧБД 5 и пациентками с иВВ 7 группы (28,4% против 13,3%, 12,5%, соответственно, p<0,05).

С учетом анатомической смежности урогенитальной области и наличия характерного для дошкольниц анатомического укорочения уретры, мы провели изучения морфологической структуры уретры у девочек проспективных групп наблюдения.

В Таблице 45 отражены выявленные клинические особенности уретры в условиях хронического воспалительного процесса вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц проспективных групп.

Таблица 45 — Клинические особенности уретры у девочек-дошкольниц проспективных групп

Клинические признаки	5 группа ВВ+ЧБД 45(100%)		6 группа ВВ +ИМП 42(100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%
Пролапс уретры	1	2,2	12	28,6 ^	-	-	-	-
Гиперемия уретры	2	4,4	16	38,1 ^	-	-	-	-
Отек уретры	2	4,4	6	14,3 ^	-	-	-	-
Выделения из уретры	-	-	6	14,3	-		-	-
Уретеро-вагинальный рефлюкс	2	4,4	19	45,2 ^ * **	2	6,3	2	6,7
Патологии уретры не было	38	84,4	-	-	30	93,7	28	93,3

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05; ^ — $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05; **—$p^{\text{-контроль}}$

Данные Таблицы 45 свидетельствуют о том, что у пациенток с ИМП 6 группы часто имели место анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры к области преддверия влагалища) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры. Гиперемия в области уретры встречалась у пациенток с ИМП 6 группы в 38,1% случаев. Это же касается и близкого расположения наружного отверстия уретры к входу во влагалище, что может быть связано с наличием уретеровагинального рефлюкса (УВР), выявленного у 45,2% пациенток с ИМП 6 группы

На Рисунке 16 представлена характерная картина пролапса уретры у пациентки с ИМП 6 группы.

Рисунок 16 — Пролапс уретры и полулунный гимен у пациентки с ИМП

В Таблице 46 приведены анатомические особенности гимена у пациенток с сочетанными ВВ, в сравнении с пациентками с изолированными формами ВВ и девочками контрольной группы.

Таблица 46 — Анатомические формы гимена у девочек-дошкольниц проспективных групп

Вариант гимена	5 группа ВВ+ЧБД 45(100%)		6 группа ВВ +ИМП 42(100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа контроль 30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс.	%
Hymen annularis	10	22,2***	9	21,4***	23	71,9	28	93,4
Hymen microperforate	1	2,2	-	-	-	-	1	3,3
Hymen cribriform	1	2,2	-	-	-	-	-	-
Hymen septate	1	2.2	1	2,3	-	-	1	3,3
Истончение краев гимена	12	24,6*	10	23,8*	2	6,3	-	-
Зияние гимена	15	33,3*^	10	23,8*	3	9,4	-	-
Бахромчатый гимен	5	11,1*	12	28,6*^	4	12,6	-	-

Примечание: *— $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05; ^ — p^{5-6} <0,05; **— $p^{к\ 8\ группе}$ <0,05

Анализируя приведенные в Таблице 46 данные анатомически нормальные формы гимена встречались у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы достоверно реже, чем у пациенток с изолированным ВВ 7 группы и девочек контрольной группы ($p<0,05$). Хотелось бы отметить, что в 33,3% случаев у ЧБД 5 группы отмечались такие признаки как зияние гимена, в 24,6% - истончение его краев. У пациенток с ИМП также отмечались аналогичные изменения, при этом в 28,6% случаев наблюдалась высокая частота ворсинчатого (бахромчатого) гимена.

На Рисунках 17— 21 приведены характерные варианты гимена у пациенток проспективных групп наблюдения.

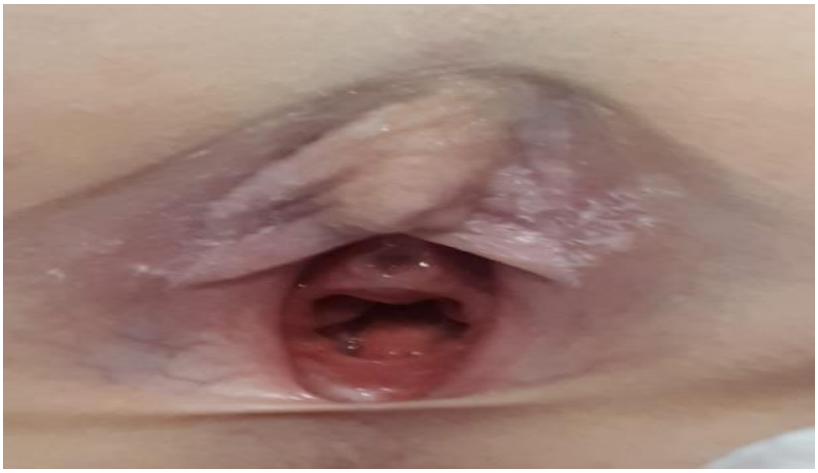


Рисунок 17 — Тонкий гимен у часто болеющей девочки 5 группы

Рисунок 18 — Истончение краев девственной плевы и бахромчатый гимен у пациентки с ИМП 6 группы

Рисунок 19 — Микроперфоративный гимен у девочки из контрольной группы

Рисунок 20 — Истончение краев гимена у часто болеющей девочки 5 группы

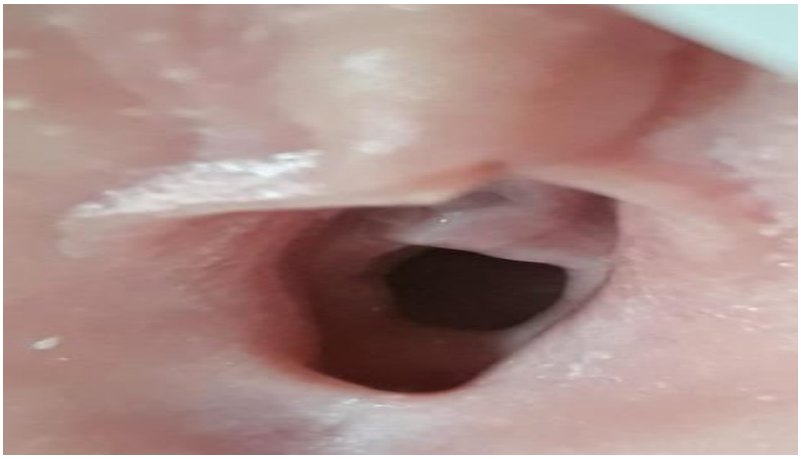


Рисунок 21 — Зияние половой щели у часто болеющей девочки 5 группы

При выполнении ректо-абдоминального исследования у пациенток проспективных групп каких-либо нарушений внутренних гениталий не установлено.

Особенности эхографической картины матки и яичников у девочек-дошкольниц проспективных групп

С целью изучения эхографических параметров матки и яичников при рецидивирующем течении ВВ, мы оценили результаты ультразвукового исследования (УЗИ) матки и яичников у дошкольниц проспективных групп. В Таблице 47 представлена ультразвуковая характеристика размеров матки у девочек проспективных групп.

Таблица 47 — Средние показатели ультразвуковых размеров матки у девочек проспективных групп (M±m)

Параметры	5 группа ВВ +ЧБД n = 42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
Основные размеры тела матки в см				
Длина	1,7±0,02 * ** ∧	2,4±0,02,	2,1±0,03	2,1±0,04
Ширина	1,4±0,02	1,6±0,03	1,6±0,04	1,6±0,02
Переднезаднее расстояние	0,8±0,01	0,9±0,05	0,9±0,03	0,9±0,04

Примечание: *— $p^{\text{к контрольной}}$ <0,05; ∧ — $p^{5\text{-}6}$ <0,05; **— $p^{\text{к 7 группе}}$ <0,05

По данным, приведенным в Таблице 47, размеры матки у пациенток с ИМП 6 группы, с изолированным ВВ 7группы и дошкольниц контрольной группы были в пределах возрастной нормы. При этом, у ЧБД 5 группы обращала на себя внимание тенденция к снижению длины матки. В Таблице 48 приведены эхографические размеры яичников у дошкольниц проспективных групп.

Таблица 48 — Эхографические размеры яичников у девочек-дошкольниц проспективных группах (M±m)

Показатель	5 группа ВВ +ЧБД n = 42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
Средние размеры правого яичника, см				
Длина, см	1,6± 0,04	1,6± 0,05	1,6 ± 0,01	1,6± 0,03
Ширина, см	0,88±0,03	0,99±0,05 ***^	0,74±0,05	0,73±0,02
Толщина, см	0,90± 0,05	0,99±0,05 ***^	0,71±0,09	0,71± 0,06
Объем, $см^3$	1,3±0,05	2,4± 0,09 *** ^	1,4± 0,05	1,3± 0,07
Средние размеры левого яичника, см				
Длина	1,54± 0,05	1,67± 0,03 ***^	1,55± 0,01	1,56± 0,02
Ширина	0,92±0,04	0,99±0,04 ***^	0.93±0,04	0,91±0,04
Толщина	0,91± 0,03	0,98± 0,05 *** ^	0,92± 0,05	0,91± 0,03
Объем, $см^3$	1,3±0,03	2,2±0,06 *** ^	1,5±0,07	1,4± 0,02

Примечание: *— $p^{к\ контролю}$ <0,05; ^ — $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05; **— $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05

Анализ данных приведенные в Таблице 48 свидетельствует о том, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, пациентками с иВВ и дошкольницами контрольной группы, имеется значимое увеличение размеров правого и левого яичников, объема яичников ($p<0,05$).

Обращал на себя внимание тот факт, что в 24 (57,1%) случаев наблюдения у пациенток с ИМП 6 группы в строме яичников имелись множественные (4,2±0,11) мелкокистозные образования, со средним диаметром 3,1±0,11мм, что характерно для ультразвуковой картины мультифолликулярных яичников (МФЯ).

Значимые отличия в ультразвуковых параметрах яичников дошкольниц контрольной группы, ЧБД 5 группы и пациенток с иВВ 7 группы обнаружены не были ($p>0,1$), при этом у всех девочек в строме яичника фолликулы не визуализировались в соответствии с ультразвуковой возрастной нормой по данным Х.У. Хашагульговой [163].

Особенности гормонального профиля у дошкольниц проспективных групп наблюдения

Особенности полового развития по Таннеру у практически всех девочек 5, 7, 8 групп соответствовали стадии В2, что соответствует возрастной норме периода детства. У пациенток с ИМП 6 группы в 15(33%) случаев выявлены признаки изолированного телархе (В2-3, 2,58±0,05 балла).

Для изучения особенностей функционирования репродуктивной системы при рецидивирующем течении ВВ был определен гормональный профиль у дошкольниц проспективных групп наблюдения.

В Таблице 49 показаны исходные средние уровни гонадотропных и стероидных гормонов у дошкольниц проспективных групп наблюдения.

Таблица 49 — Средние концентрации гонадотропных и стероидных гормонов у дошкольниц проспективных групп наблюдения (M±m)

Показатель	5 группа ВВ +ЧБД n = 45	6 группа ВВ +ИМП n = 42	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
Пептидные гормоны гипофиза				
ФСГ, МЕ/л	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,1±0,1
ЛГ, МЕ/л	1,1±0,1	1,1±0,1	1,3±0,1	1,0±0,1
ПРЛ, мМЕ/л	19,2±8,9 **	69,2±9,1* ** ∧	24,2±4,3	21,2±9,9
Стероидные гормоны яичников и надпочечников				
Е2, пмоль/л	17,1±9,4* **	37,1±9,4*** ∧	27,1±9,4	26,7±3,2
Е3, нг/мл	0,09±0,001* **	0,12±0,001 ∧	0,13±0,001	0,11±0,002
Кортизол, нмоль/л	98,7±13,0* **	455±23,0* ** ∧	175±23,0	180±13,2

Примечание: *— $p^{к\ контролю}$ <0,05; ∧— p^{5-6}<0,05; **—p^{7}<0,05

Выявлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с девочками других проспективных групп, отмечалось достоверное повышение возрастных уровней эстрадиола (E_2), при наличии референсных значений эстриола (E_3) ($p<0,05$). При этом у ЧБД 5 группы отмечалось значимое снижение концентраций E_2 и E_3 ($p<0,05$).

Практически у всех девочек проспективных групп наблюдения концентрации ФСГ, ЛГ соответствовали возрастной норме и были аналогичными. Обращало на себя внимание, что с учетом нормального возрастного уровня ЛГ, ФСГ, у пациенток с ИМП 6 группы имело место значимое увеличение концентрации ПРЛ.

Установлено, достоверное снижение уровня кортизола у ЧБД 5 группы и его повышение у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы и дошкольницами контрольной группы, у которых гормональные параметры кортизола соответствовали возрастной норме ($p<0,05$).

4.3 Особенности психоэмоционального статуса, адаптационных реакций, иммунной системы у девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения

В Таблице 50 приводятся показатели психоэмоционального статуса дошкольниц проспективных групп наблюдения.

Таблица 50 — Особенности бальной оценки уровня тревожности и индекса тревоги у дошкольниц проспективных групп наблюдения (M±m)

Показатель	5 группа ВВ +ЧБД n = 42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
Уровень тревожности, в баллах	46,7±2,0* **	44,5±2,1* **	16,2±2,1	14,1±4,0
Индекс тревоги	0,56±0,3***	0,52±0,01***	0,2±0,01	0,3±0,02

Примечание: * — $p^{к\ контрольной}$ <0,05; ** — $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05

Анализируя представленные в Таблице 50 данные, выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы уровень тревожности и индекс тревоги были значимо выше, чем у пациенток с иВВ 7 и дошкольниц контрольной группы. Характерные адаптационные реакции (АР) представлены в Таблице 51.

Таблица 51 — Структура АР у дошкольниц проспективных групп наблюдения (РПА – реакция повышенной активации, РСА-реакция спокойной активации)

Вариант АР	5 группа ВВ +ЧБД 42 (100%)		6 группа ВВ +ИМП 45(100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа Контроль n=30(100 %)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Стресс	12	28,6	16	35,6	-	-	-	-
РПА, низкий уровень	9	21,4 **	8	17,8 **	1	3,1	-	-
РПА, высокая реактивность	-	-	-	-	11	34,4	9	30
РСА, низкая реактивность	9	21,4 **	9	20 **	1	3,1	-	-
РСА, высокая реактивность	1	2,4 ***	-	-	7	21,9*	11	36,7
Реакция тренировки, низкая реактивность	3	7,2 **	6	13,3 ∧	1	3,1	-	-
Реакция тренировки, высокий уровень	-	-	-	-	11	34,4	10	33,3
Переактивация	8	19,0 ∧	6	13,3	-	-	-	-

Примечание: *— $p^{\text{к контрольной группе}}$ <0,05; ∧ — $p^{\text{5 -6 группы}}$ <0,05; **— $p^{\text{к 7 группе}}$ <0,05

Установлено, что у ЧБД 5 группы и пациентки с ИМП 6 имели место реакции стресса (28,6%; 35,6%, соответственно, p^{5-6}>0,1) и переактивации (19,0%, 13,3%, соответственно, p^{5-6}<0,05). Кроме того, в отличии от пациенток с иВВ 7 группы, у пациенток с сочетанными формами ВВ 5 и 6 группах значимо чаще выявляли

напряженные АР - РПА, РСА, тренировки, которые проходили на низких уровнях реактивности ($p<0,05$).

Хотелось бы отметить, что у пациенток с иВВ 7 группы и дошкольниц контрольной 8 группы выявлены АР на высоком уровне реактивности: РПА (34,4 %, 30%, соответственно, $p>0,1$); РСА (21,9% против 36, 7, соответственно, $p>0,05$) и тренировки (33,4% против 33,3%, соответственно, $p>0,1$).

Выявлено, что, в отличии от девочек дошкольного возраста с изолированным вульвовагинитом, у пациенток с сочетанными формами ВВ, имелись выраженные нарушения иммунного статуса. Полученные показатели базовой иммунограммы и содержание ИФН у девочек проспективных групп представлены в Таблице 52.

Данные, представленные в Таблице 52, свидетельствуют, что у часто болеющих дошкольниц 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ 7 группы и девочками контрольной, 8 группы имелось достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^{+}CD8^{+}$- лимфоцитов, $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$-лимфоцитов, $CD3^{-}CD19^{+}$-лимфоцитов ($p<0,05$).

Кроме того, было установлено, что у часто болеющих дошкольниц 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ 7 группы и девочками контрольной группы отмечалась тенденция к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$).

Полученные результаты показывают, что у девочек, страдающих сочетанными формами ВВ, имеется неправильный, асинхронный ответе системы ИФН, что требует дальнейшего уточнения.

Таблица 52 — Показатели иммунного статуса у девочек проспективных групп наблюдения (M±m; ДИ -95%)

Показатель базовой иммунограммы	5 группа ВВ +ЧБД n = 42	6 группа ВВ +ИМП n = 45	7 группа иВВ n = 32	8 группа Контроль n=30
$CD3^{+}CD8$ $x10^{9}$/л	0,78±0,001 [0,76; 0,88] * **	0,82±0,004 [0,79; 0,99] * ** ∧	1,27±0,01 [1,01; 1,44]	1,39±0,005 [1,02; 1,49]
$CD16^{+}CD56$ $x10^{9}$/л	0,27±0,001 [0,23; 0,33] * **	0,29±0,002 [0,26; 0,32] *	0,48±0,003 [0,41; 0,5]	0,51±0,004 [0,40; 0,6]
$CD3^{-}CD19^{+}$	0,50±0,005 [0,42; 0,69] ***	0,54±0,004 [0,5; 0,61] * ** ∧	0,98±0,001 [0,91; 1,14]	1,12±0,002 [0,94; 1,18]
ИФНα, пг/мл	3,22 ±0,04 [2,76; 6,99] * **	3,66±0,01 [2,11; 8,12] * **	9,168,99±0,06 [5,11; 14,99]	8,99±0,05 [5,56; 12,76]
ИФНγ, пг/мл	3,55±0,01 [0,1; 2,22] * **	2,55±0,03 [1.1; 8,22] ∧ * **	1,09±0,005 [0; 4,99]	0,89±0,005 [0; 2,12]

Примечание: *- $p^{к\ контролю}$ <0,05; ** p - $^{к\ 7\ группе}$ <0,05; ∧ - $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05; CD3(показатель количества Т-лимфоцитов), CD8 (показатель количества цитотоксических Т-лимфоцитов), С16 (показатель количества NK-клеток),

На основании представленных в данной главе результатов можно сделать следующие **выводы.**

Выявлено, что у часто болеющих девочек с ВВ отмечалась тенденция к замедлению роста и снижению массы тела, умеренно дисгармоничное физическое развитие, при этом у дошкольниц с ВВ на фоне ИМП имелась тенденция к ускорению роста и увеличению массы тела. При сочетанных ВВ установлены коморбидные симптомы. Так, пациентки с ВВ на фоне ИМП имеют анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры. У пациенток с частыми простудными заболеваниями отмечались такие признаки как зияние гимена, истончение его краев. Выявлено, что по сравнению с девочками других проспективных групп, у пациенток с ИПМ 6 группы по данным УЗИ матки и яичников отмечалось увеличение объема яичников и признаки их мультифолликулярной структуры, отмечалось достоверное повышение возрастных уровней ПРЛ, эстрадиола, эстриола и кортизола ($p<0,05$); у ЧБД 5 группы отмечалось снижение уровней эстрадиола, эстриола и кортизола ($p<0,05$). Определено, что у пациенток с сочетанными формами ВВ 5 и 6 групп, в сравнении с пациентками с изолированными формами ВВ и девочками контрольной группы, уровень и индекс тревоги были достоверно выше, чаще выявлялись реакция стресса, напряженные РПА, РСА, на низких уровнях реактивности ($p<0,05$).

У часто болеющих дошкольниц 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками 7 группы с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов, $CD3^-CD16^+CD56^+$-лимфоцитов, $CD3^-CD19^+$-лимфоцитов($p<0,05$) и определена тенденция к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$). Эти данные свидетельствует о неправильном, асинхронном ответе системы ИФН у девочек, страдающих сочетанными формами ВВ, что, возможно, приводит к развитию рецидивирующего течения.

ГЛАВА 5

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕВОЧЕК И ДОШКОЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

У всех девочек проспективных групп наблюдения проведено бактериоскопическое исследование мазков, взятых из заднебокового свода влагалища, с окраской по Граму. При бактериоскопии не выявлено ни одного случая обнаружения трихомонад, гонококков. Лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения) была выявлена практически у всех пациенток, страдающих вульвовагинитом 5, 6, 7 проспективных групп, во всех случаях лейкоциты имели нейтрофильный характер.

При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры было выявлено, что при ВВ у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 значимо чаще, чем у пациенток с иВВ 7 группы, отмечались микстинфекции (95,2%; 93,3%, соответственно против 62,5%, $p<0,05$) и рост колоний условно-патогенной микрофлоры, включая коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), грамотрицательную *Esherichia coli*, *Candida albicans*, *Leptotrichia spp.*.

У пациенток с иВВ 7 группы и девочек контрольной группы выявлено увеличение частоты выявления грамположительных коагулазонегативных стафилококков. Отмечено, что у девочек контрольной группы, по сравнению пациентками с ВВ 5, 6, 7 групп, частота встречаемости коагулазонегативного *Staphylococcus epidermidis* была достоверно выше ($p <0,05$). При этом частота обнаружения *Staphylococcus saprophyticus* была достоверно выше у пациенток 7 группы с иВВ, по сравнению с пациентками 5, 6 групп и девочками контрольной

группы. В Таблице 53 приведены результаты бактериологического исследования вагинального секрета у девочек-дошкольниц проспективных групп.

Таблица 53 — Микробный спектр вагинального секрета девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения

Виды микроорганизмов	5 группа ВВ +ЧБД 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП n = 45(100%)		7 группа иВВ n = 32(100%)		8 группа Контроль n=30(100%)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Коагулазонегативные грамположительные стафилококки								
Staphylococcus epidermidis	2	4,8* **	2	4,4* **	16	50*	21	70
Staphylococcus saprophyticus	4	9,6* **	10	22,2 ∧ * **	12	37,5*	3	10
Коагулазопозитивные грамположительные стафилококки								
Staphylococcus aureus	16	38,1 ∧	9	20	-	-	-	-
Стрептококки, грамположительные								
Streptococcus viridans	9	21,4* ∧	5	11,1	4	12,5	-	-
Streptococcus pyogenes	11	26,2 ∧	5	11,1	-	-	-	-
Энтерококки								
Enterococcus faecalis	2	4,8** ∧	4	8,8**	4	12,5	1	3,3
Enterococcus faecium	2	4,8** ∧	4	8,8**	4	12,5	2	6,7

Сем. Энтеробактерий (грамотрицательные палочковидные бактерии)								
Esherichia coli	8	19,2**	25	55,6*** ∧	4	12,5*	3	10
Proteus mirabilis	2	4,8**	5	11,1 ∧ **	8	25,0	-	-
Proteus morganii	-	-	2	4,4	-	-	-	-
Грамположительные палочкообразные								
Corinebacterium xerosis	-	-	4	8,8	1	3,1	-	-
Грибы и т.д.								
Candida albicans	11	26,2	16	26,4	-	-	-	-
Leptotrichia spp.	9	21,4	11	24,4	-	-		
Микст-инфекции	40	95,2 **	42	93,3 **	22	62,5	-	-
Моноинфекции	2	4,8* **	3	6,78***	12	37,5*	30	100

Примечание: *- $p^{к\ 8}$ группе <0,05; **- $p^{к\ 7\ группе}$ <0,05; ∧ - $p^{5\text{-}6\ группы}$ <0,05

Установлено, что у ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 6 группы, значимо чаще высевали коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* (38,1%, 20%, p<0,05), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А) (26,2% против 11,1%, p<0,05), *Streptococcus viridans* (21,4% соответственно против 11,1%, p<0,05).

Частота выявления *Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis* у пациенток с изолированной формой ВВ 7 группы была значимо выше, чем у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы (p<0,05).

У пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы, чаще выявляли *Esherichia coli* (55,6% против 10%, p <0,05). *Candida albicans* и *Leptotrichia spp.* встречались у ЧБД и пациенток с ИМП с аналогичными частотами и отсутствовали у пациенток с иВВ и девочек контрольной группы. Следует отметить, что при микроскопии мазков у этих пациенток дрожжи или мицелий не визуализировались.

У пациенток с сочетанными формами ВВ 5, 6 групп преобладали микстинфекции (анаэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые), условно-патогенная микрофлора (УПМ) характеризовалась обильным ростом (> 10^4 КОЕ/мл), отмечались такие факторы патогенности как коагулазопозитивность стафилококков, грамотрицательные бактерии с липополисахаридами в мембране. В контрольной группе отмечались моноинфекции, чаще коагулазонегативные стафилококки.

При бактериологическом исследовании мочи в 5, 6 группах выявлялась флора практически алогичная микробному спектру влагалищного секрета в данных группах.

Так у ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 6 группы, значимо чаще высевали *Staphylococcus aureus*, Streptococcus *viridans* (p<0,05).

У пациенток с изолированной формой ВВ 7 группы частота выявления *Staphylococcus epidermidis, Proteus mirabilis* была значимо выше, чем у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы (p<0,05).

У пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы, чаще выявляли *Esherichia coli* (55,6% против 10%, p<0,05). *Candida albicans* и *Leptotrichia spp.* встречались у ЧБД и пациенток с ИМП с аналогичными частотами и отсутствовали у пациенток с иВВ и девочек контрольной группы.

В Таблице 54 представлены результаты бактериологического исследования мочи у девочек проспективных групп.

Таблица 54 — Микробный спектр мочи девочек-дошкольниц проспективных групп

Виды микроорга - низмов	5 группа ВВ +ЧБД 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП 45(100%)		7 группа иВВ 32(100%)		8 группа Контроль 30(100%)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Staphylococcus epidermidis	2	4,7***	3	7,5***	6	18,8**	24	80
Staphylococcus aureus	12	28,6*	-	-	3	9,4	-	-
Staphylococcus saprophyticus	-	-	9	20***	3	9,4	3	10
Streptococcus viridans	12	28,6*∧	6	15	3	9.4	-	-
Streptococcus pyogenes	2	4,7	-	-	-	-	-	-
Esherichia coli	8	19,0	18	40 *∧	6	18,8	-	-
Proteus mirabilis	4	9,4*	6	13,3∧	5	15,6	-	-
Proteus morganii	-	-	9	20	7	21,9	-	-
Candida albicans	4	9,4	9	20 ∧	-	-	-	-

Примечание: * - $p^{к\ 7\ группе} < 0,05$; ** - $p^{к\ контролю} < 0,05$; ∧ - $p^{5\text{-}6\ группы} < 0,05$

В Таблице 55 представлена характеристика микробиоценоза влагалища, полученного с помощью детекции ПЦР у дошкольниц проспективных групп наблюдения.

Таблица 55 — Особенности микробиоценоза влагалища дошкольниц проспективных групп наблюдения (ПЦР в режиме реального времени)

Микроорганизм	5 группа n=42	6 группа n=45	7 группа n=32	8 группа n=30
Аэробы				
%	86,7	85,7	90,6	71,6
Абсолютное содержание, M±m,	6,22±0,09*** ∧	5,98±0,07*	5,12±0,09	4,10±0,11
Относительное содержание, M±m	9,24±1,11**	9,92±1,08***	8,66±1,07	7,32±2,17
Облигатные анаэробы				
%	56,2* **	65,4**	68,1**	97,30
Абсолютное содержание, M±m	2,01±0,03* **	1,45±0,05*** ∧	3,07±0,04**	5,87±0,13
Относительное содержание, M±m	42,33±1,07***	45,11±1,09**	52,09±1,99**	92,24±2,19
Факультативные анаэробы				
%	55,3***	59,7** *	67,2	67,60
Абсолютное содержание, M±m	2,08±0,09***	2,09±0,17***	2,55±0,15**	4,11±0,11
Относительное содержание, M±m	3,99±2,04** ∧	2,01±1,99**	2,00±1,07**	6,31±2,01

Примечание: * - $p^{\text{к 7 группе}}$ <0,05; ** - $p^{\text{к 8 группе}}$ <0,05; ∧ - $p^{\text{5-6 группы}}$ <0,05

При детекции с помощью ПЦР выявлено, что при ВВ у пациенток 5, 6 и 7 групп в микробиоценозе влагалища преобладали аэробы. Абсолютное содержание аэробов было достоверно выше у ЧБД 5 группы (p<0,05). Относительное

количество аэробов было достоверно выше у пациенток с ИМП 6 группы (p<0,05). Установлено, что облигатных анаэробов у пациенток с ВВ 5, 6, 7 групп было достоверно меньше, чем у здоровых девочек контрольной группы. У пациенток 5 и 6 групп абсолютное и относительное содержание облигатных и факультативных анаэробов было ниже, чем у пациенток 7 группы с изолированным ВВ.

В Таблице 56 представлены показатели микробиоценоза влагалища у девочек проспективных групп, полученные с применением ПЦР в режиме «реального времени» (PCR real-time).

Таблица 56— Состояние микробиома влагалища в обследуемых группах (PCR real-time) (M±m, геном-эквивалент на образец (ГЭ/обр.))

Микроорганизм	5 группа n=42	6 группа n=45	7 группа n=32	8 группа n=30
Общая бактериальная масса, Lg_{10}, ГЭ/обр.	5,9±0,07**	5,7±0,09**	6,4±0,03**	1,6±0,01
Lactobacillus spp., Lg_{10}	0,1±0,09	0,1±0,07	0,2±0,09	0,10±0,01
Факультативно- анаэробные микроорганизмы				
Сем.Enterobacteriacea, Lg_{10}, ГЭ/обр.	3,2±0,07**	4,6±0,09 Δ ***	3,4±0,03	1,02±0,01
Streptococcus spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	4,09±0,03** ∧	1,45±0,05	3,07±0,04	1,07±0,03
Staphylococcus spp., Lg_{10}	4,13±0,07** ∧	2,33±0,09	4,09±0,09	2,24±0,09
Облигатно- анаэробные микроорганизмы				
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	1,08±0,09*	1,01±0,07*	0,55±0,05**	1,24±0,01

Eubacterium spp. , Lg_{10} ГЭ/обр.	0,99±0,04**	1,01±0,01**	1,00±0,02**	1,31±0,01
Sneathia spp. + Leptotrihia spp./Fusobacterium spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	0,87±0,04***	0,77±0,03***	3,76±0,01	1,31±0,01
Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lg_{10} ГЭ/обр.	0,37±0,04***	0,52±0,03***	1,06±0,03	1,55±0,01
Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	0,22±0,01**	0,11±0,01***	0,36±0,02	1,55±0,01
Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	0,13±0,01**	0,05±0,01*** ∧	0,17±0,01^	1,12±0,01
Peptostreptococcus spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	0,10±0,01**	0,13±0,01***	0,07±0,01**	1,34±0,01
Atopobium vaginae, Lg_{10} ГЭ/обр.	-	-	0,07±0,01**	1,04±0,01
Дрожжеподобные грибы				
Cnadide spp., Lg_{10} ГЭ/обр.	3,12±0,05***	3,13±0,07***	2,12±0,05	1,34±0,01

Примечание: * - $p^{к\ 7\ группе} < 0,05$; **- $p^{к\ 8\ группе} < 0,05$; ∧ - $p^{5\text{-}6\ группы} < 0,05$

По данным Таблицы 56 установлено, что показатель общей бактериальной массы у пациенток с ВВ 5, 6 и 7 групп, по сравнению с девочками контрольной группы, был достоверно выше. Это подтверждает факт о том, что у девочек дошкольного возраста при ВВ он не превышает $10^{2\text{-}4}$ КОЕ/мл. В Таблице 57

представлен спектр микроорганизмов влагалищного биотопа девочек проспективных групп.

Таблица 57 — Частота микроорганизмов в спектре влагалищного биотопа у девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения

Виды микроорганизмов	5 группа ВВ +ЧБД 42(100%)		6 группа ВВ +ИМП n = 45(100%)		7 группа ВВ n = 32(100%)		8 группа Контроль n=30(100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Lactobacillus spp.	6	13,2 Δ	4	9,6	4	12,4	-	-
Streptococcus spp.	20	44,4* Δ^	10	23,8*	2	6,2	1	3,3
Staphylococcus spp.	12	26,4* ^ Δ	5	11,9^	6	18,6^	1	3,3
Сем. Enterobacteriacea	2	4,4*	26	61,9 Δ^*	4	12,4	2	6,6
Облигатно-анаэробные								
G. vaginalis+ Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.	2	4,4^	2	4,8^	4	12,4^	6	19,8
Eubacterium spp.	2	4,4^	2	4,8^	1	3,1^	9	29,7
Sneathia spp.+ Leptotrihia spp./	8	17,6* Δ	4	9,6^	2	6,2	6	19,8

Fusobacterium spp.								
Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister	4	8,8^*	2	4,8^*	4	12,4	9	29,7
Lachnobacterium spp./Clostridium spp.	1	2,2*	5	11,9Δ	3	9,3	-	-
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp	-	-	1	2,4	1	3,1	-	-
Peptostreptococcus spp.	2	4,4^	3	7,2^	-	-	9	29,7
Atopobium vaginae	2	4,4	1	2,4	1	3,1	2	6,6
Ureaplasma spp.	-	-	1	2.4	1	3,1	1	3,3
Mycoplasma hominis	-	-	1	2,4	2	6,2	1	3.3
Candida spp.	11	24,4*	16	37,1*	4	12,4	-	-

Примечание: * - $p^{\text{к 7 группе}} < 0,05$; ^ - $p^{\text{к 8 группе}} < 0,05$; Δ - $p^{\text{5-6 группы}} < 0,05$

Установлено, что у пациенток с изолированным ВВ 7 группы во влагалищном биотопе достоверно преобладают представители факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* При этом, у пациенток с ИМП 6 группы определялось достоверное увеличение коллоний сем. *Enterobacteriacea* ($p<0,05$).

Установлено, что у ЧБД 5 группы, пациенток с ИМП 6 группы были понижены коллонии таких облигатных анаэробов как *Eubacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.* В отличии от приведенных данных, у девочек-дошкольниц контрольной группы преобладали

коллонии облигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium spp., Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Peptostreptococcus spp.*

Было выявлено, что у часто болеющих девочек 5 группы чаще, чем в 6, 7 группах, обнаруживали геномы *Streptococcus spp.* (44,4% против 6,2% и 3,3%, соответственно; $p<0,05$) и *Staphylococcus spp.* (26,4% против 18,6% и 3,3%, соответственно; $p<0,05$), реже *G. vaginalis+ Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (4,4% против 12,4% и 19,8%; $p<0,05$).

У пациенток с ИМП 6 группы чаще, чем у пациенток с изолированным ВВ 7 группы, определялись геномы сем. *Enterobacteriacea* (61,9% против 12,4%, $p<0,05$) и реже - представители облигатной анаэробной микрофлоры.

Выявлены прямые корреляционные связи между показателями общей бактериальной массы влагалища и наличием вагинального трансудата при ВВ у ЧБД ($r=0,87$, $p<0,05$) и девочек с ИМП ($r=0,79$, $p<0,05$), что может быть связано с активацией локального иммунитета. У девочек с ИМП достоверное увеличение коллоний сем. *Enterobacteriacea* коррелировало с проявлениями дизурического синдрома ($r=0,79$, $p<0,05$) и пролапса уретры ($r=0,89$, $p<0,05$). У ЧБД отмечались корреляционные связи между увеличением геномов *Streptococcus spp.* и наличием продолжительной гнойной влагалищной трансудации ($r=0,84$, $p<0,05$). Отсутствие достоверных корреляций между показателями общей бактериальной массы, повышением генов *Staphylococcus spp*. у здоровых девочек свидетельствуют об автономности мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза.

Выводы

У всех пациенток с ВВ 5, 6 и 7 групп бактериоскопически выявлена лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения), которая носила нейтрофильный характер.

При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры у часто болеющих девочек и пациенток с ИМП, страдающих ВВ, в сравнении с

пациентками с изолированным ВВ 7 группы, выявлено увеличение частоты выявления коагулазопозитивного *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans и Streptococcus pyogenes* (p<0,05). У пациенток с ИМП 6 группы чаще, чем у ЧБД 5 группы и пациенток с изолированным ВВ 7 группы, выявлялись *Enterococcus faecalis,* грамотрицательная *Esherichia coli* (p<0,05). При этом у последних была достоверно выше частота обнаружения коагулазонегативного *Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Eubacterium species* (p<0,05). *Candida albicans* и *Leptotrichia spp.* выявлены у ЧБД 5 группы и павциенток с ИМП 6 группы с аналогичной частотой. При бактериологическом исследовании мочи у пациенток 5, 6 групп выявлялась флора практически алогичная микробному спектру влагалищного секрета в данных группах.

При детекции ПЦР было выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы абсолютное и относительное содержание облигатных и факультативных анаэробов было ниже, чем у пациенток с изолированным ВВ 7 группы и девочек контрольной группы. Аналогично пониженным было и содержание факультативных анаэробов.

Установлено, что показатель общей бактериальной массы у пациенток с ВВ 5, 6 и 7 групп, по сравнению с девочками контрольной группы, был достоверно выше, а микробное разнообразие в спектре вагинального биотопа ниже. У ЧБД 5 группы во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* У пациенток с ИМП 6 группы определялось достоверное увеличение колоний сем. *Enterobacteriacea*. В отношении облигатно-анаэробной микрофлоры влагалища, выявлено, что у пациенток с ВВ 5, 6, 7 групп были понижены колонии таких анаэробов как *Eubacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.* В отличии от приведенных данных, у девочек-дошкольниц контрольной группы преобладали коллонии облигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium spp., Prevotella*

bivia/Porphyromonas spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Peptostreptococcus spp.

У ЧБД 5 группы чаще, чем у пациенток 6, 7 групп, обнаруживали геномы *Streptococcus spp.* (44,4% против 6,2% и 3,3%, соответственно; p<0,05) и *Staphylococcus spp.* (26,4% против 18,6% и 3,3%, соответственно; p<0,05), реже *G. vaginalis+ Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (4,4% против 12,4% и 19,8%; p< 0,05). У пациенток с ИМП 6 группы чаще, чем у пациенток 5 и 7 групп, встречались геномы сем. *Enterobacteriacea* (61,9% против 12,4% и 6,6%, соответственно; p<0,05), реже представители облигатной анаэробной микрофлоры.

Прямые корреляционные связи между показателями общей бактериальной массы влагалища и наличием вагинального транссудата при хроническом ВВ у ЧБД (r=0,87, p<0,05) и девочек с ИМП (r=0,79, p<0,05) свидетельствуют об активации локального иммунитета. У девочек с ИМП достоверное увеличение колоний сем. *Enterobacteriacea* коррелировало с проявлениями дизурического синдрома (r=0,79, p<0,05) и пролапса уретры (r=0,89, p<0,05). У ЧБД отмечались корреляционные связи между увеличением геномов *Streptococcus spp.* и наличием продолжительной гнойной влагалищной трансудации (r=0,84, p<0,05). Отсутствие достоверных корреляций между показателями общей бактериальной массы, повышением генов *Staphylococcus spp.* у здоровых девочек свидетельствуют об автономности мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза. Мультипраймерная PCR real-time дает полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры вагинального биотопа у девочек, иногда даже минуя стадию бактериологического посева.

ГЛАВА 6

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕВОЧЕК И ПАЦИЕНТОК С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОГО ТРАКТА ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ВУЛЬВОВАГИНИТА

6.1 Анализ информационного веса коэффициентов медико-социальных факторов риска развития рецидивирующего вульвовагинита у девочек дошкольного возраста

Для решения вопросов, связанных с прогнозированием рецидивов ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, была проведена динамическая оценка коэффициентов веса следующих факторов риска: х1 – отягощенный социальный анамнез; х2 – отягощенный биологический анамнез; х3 – дисгармоничное физическое развитие; х4 – психоэмоциональные нарушения; х5 – низкий уровень адаптации, включая реакции стресса; х6 – нарушение иммунного статуса; х7 – МФЯ при ультразвуковом исследовании; х8 – нарушение уровеня кортизола; х9 – нарушение концентрации эстриола; х10 – наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.;* х11 – наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием грамотрицательных колоний сем. *Enterobacteriacea*. Использовав статистический метод множественного регрессионного анализа, мы получили математическую модель прогнозирования рецидивирующего течения ВВ у ЧБД, которую отражает представленное ниже уравнение: У=6,4+**7,6х1**+3,6х2+7,1х3+3,1х4+6,8х5+**8,9х6**+7,5х7+7,0х8+3,6х9+**9,2х10**+1,5 х11, где 6,4 – свободный член уравнения, х1, х2, х3, х4, х5, х6, х7, х8, х9, х10 — факторы риска, перечисленные выше. Установлено, что при рецидивах ВВ у ЧБД значимо повышенные показатели весовых коэффициентов отмечались у таких факторов как

наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* (**x10**), нарушение иммунного статуса (**x6**), отягощенный социальный анамнез (**x1**). При количестве баллов до 40 степень вероятности возникновения рецидивирующего ВВ - низкая, от 40 до 60 баллов – средняя, выше 60 – высокая. Достоверность модели по уровню значимости критерия Фишера – $p<0,05$ и степень описания моделью процесса – $0,85<RI<0,95$. На основании модели нами разработаны основные принципы ведения часто болеющих девочек с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (Таблица 58).

Таблица 58 – Основные принципы ведения часто болеющих девочек дошкольного возраста в зависимости от степени риска рецидивирующего течения ВВ

Основные принципы	Низкий риск развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)	Средний риск развития рецидивирующего течения ВВ(40-60 баллов)	Высокий риск развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)
Диагностика	Бактериоскопия вагинального мазка	Выявление коморбидной симптоматики, бактериоскопия вагинального мазка, ПЦР в режиме реального времени, УЗИ матки и придатков	Выявление коморбидной симптоматики, **б**актериоскопия вагинального мазка, ПЦР в режиме реального времени, бактериология вагинального секрета, чувствительность к антибиотикам, УЗИ матки и придатков; при дисгармоничном физ. развитии - консультация эндокринолога При выявлении

			Сем.Enterobacteriacea, E. coli>10^4 ГЭ/обр. - определение СРБ, иммунного статуса (снижение показателей баз. иммунограмvы; повышение СРБ)
Профилактика	Медико-социальное консультирование, вкл. беседы с матерью о правилах интимной гигиене, строгое выполнение гигиенического режима в течение 7 дней	Медико-социальное консультирование. При выявлении *Staphylococcus spp. (S. aureus), H. Influenza* >10^4 ГЭ/обр. - применение средства интимной гигиены с КБФ в течение 14 дней	Медико-социальное консультирование. При выявлении *Staphylococcus spp. (S. aureus), H. Influenza* >10^4 ГЭ/обр. - применение средства интимной гигиены с КБФ в течение 14 дней, при отсутствии эффекта – антибактериальная терапия; при выявлении *Streptococcus spp. (S. pyogenes)* >10^4 ГЭ/обр. - Амоксициллин+клавулановая кислота 10 дней +КБФ

Внедрение разработанного способа профилактики рецидивирующего течения ВВ проводилось на базе детских акушерско-гинекологических кабинетов ГБУ «РКПЦ» (гл. врач Тангиева М. Ю.), ГБУ «ДРКБ» (гл. врач Балаев М-Б. Х.) и ГБУЗ «Детская городская поликлиника» (гл. врач Нальгиева Х. З.) РИ.

Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидива ВВ оценивалась у 234 девочек в возрасте 3-6 лет из диспансерной группы часто болеющих детей, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 48 (20,5 %) пациенток, средний риск – у 94 (40,2 %), высокий риск 92(39,3%) (Таблица 59).

Таблица 59 – Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ у ЧБД в зависимости от степени риска

Критерии	ЧБД с низким риском развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)		ЧБД со средним риском развития рецидивирующего течения ВВ (40-60 баллов)		ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)	
	Без модели 20 (100%)	С моделью 28 (100%)	Без модели 40 (100%)	С моделью 54 (100%)	Без модели 45 (100%)	С моделью 47 (100%)
Рецидивы ВВ	8 (40%)	-	19 (47,5%)	-	29 (64,4%) *	3 (6,3%)
Рецидивы ОРИ	9 (45%)	-	24 (60%) *	2 (3,7%)	34(75,6%) *	4 (8,5%)

Примечание: *- $p^{\text{без модели – с моделью}} < 0,05$

Об эффективности использования модели свидетельствует, то, что ни у одного ребенка с частыми ОРИ и низким и средним риском ВВ в отдаленном периоде наблюдения не было отмечено рецидива вульвовагинита. Выявлено снижение частоты рецидивов в 8,9% раза при использовании модели прогнозирования и профилактики развития рецидивирующего течения ВВ у ЧБД с высоким риском ($p<0,05$).

Аналогично была разработана модель прогноза развития рецидивов ВВ у пациенток с ИМП, уравнение которой представлено ниже: У=5,2+7,1x1+2,5x2+6,7x3+**7,8x4**+5,1x5+5,6x6+5,9x7**+7,6x8**+5,3x9+7,2x10+**8,7x11,** где 5,2 – свободный член уравнения, x1, x2, x3, x4, x5, x6, x7, x8, x9, x10 x11 – факторы риска, перечисленные выше.

Установлено, что при рецидивах ВВ у пациенток с ИМП более высокие показатели весовых коэффициентов определяются у таких факторов как наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием грамотрицательных колоний *сем. Enterobacteriacea* (**x11**), психоэмоциональные нарушения (**x4**), высокий уровень кортизола (**x8**). При количестве баллов до 40 степень вероятности возникновения рецидивирующего ВВ минимальная, от 40 до 60 баллов – средняя, выше 60 – высокая. Достоверность модели по уровню значимости критерия Фишера – $p < 0,05$ и степень описания моделью процесса – $0,85 < RI < 0,95$.

На основании модели нами разработаны основные принципы ведения пациенток с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (Таблица 60).

Таблица 60 – Основные принципы ведения пациенток с ИМП дошкольного возраста в зависимости от степени риска рецидивирующего течения ВВ

Основные принципы	Низкий риск развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)	Средний риск развития рецидивирующего течения ВВ(40-60 баллов)	Высокий риск развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)
Диагностика	Бактериоскопия вагинального мазка	Выявление коморбидной симптоматики, бактериоскопия вагинального мазка, ПЦР в режиме реального времени, УЗИ матки и придатков	Выявление коморбидной нефрологической консультация нефролога, **б**актериоскопия вагинального мазка, ПЦР в режиме реального времени, бактериология вагинального секрета, чувствительность к антибиотикам, УЗИ матки и придатков; при дисгармоничном физ. развитии, повышении уровня кортизола -

			консультация эндокринолога, психолога; при выявлении *Сем.Enterobacteriaceae, E. coli*>10^4 ГЭ/обр. - определение СРБ, иммунного статуса (снижение показателей баз. иммунограмы; повышение СРБ)
Профилактика	Правильная интимная гигиена (КБФ), препараты фитониринговой природы	При выявлении *Сем.Enterobacteriaceae, E. coli* >10^4 ГЭ/обр. - ИФН+КБФ+ Препараты фитониринговой природы, пробиотики	При выявлении *Сем.Enterobacteriaceae, E. coli* >10^4 ГЭ/обр. - ИФН+КБФ+ Препараты фитониринговой природы, пробиотики 14 дней, при отсутствии эффекта – антибактериальная терапия (Амоксициллин+клавулановая кислота 10 дней)

Внедрение разработанного способа прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ проводилось на базе детских акушерско-гинекологических кабинетов ГБУ «РКПЦ» (гл. врач Тангиева М. Ю.), ГБУ «ДРКБ» (гл. врач Балаев М-Б. Х.) и ГБУЗ «Детская городская поликлиника» (гл. врач Нальгиева Х. З.) РИ.

Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ оценивалась у 148 девочек в возрасте 3-6 лет, страдающих ИМП, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 38 (25,7 %) пациенток, средний риск – у 66 (44,6 %), высокий риск 44 (29,7%) (Таблица 61).

Таблица 61 – Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ у пациенток с ИМП

Критерии	Пациентки с ИМП с низким риском развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)		Пациентки с ИМП со средним риском развития рецидивирующего течения ВВ (40-60 баллов)		Пациентки с ИМП с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)	
	Без модели 18 (100%)	С моделью 20(100%)	Без модели 30(100%)	С моделью 36(100%)	Без модели 20(100%)	С моделью 24(100%)
Рецидивы ВВ	10(55,6%)	-	14 (46,7%)	1(2,7%)	11 (55%) *	3(12,5%)
Рецидивы ИМП	8(44.4%)	-	14(46,7%) *	3(8,3%)	34(75,6%) *	4(16,7%)

Примечание: *- $p^{\text{без модели – с моделью}} < 0,05$

По данным Таблицы 61 очевидно, что при использовании моделирования, ни у одного ребенка с ИМП и низким и средним риском ВВ в отдаленном периоде наблюдения не было отмечено рецидива вульвовагинита, что свидетельствует об эффективности разработанного способа прогноза. Выявлено снижение частоты рецидивов в 4,5% раза при использовании модели прогнозирования у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p<0,05$).

Таким образом, при прогнозировании риска развития рецидивирующего течения вульвовагинита могут быть использованы разработанные нами математические модели для ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста. Моделирование проведено на основе регрессионного линейного анализа с учетом ведущих факторы риска рецидивирования вульвовагинита. На основании модели нами разработаны основные принципы ведения пациенток с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ и внедрены в практическое здравоохранение. Отмечена высокая эффективность использования данных моделей прогноза, при снижением частоты рецидивов вульвовагинитов у ЧБД с

высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ в 8,9% раза, а у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ - в 4,5% раза ($p<0,05$).

6.2 Патогенетическое обоснование эффективности адъювантной терапии вульвовагинита у часто болеющих девочек

В зависимости от проводимой коррекции ВВ часто болеющие девочки 5 группы были разделены на 5 СТЛ – 20 девочек 5 группы, получавших стандартное лечение и 5 АТ – 22 девочки 5 группы, получающие адъвантную терапию (АТ).

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра, бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований вагинального секрета через 14 дней от начала лечения, 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

В Таблице 62 представлены особенности купирования симптомов ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

Таблица 62 — Ингибирование симптоматики ВВ (в сутках) у ЧБД 5 группы в зависимости от метода лечения (M±m)

Клинические признаки	5 СТЛ n=20	5 АТ n=22
Выделения	*7,7±0,09**	*3,6±0,05*
Отечность	*6,7±0,05**	1,8±0,05
Дискомфорт	*8,9±0,04**	*1,7±0,03*
Гиперемия	*8,7±0,09**	*1,5±0,02*

Примечание: *- $p^{5\ СТЛ-5\ АТ} < 0,05$

Установлено, что у ЧБД 5 АТ группы статистически достоверно быстрее купировались выделения из влагалища, отечность и дискомфорт. Выявлено, что выделения, гиперемия наружных половых органов и дискомфорт в области гениталий, отечность исчезли у всех пациенток 5 АТ группы на фоне адъювантной терапии на 2 - 3 сутки. У ЧБД 5 СТЛ группы гиперемия наружных половых органов, выделения и чувство дискомфорта были купированы лишь на 8–9 сутки.

При гинекологическом исследовании, проведенном через 14 дней после начала лечения, у всех пациенток 5 группы было исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета (лейкоциты не более 5 в поле зрения, эпителий 3-6 в поле зрения, кокки в незначительном количестве).

Хороший результат лечения был отмечен во всех наблюдениях при анаэробно-аэробной этиологии и при сочетании бактериального вульвовагинита с грибковой инфекцией. При этом в 5 СТЛ группе отмечалась полная элиминация аэробной микрофлоры. Через месяц наблюдения двум пациенткам (4% случаев) из 5 СТЛ группы потребовалась дополнительная противовоспалительная коррекция с применением антибактериального препарата по поводу рецидива ВВ.

Результаты сравнительного анализа данных ПЦР вагинального секрета после лечения ВВ у пациенток 5 АТ группы показали, что как через 1 месяц, так и через 12 месяцев отмечалось уменьшение общей бактериальной массы, логарифмического роста микробных геномов *Сем. Enterobacteriaacea, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* ($p<0,05$). В Таблице 63 представлены данные ПЦР вагинального секрета ЧБД 5 группы в зависимости от метода лечения ВВ до лечения, через 1 и 12 месяцев после лечения).

Таблица 63 — Особенности ПЦР пациенток 5 группы в зависимости от метода лечения (M±m)

Показатель	5 СТЛ n=20			5 АТ n=22		
	Исх.	1 мес.	12 мес.	Исх.	1 мес.	12 мес.
Общая бактериальная масса	*5,2± 0,09*	*4,6±0,02*	*5,3±0,05*	*5,1± 0,05*	*1,9± 0,03**	*1,4±0,01**
Сем.Enterobacteriaceae, ГЭ/обр.	3,2± 0,07	1,2±0,07	3,3±0,07	2,8± 0,05	1,7± 0,03*	1,0±*0,01**
Streptococcus spp., ГЭ/обр.	4,1± 0,03	3,1±0,03 *	4,2±0,01	4,0± 0,01*	1,1± 0,0*	1,1±0,01*
Staphylococcus spp., ГЭ/обр.	4,13 ±0,0	2,1±0,03 *	3,8±0,02	4,4± 0,03	1,0± 0,0*	1,1±0,03*

Примечание: * - $p^{\text{к исходным значениям}} < 0,05$

Установлено, что после стандартного лечения у ЧБД 5 СТЛ группы также к 1 месяцу после лечения отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста микробных геномов *Сем. Enterobacteriacea, Streptococcus spp., Staphylococcus spp, при этом* через 12 месяцев картина микробиоценоза возвращалась к исходным позициям. С этим мы связываем и наличие рецидивов ВВ у пациенток 5 СТЛ группы в ходе проспективного наблюдения. Так было выявлено, что в результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 5 СТЛ группе отмечались в 58% случаев. Хотелось бы отметить, что в 5 АТ группы рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры с отсутствием роста (менее 10^2ГЕ/обр.). Было отмечено, что спустя 1, 12 месяцев после окончания лечения практически у всех пациенток 5

АТ группы при микроскопии влагалищного секрета отмечался I тип вагинального мазка, характерный для нормального микробиоценоза (число лейкоцитов не более 5 в поле зрения).

Учитывая эффективность проводимой адъювантной терапии, мы предлагаем следующий алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у часто болеющих девочек (Рисунок 22).

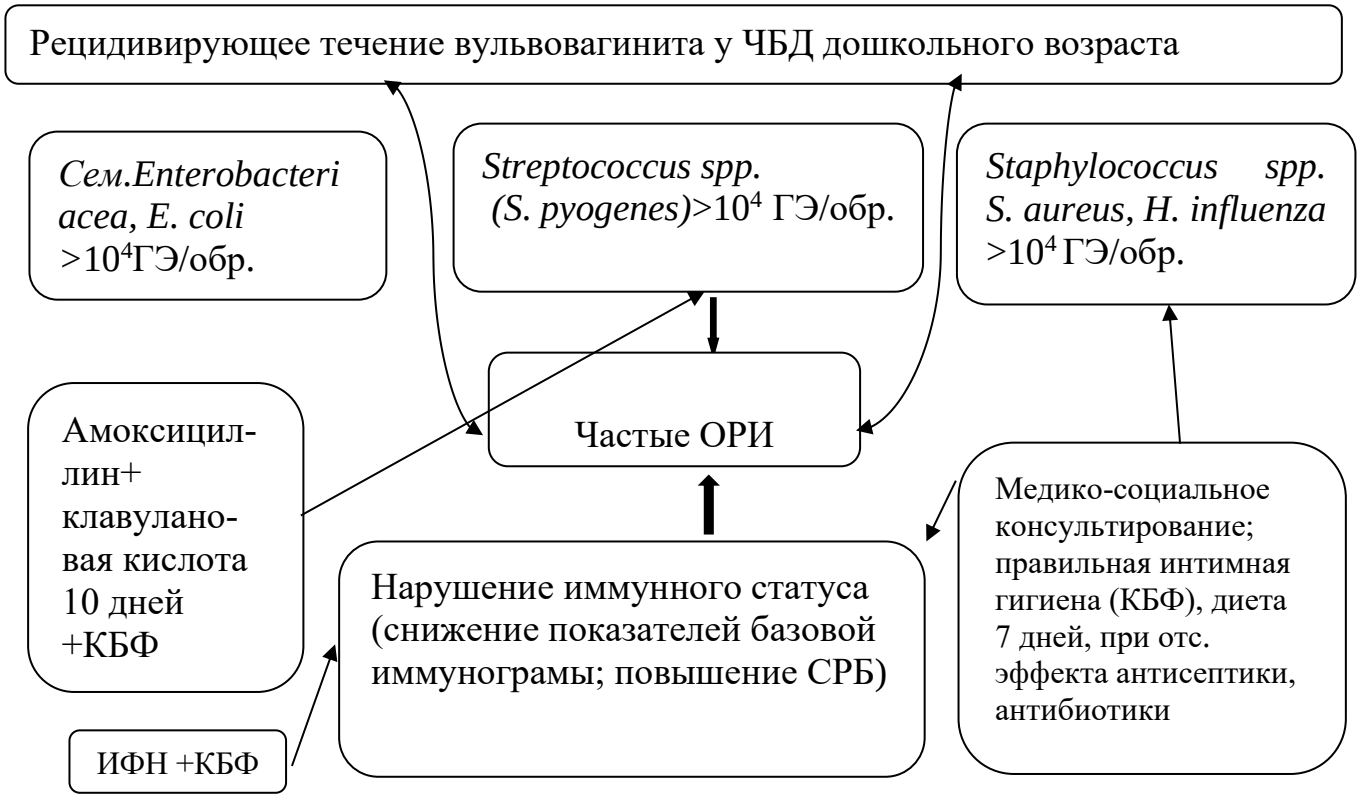


Рисунок 22 – Схема патогенетического лечения при ВВ у ЧБД

6.3 Патогенетическое обоснование эффективности адъювантной терапии вульвовагинита у пациенток с инфекциями мочевыделительных путей

Пациентки 6 группы были аналогично стратифицированы на 6 СТЛ – 20 девочек 6 группы, получавших стандартное лечение и 6 АТ – 25 девочки 6 группы, получающие адъвантную терапию.

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра и бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований вагинального секрета через 14 дней от начала лечения, 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

В Таблице 64 представлены особенности купирования симптомов ВВ в зависимости от стандартного лечения или применения АТ у пациенток с ИМП 6 группы.

Таблица 64 — Купирование симптоматики ВВ (в сутках) у пациенток 6 группы в зависимости от метода лечения (M±m)

Показатели	6 СТЛ n=20	6 АТ n=25
Выделения	6,6±0,05	3,2±0,02*
Отечность	5,5±0,02	1,7±0,03*
Дискомфорт	10,9±0,3	3,7±0,02*
Гиперемия	8,6±0,1	1,4±0,05*
Дизурия	10,4±0,2	1,5±0,02*

Примечание: * - $p^{6\ СТЛ-\ 6\ АТ}$ <0,05

Данные, представленные в Таблице 64, свидетельствуют, что выделения, гиперемия наружных половых органов, отечность, дискомфорт в области гениталий и дизурия исчезли у всех пациенток 6 группы на фоне адъювантной терапии на 2-3 сутки. У пациенток с ИМП 6 СТЛ группы гиперемия наружных половых органов, выделения, чувство дискомфорта и дизурия прошли лишь на 8-9 сутки. При гинекологическом исследовании, проведенном через 14 дней после начала лечения, у всех 45 пациенток 6 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная

бактериоскопия вагинального секрета. Однако было отмечено, что у 80% пациенток 6 СТЛ группы отмечались рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения, при этом у пациенток 6 АТ группы рецидивов ВВ не было. Практически у всех пациенток 6 АТ группы отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2 ГЭ/обр.) и патогенных свойств. Установлено, что у девочек 6 группы с ВВ на фоне ИМП на фоне адъювантной терапии общая микробная обсемененность снижалось с lg 5,7±0,09; 0,2; 4,8-6,2 до lg 1,9±0,03; 0,5; 1,4-2,0 ГЭ/обр. (через 1 мес.) и lg 1,4±0,01; 0,4; 0,9-1,5 ГЭ/обр. (через 12 мес) ($p<0,05$). Результаты сравнительного анализа данных бактериологического исследования после лечения также показали эффективность применения адъювантнойй терапии ВВ у пациенток 6 группы. Так, после АТ у пациенток 6-ой группы уменьшились микробные колонизации *E. coli* с $6,8±0,05*10^6$ до $1,7±0,03*10^2$ ГЭ/обр. ($p <0,05$).

В Таблице 65 представлены данные ПЦР вагинального секрета пациенток с ИМП 6 группы в зависимости от метода лечения.

Таблица 65 — Особенности вагинального микробиома у пациенток 6 группы в зависимости от применения стандартной или адъювантной терапии

Показатель	6 СТЛ n=20			6 АТ n=25		
	Исх.	1 мес.	12 мес.	Исх.	1 мес	12 мес
Общая бактериальная масса	*5,7±0,09*	*2,2±0,02* *	*5,3±0,05*	*5,6±0,05*	*2,0±0,03*	*1,8±0,01*
Сем. Enterobacteriacea, ГЭ/обр.	4,2±0,09	2,2±0,09 *	4,3±0,01	4,8±0,05	1,7±0,03 *	1,2±0,09*

Примечание: *- $p^{\text{к исходным данным}} <0,05$

После стандартной терапии достоверного снижения микробных коллонизаций у пациенток 6 СТЛ группы выявлено не было. После лечения практически у всех пациенток 6 АТ группы при микроскопии вагинального секрета отмечался нормоценоз.

Приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения АТ, включая ИФН и КБФ, в профилактике рецидивов ВВ у девочек с инфекциями мочевых путей.

Учитывая эффективность проводимой адъювантной терапии, мы предлагаем следующий алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у девочек с ИМП (Рисунок 23).

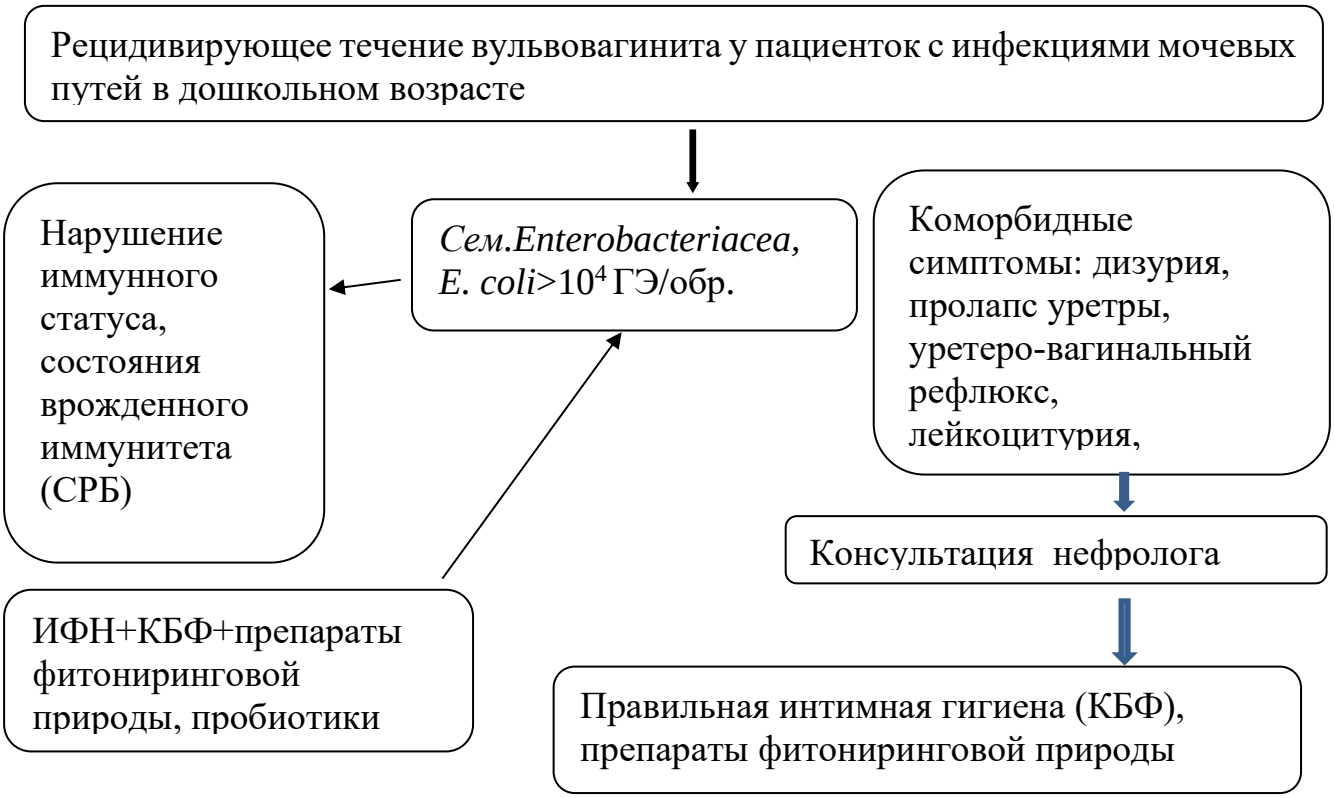


Рисунок 23 – Схема патогенетического лечения при ВВ девочек с ИМП

Представленная на Рисунке 23 схема предопределяет снижение потребности в длительном курсе антибактериальной терапии, что является наиболее значимой проблемой педиатрии и детской нефрологии. Продолжительное назначение

антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению факультативными условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что в свою очередь, повышает риск развития хронических бактериальных инфекций. Девочки дошкольного возраста с ИМП относятся к группе риска развития хронических, рецидивирующих форм вульвовагинита. У таких пациенток не эффективно стандартное противовоспалительное лечение. Эффект достигается применением комплексного лечения с использованием АТ.

Адьювантная терапия вульвовагинита, включающая применение препарата, содержащего рекомбинантный интерферон, альфа 2b и высокоактивные антиоксиданты - аскорбиновую кислоту и альфа токоферола ацетат и КБФ улучшает состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов ВВ у девочек–дошкольниц, страдающих инфекциями мочевых путей.

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время наибольшее внимание должно уделяться развитию и поддержанию микробиоты в периоде детства [40]. Ряд авторов отмечает, что у девочек дошкольного возраста часто встречаются проблемы влагалищного дисбиоза, включая рецидивирующие формы бактериального вульвовагинита [227, 228, 280, 210, 248]. Последний часто выявляют в когортах дошкольниц с частыми острыми респираторными инфекциями и инфекциями мочевых путей [266, 30, 224]. Ю. А. Гуркин и соавт. справедливо относят воспалительное заболевание влагалища на фоне острых респираторно-вирусных инфекций в дошкольном возрасте к истинному гнойному вульвовагиниту [30].

Патогенез рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста крайне дискутабелен [186, 188, 195]. Не уточнена взаимосвязь и взаимовлияние влагалищных микробиотических нарушений в становлении общей реактивности организма, связанной с изменением возрастного гормонального и иммунного статуса девочки [178]. В ряде работ отмечено, что при вульвовагините в дошкольном возрасте не решена проблема детекции вагинального микробиоценоза с помощью ПЦР [153, 154].

Нестерова И. В. и соавт. показали, что при вульвовагините у иммунокомпрометированных девочек дошкольного возраста стандарт лечебных воздействий, включающий антибиотики и антисептики, не учитывает возрастные аспекты иммунной системы, и оказывается не эффективным [104]. Кроме того, ряд авторов отмечает, что антибиотикотерапия в дошкольном возрасте, как правило, нарушает микробный гомеостаз и препятствует развитию иммунитета [40, 259, 260]. Так, по мнению Захаровой И. Н., антибиотики воздействуя на состояние микробиоты, депривируют некоторые штаммы бактерий, необходимые для

нормальной работы иммунной системы, при этом происходит задержка развития последней, кишечника и микробиома ребенка [40].

В настоящее время актуален комплексный междисциплинарный подход подход к диагностике и лечению вульвовагинита в дошкольном возрасте с участием акушеров-гинекологов и педиатров [186]. Гуркин Ю. А. и соавт. отмечают, что именно у девочек с экстрагенитальными заболеваниями отмечается хроническое течение воспалительного процесса вульвы и влагалища, при этом лечение местными антибактериальными и антисептическими средствами оказываются неэффективными [30]. Поэтому полагают, что разработка адъювантной терапии (АТ) в гинекологии, включая оптимизацию лечения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, имеет актуальное значение [77, 187, 278].

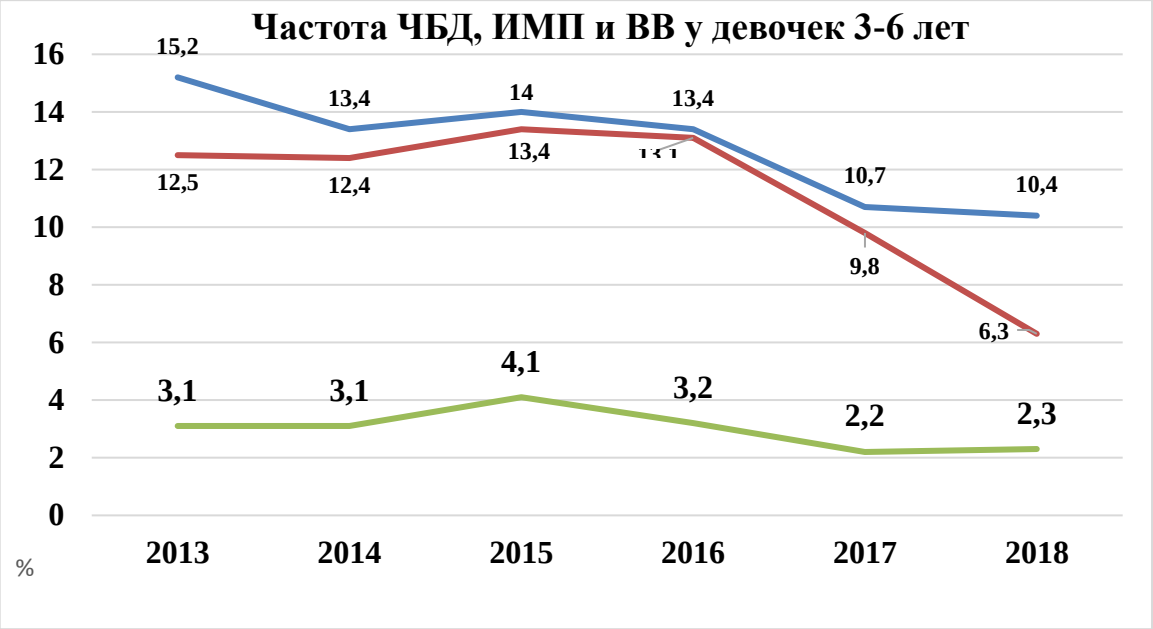
Не смотря на ряд проводимых исследований, нет определенных алгоритмов с элементами АТ, направленных на снижение рецидивирующих форм вульвовагинита в дошкольном возрасте [104, 186, 188]. Авторы подчеркивают, что возможности использования в АТ бактериофагов, иммуномодуляторов требуют дальнейшего изучения. Однако все это еще раз свидетельствует, что проблема профилактики и лечения рецидивирующих форм воспалительных заболеваний генитального тракта у девочек не решена.

Учитывая, что в клинической практике обследованием, постановкой диагноза, процессом лечения девочки с рецидивами ВВ занимаются акушер-гинекологи, педиатры, необходима разработка единого клинико-диагностического алгоритма для эффективного диспансерного наблюдения девочки [102]. По мнению В.Ф. Коколиной такой подход предотвращает хронизацию ВВ, развитие нарушений менструальной и репродуктивной функции в будущем [63, 64].

По мнению Арапхановой М. Я. и соавт. в Республике Ингушетия имеются проблемы оказания педиатрической и акушерско-гинекологической помощи, связанные с некоторыми особенностями региональных национальных традиций, менталитетом [8, 9]. В работах Д. О. Сапралиевой и соавт., отражены данные

мониторинга за состоянием здоровья населения Республики Ингушетия, которые свидетельствуют об неблагополучных тенденциях в области детского здоровья, включая частые простудные заболевания и инфекции мочевых путей [89, 103, 137-139].

В результате проведения нашего исследования было установлено, что среди девочек дошкольного возраста, проживающих на территории Республики Ингушетия, выявляется высокая частота ИМП, увеличение доли часто болеющих детей и распространенности в этих диспансерных группах вульвовагинита. Так, данные медицинского информационно-аналитического центра Республики Ингушетия, представленные на Рисунке 24, свидетельствовали о том, что частота диспансерной группы ЧБД находилась на стабильно высоком уровне с 2013 по 2016 гг., при этом с 2017 г. наблюдалась достоверная тенденция к снижению в 1,4 раза и 1,5 раз, соответственно (10,7%; 10,4% против 15,2% в 2013 г.) (р <0,05).



Примечание — *р к$^{2013-}$<0,001

Рисунок 24 — Частота ЧБД, ИМП и ВВ среди девочек-дошкольниц РИ в динамике проведения нашего исследования

Установлено, что достоверное увеличение распространенности ВВ в 2015 г коррелировало с ростом частоты ИМП (r=0,76; p <0,05) и ЧБД (r=0,72; p <0,05). Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г также было взаимно связано со снижением частоты ЧБД (r=0,78; p <0,05) и пациенток с ИМП (r=0,82; p <0,05). По мнению Самсыгиной Г. А., что у ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, а ОРИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний [136]. Однако автор не рассматривала проблему рецидивирующего течения ВВ у ЧБД. Холодова И. Н. и соавт. также считают, что при профилактике и лечении ОРИ в дошкольном возрасте необходимы комплексные подходы [166]. Чупак Э. Л. и соавт. также говорят о необходимости соблюдения дифференцированного подхода в тактике ведении часто болеющих детей [192].

Установлено, что у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и пациенток с ИМП отмечаются достоверно чаще рецидивирующие, хронические формы ВВ (хВВ), реже - острый ВВ (оВВ) и отсутствие воспаления в области вульвы и влагалища (p<0,05) (Рисунок 25).

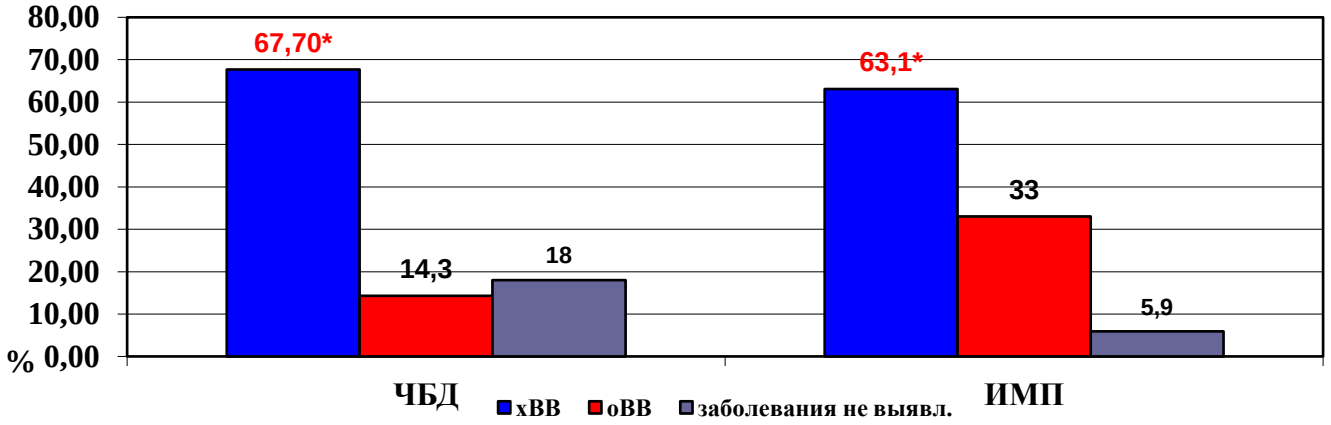


Рисунок 25 — Варианты ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП

В отличие от этого у пациенток дошкольного возраста с изолированными формами ВВ преобладали острые формы (85,4% против 14,6%, p <0,001) (Рисунок 26).

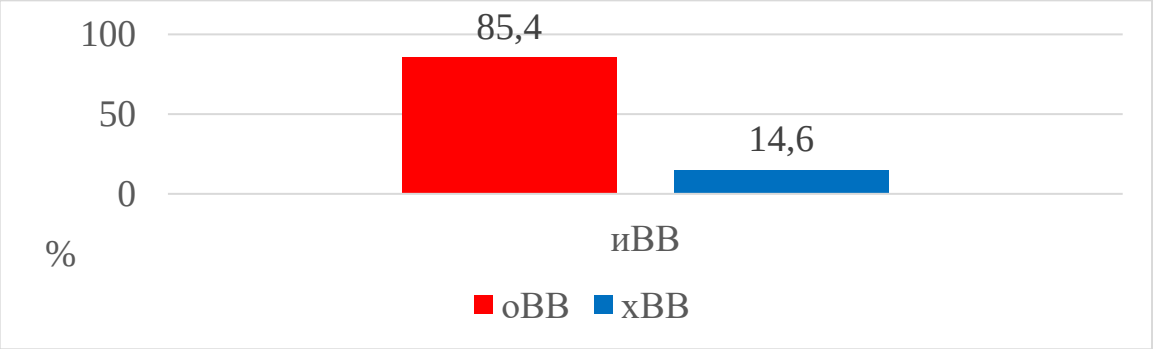


Рисунок 26 — Наличие острых(оВВ) и хронических форм(хВВ) в структуре изолированного ВВ

Полученные нами данные подтверждают мнение Гуркина Ю. А. и соавт., что ВВ на фоне экстрагенитальной патологии относится к истинному тяжелому ВВ, резистентному к стандартному лечению [5, 30]. Миронова А. В. также относит соматические заболевания к ведущим факторам риска развития вульвовагинита у девочек [96]. Отсутствие коррекции и реабилитации гинекологической патологии в данной когорте пациенток может привести к стойким нарушениям вагинального микробиоценоза, «вагинальному бесплодию» [5, 30]. Авторы рассматривают санацию влагалища девочки и как прегравидарную подготовку [27]. Считают, что воспалительные гинекологические заболевания у девочек могут быть предикторами развития воспалений женской половой сферы в репродуктивном периоде [72-75]. Это определило вектор наших исследований, связанных с изучением особенностей вагинальной микробиоты у девочек дошкольного возраста с учетом экстрагенитальной патологии (часто болеющие девочки,

пациентки с рекуррентными ИМП) и специфики региональных факторов риска Республики Ингушетия.

При изучении медико-социальных факторов, было установлено, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и изолированным ВВ, чаще проживали в селе (86,2% против 22,6% и 17,9%, соответственно, p<0,001). По мнению Шишкиной И. В. и соавт. состояние здоровья детей, проживающих в сельской местности, в настоящее время проблематично [196]. Автор считает, что определенные трудности возникают у многодетных семей.

Пациентки 1 и 2 групп, в сравнении с девочками 3 группы, значимо чаще были из многодетных семей (61,9%, 90,8% против 7,6%, p <0,001) и чаще относились к группе не организованных дошкольников (59,5%, 81,5% против 25,6%, p <0,001). Для РИ характерны многодетные семьи на фоне высокой рождаемости [168-170]. Хутиева М. Я. в своих исследованиях показала, что у многорожавших женщин чаще отмечаются осложненное течение гестационного и неонатального периодов, особенно на фоне отягощенного социального анамнеза [171]. Ряд авторов указывают на низкий уровень здоровья детей в многодетных семьях, однако в этих работах не были изучены гендерные особенности [41, 51, 79].

Более высокий уровень образования родителей отмечен в 3 группе у девочек с изолированным ВВ, чаще это были служащие, при этом в 1 и во 2 группах у ЧБД и пациенток с ИМП родители были с низким уровнем образования, не работающие.

На Рисунке 27 представлены особенности социального анамнеза у девочек ретроспективных групп наблюдения.

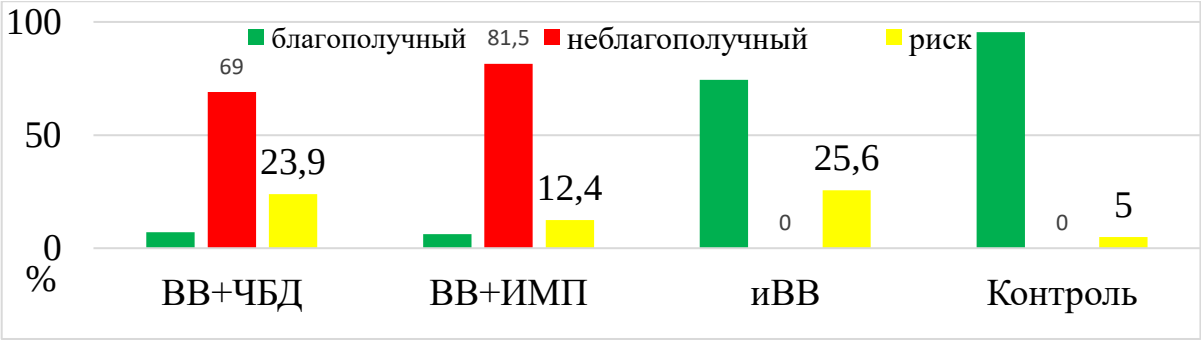


Рисунок 27 — Особенности социального анамнеза у девочек ретроспективных групп наблюдения

Таким образом, было установлено, что у ЧБД и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ значимо преобладал отягощенный социальный анамнез. Кроме того, социальный статус был достоверно ниже у родителей девочек, страдающих ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП. Это в какой то мере не противоречит мнению Альбицкого В. Ю., Баранова А. А. о связи клинических и социальных аспектов в группе часто болеющих детей [3]. Барахоева Л. Р., Арсельгова М. А. связывают социально-экономическое развитие Республики Ингушетия и проблемы здравоохранения [13]. Кулбужева А. А. и соавт. пишут о концепции устойчивого развития Республики Ингушетия, направленной в сторону охраны репродуктивного здоровья [78]. Однако, по мнению Хасбулатовой З. И., для кавказского региона характерны народные традиции и менталитет, связанные с особенностями охраны здоровья ребенка [162].

При анализе представленных историй развития ребенка мы не находили таких важных сведений социального анамнеза, как психологический климат в семье, наличие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и особенности ухода за ним. Поэтому данные вопросы были включены в специально разработанную нами социальную анкету для пациенток перспективных групп наблюдения.

Выявлено, что осложнённое течение антенатального периода значимо чаще встречалась у пациенток 1 и 2 групп, по сравнению с 3 группой. Так, в 1 группе отмечались такие состояния как рвота беременных (16,7%), угрожающий аборт (020.0) во II триместре (14,3%) и преждевременные роды (060) в III триместре (11,9%). При этом, антенатальные осложнения, включая гестационный пиелонефрит (21,5%), рвота беременных (18,5%), угрожающий аборт (020.0) в I триместре (13,5%), в анамнезе девочек с ИПМ 2 группы отмечались чаще, чем у часто болеющих девочек (83,1% против 64,7%, $p<0,05$).

Выявлено, что у ЧБД 1 группы продолжительность грудного вскармливания была достоверно короче или практически отсутствовало, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы. У пациенток с ИМП 2 группы аналогично с ЧБД 1 группы, отмечалось значимо короткое грудное вскармливание, чем у пациенток с иВВ 3 группы и девочек группы контроля.

На Рисунке 28 приводится оценка биологического анамнеза у девочек ретроспективных групп наблюдения.

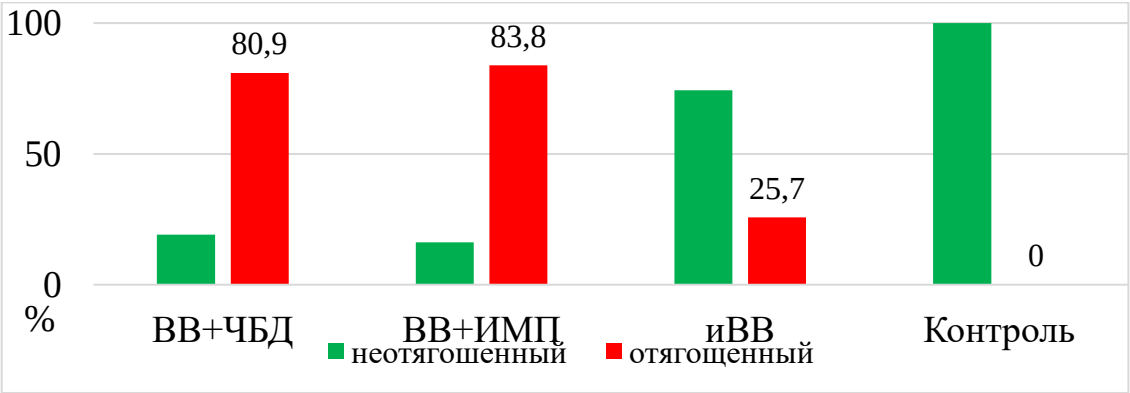


Рисунок 28 — Оценка биологического анамнеза у девочек ретроспективных групп наблюдения

Данные, представленные на Рисунке 28, свидетельствуют о значимом преобладании факторов риска в биологическом анамнезе у ЧБД 1 группы и

пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с дошкольницами 3 и 4 групп. Антенатальный след в анамнезе девочек с хроническими ВВ подтвержден в рядом исследований [36, 37, 71, 166]. Так, Елгина С. И. и соавт. показали перинатальный след в формировании нарушений репродуктивного здоровья современных девочек [36, 37]. Наши результаты также не противоречат этому. Однако взгляд на патогенез различается. По-видимому, патологическое течение антенатального периода относится к фону, на котором в дальнейшем развивается стойкое нарушение адаптации, расстройство иммунного и гормонального статуса, приводящее к рецидивам ВВ. Так, Кольчугина А. Н. указывает на влияние возраста матери и осложнений беременности на формирование у ребенка склонности к частым простудным заболеваниям [65].

На Рисунке 29 представлены основные клинические симптомы у пациенток ретроспективных групп.

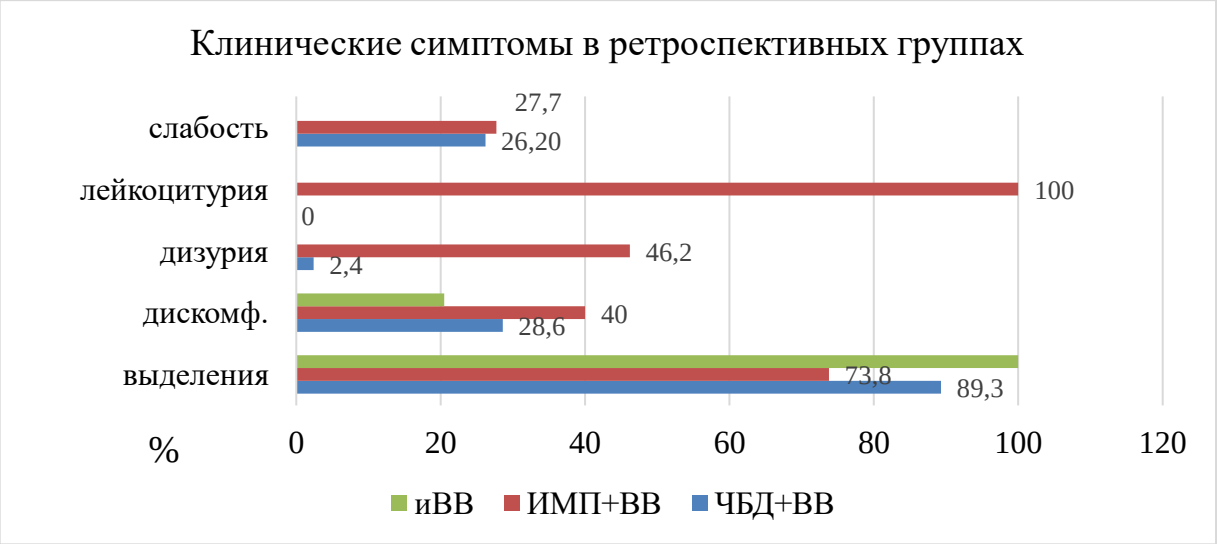


Рисунок 29 — Клинические симптомы в ретроспективных группах

Так, ведущим клиническим признаком у обследуемых пациенток 1, 2, 3 групп являлись выделения из половых путей (89,3%, 73,8%, 100%, соответственно).

Это согласуется с мнением ряда авторов, что гнойные выделения из влагалища – это ведущий симптом истинного ВВ [30, 72-75, 253, 203, 206, 210, 215, 216].

Установлено, что у пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с пациентками 1 и 3 групп, практически в 100% случаев имела место лейкоцитурия, в 46,2% - дизурия, чаще отмечался дискомфорт в области гениталий (40% против 28,6% и 20,5%, соответственно, p <0,05). Это в какой-то мере согласуется с данными Bitsori M., Galanakis E. [204]. Braverman P. et al. также описывают наличие характерной коморбидной симптоматики при урогенитальных воспалениях [207].

Длительность заболевания ВВ, представленная на Рисунке 30, у девочек с ИМП была значимо выше, чем у пациенток с ВВ на фоне простудных заболеваний и при иВВ.

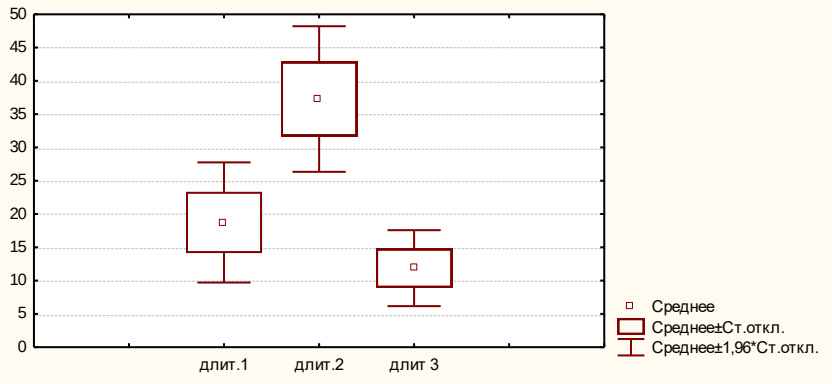


Рисунок 30 — Длительность течения ВВ в обследуемых группах, месяцы.

При этом хотелось бы отметить, что по представленным выше данным, длительность заболевания ЧБД также была достоверно выше, чем у пациенток 3 группы с иВВ. Работа McGreal S., Wood P. посвящена рецидивирующим выделениям из влагалища у девочек [252]. Авторы связывают с частыми инфекциями респираторного или мочевого трактов. Данные, представленные на Рисунке 31, свидетельствуют, что количество рецидивов ВВ у пациенток 1 и 2 групп было значимо больше, чем в 3 группе, у девочек с изолированным ВВ (p <0,0001). При этом у ЧБД 1 группы рецидивов было достоверно больше, чем во 2

группе, у пациенток с ИМП (p=0,002). По мнению Fischer G. O., хронический вульвовагинит сопровождается высоким числом рецидивов заболевания [223].

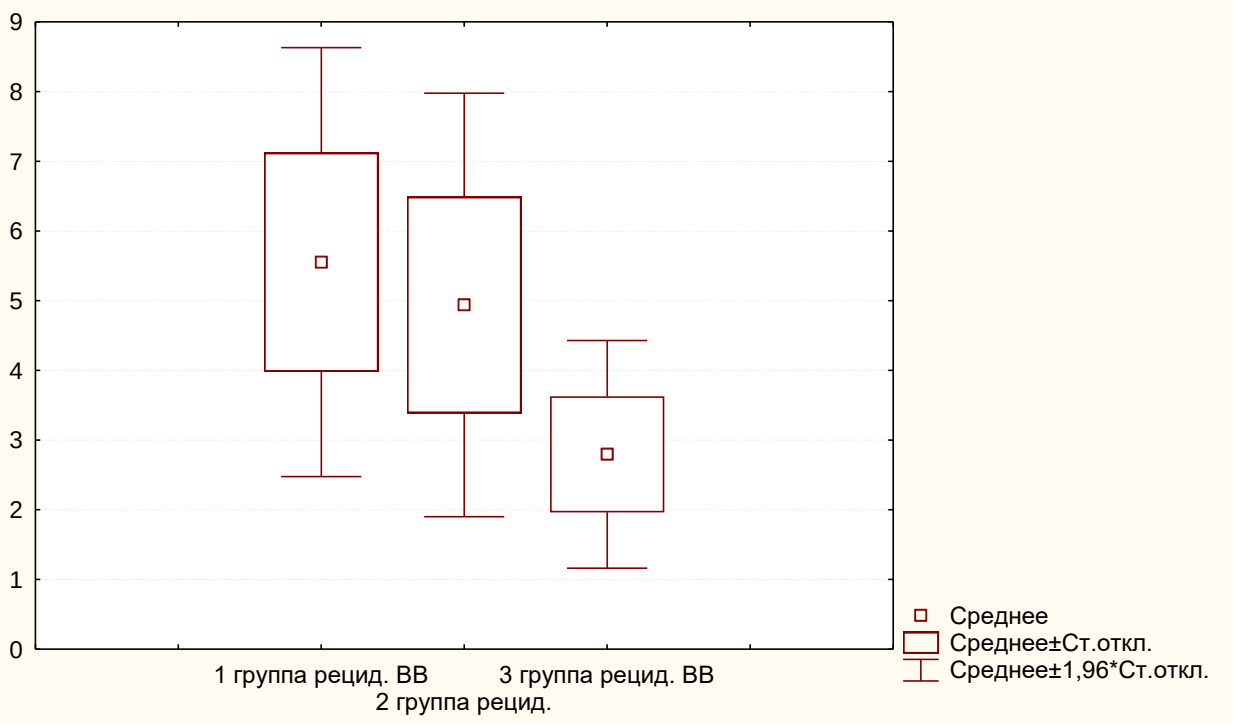


Рисунок 31 — Среднее число рецидивов ВВ в ретроспективных группах

Физиологические особенности роста девочки и девушки связаны с периодами младенчества, среднего детства и полового созревания [173]. Полученные нами данные свидетельствуют о значимом ускорении роста у девочек-дошкольниц 2 группы (ВВ+ИМП), по сравнению с девочками 1, 3 и контрольной групп. В 1 группе у ЧБД показатели роста были достоверно ниже, чем у девочек 2, 3, контрольной групп. Параметры роста пациенток 3 группы, с изолированным ВВ, соответствовали значениям, полученным у девочек контрольной группы. Выявлено, что вес у девочек 1 и 3 групп был в рамках референтных возрастных значений, при этом показатели 1 группы имели тенденцию к снижению, в сравнении с девочками 2, 3 и контрольной групп. Во 2 группе, у девочек с ИМП, показатели массы тела были значимо выше, чем в 1, 3, контрольной группах (p <0,05). В исследованиях Летифова Г. М. и соавт. было показано, что у девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы

имелись нарушения физического и полового развития [82]. Наши исследования выявили формирование аналогичных нарушений уже в дошкольном периоде.

Оценка информационного веса установленных в результате проведенного анкетирования в ретроспективных группах медико-социальных региональных факторов риска хронизации ВВ у ЧБД 1 группы и пациенток с ИМП 2 группы показала, что у ЧБД на первом ранговом месте стоит такой фактор как осложненный перинатальный период [65,7%, OR=29,99 (15,12-85,23), p=0,0001], на втором — ребенок из многодетной семьи [61,9%, OR=19,55 (10,05-82,88), p=0,001] и на третьем — «неорганизованная девочка» [59,5%, OR=16,22 (7,11-50,4), p=0,021], при этом у девочек с ИМП на первом ранговом месте стоит такой социальный показатель как - ребенок из многодетной семьи [90,8%, OR=28,12(15,05-102,12), p=0,0001], на втором — проживание в сельской местности [86,2%, OR= 21,11 (14,11-80,22), p=0,001] и на третьем — осложненный перинатальный период [83,1%, OR=19,55 (14,11-80,22), p=0,0001].

Таким образом, у девочек с сочетанными формами хронического ВВ были выявлены негативные предикторы хронизации, нарушения физического развития. Установлены характерные особенности течения рецидивирующего ВВ и дана подробная характеристика коморбидной симптоматики.

В ретроспективных группах были оценены традиционные факторы риска, из амбулаторной истории болезни ребенка. При анализе представленных историй развития ребенка мы не находили важных сведений, уточняющих особенности перинатального анамнеза, социального анамнеза, включая психологический климат в семье, наличие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и особенности ухода за ним. Поэтому данные вопросы были включены в специально разработанную нами социальную анкету для пациенток проспективных групп.

При проведении проспективного исследования установлено, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний, изолированным ВВ и здоровыми девочками-дошкольницами чаще проживали в селе (82,2% против 38,1%; 15,6%, 26,7% соответственно, p<0,001). Значимо выше (p <0,05), чем в 5, 6, 7 группах, было образование родителей девочек контрольной 8-й группы (40% против 9,5%; 8,9%; 31,2%, соответственно).

Пациентки с сочетанным ВВ из 5 и 6 групп, в сравнении с девочками с изолированным ВВ 7 группы и из контрольной, 8 группы, значимо чаще были из многодетных семей (66,7%, 86,7% против 43,8%, 46,7%, p<0,001) и чаще относились к группе дошкольниц, не посещающих ДОУ (72,4%, 75,6% против 12,5%, 40%, p<0,001). Представленные данные были аналогичны данным, полученным нами при исследовании в ретроспективных группах.

Дополнительно в проспективном исследовании установлено, что в семьях девочек с сочетанным ВВ, денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума, и соответственно, присутствовало несбалансированное неполноценное питание. Барахоева Л. Р., Арсельгова М. А. полагают, что главным препятствием социального благополучия Республики Ингушетия является ограничение по доходам [13]. По данным авторов, доля населения РИ с доходами ниже прожиточного минимума имеет тенденцию роста за последние 5 лет, что является отрицательным явлением.

Нами установлено, что уровень гигиенической культуры был значимо выше у девочек контрольной 8 группы, по сравнению с другими группами. Самый низкий уровень гигиены отмечался в 7 группе у пациенток с иВВ, при этом у 37,5% матерей практически отсутствовали знания о правилах интимной гигиены девочки, ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у ½ больных девочек, ежедневная смена нижнего белье была отмечена у 1/3, 84,4% девочек не имели отдельной мочалки и полотенца. Девочки контрольной, 8 группы в 56,7% случаев пользовались индивидуальными средствами гигиены. Исследования, проведенные Уваровой Е. В. и соавт., статистически достоверно показали большое

значение гигиенической культуры и практики в этиологии ВВ у девочек [148-150]. Роль интимной гигиены в развитии вульвовагинита показана в работе Кохреидзе Н. А. [46]. В исследованиях Казаковой А. В. и соавт. рассмотрена взаимосвязь влагалищного микробиоценоза от формирования у девочки гигиенических навыков в половом онтогенезе [125]. Полученные нами данные, не противоречат приведенным данным литературы, и еще раз свидетельствуют о том, что в развитии неспецифического ВВ ведущими факторами остаются нарушения правил интимной гигиены. Однако, мы согласны с мнением Гуркина Ю. А. и соавт., что это практически всегда легкие формы ВВ, проходящие от правильного ухода и местной санации, включая применения отваров трав (ромашка, шалфей, эвкалиптовый лист) [30]. При сочетанных ВВ ведущую роль играет состояние реактивности макроорганизма, это тяжелые формы, нуждающиеся в антибактериальном лечении.

Оценка особенностей социального анамнеза пациенток проспективных групп приведена на Рисунке 32.

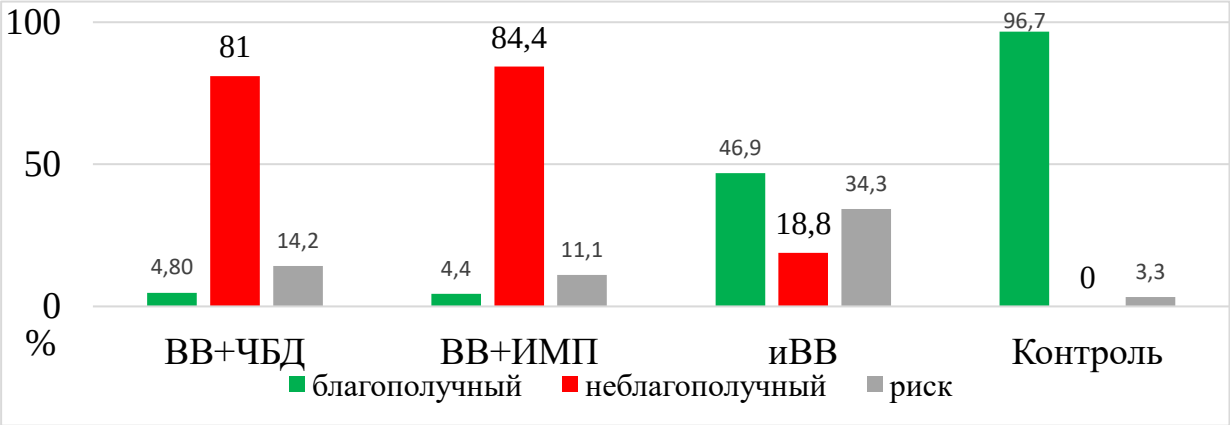


Рисунок 32 — Особенности социального анамнеза в проспективных группах

Данные, представленные на Рисунке 32, свидетельствуют о значимом преобладании неблагополучных факторов риска в социальном анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп.

В проспективных группах также, как и в ретроспективных, социальный статус был достоверно ниже у девочек, страдающих ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП. Однако у этих же пациенток социальный анамнез сопровождался повышением частоты плохих жилищно-бытовые условий, низкой материальной обеспеченностью семьи, нарушениями со стороны санитарно-гигиенических условий воспитания ребенка и особенностей гигиенического ухода за ним.

ЧБД 5 группы и дошкольницы с ИМП 6 группы, в отличие от пациенток 7 группы с изолированными формами ВВ имели значимое количество случаев осложнений гестации. Так, в 5 группе отмечались такие состояния как рвота беременных (16,7%), угрожающий аборт в I триместре (11,9%) и преждевременные роды (060) в III триместре (11,9%). При этом, во 6 группе наиболее часто встречался гестационный пиелонефрит (22,0%). У девочек 5 и 6 групп отмечалось аналогичное количество антенатальных осложнений и достоверно чаще, чем у пациенток 7 группы с иВВ (78,6%; 82,4%, против 18,8%; $p < 0,05$).

Нас интересовал и способ родоразрешения, указанный в выписке из родильного дома пациенток проспективных групп наблюдения и девочек из группы контроля. Представленные на Рисунке 33 данные свидетельствуют, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с пациентками 7 группы с иВВ и девочками контрольной группы, значимо чаще отмечалось родоразрешение путем кесарева сечения ($p<0,05$).

На Рисунке 34 представлены особенности грудного вскармливания в проспективных группах по анализу анамнестических данных обследуемых девочек. Выявлено, что у ЧБД, из 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, было достоверно короче время грудного вскармливания или оно практически отсутствовало, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы.

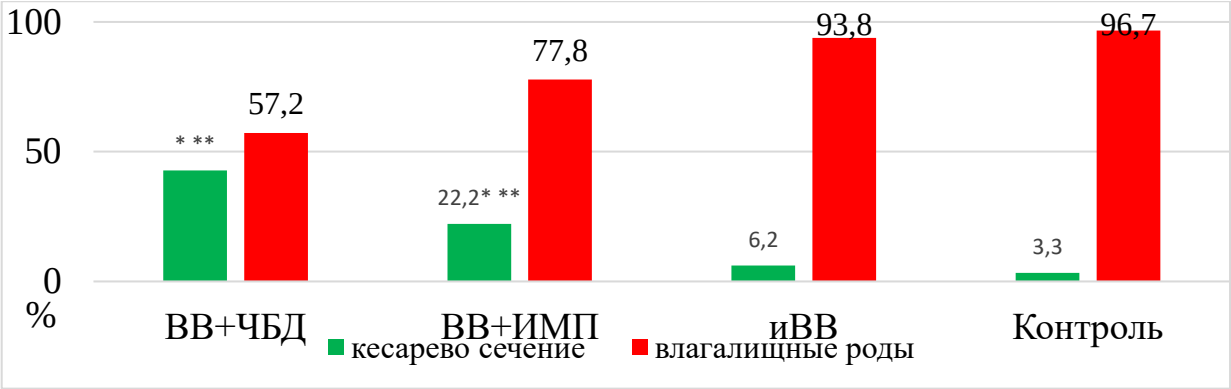


Рисунок 33 — Особенности способа родоразрешения пациенток проспективных групп наблюдения и девочек из группы контроля (*$p^{к\ контроль}$ < 0,05; **$p^{к\ 7\ группе}$ <0,05)

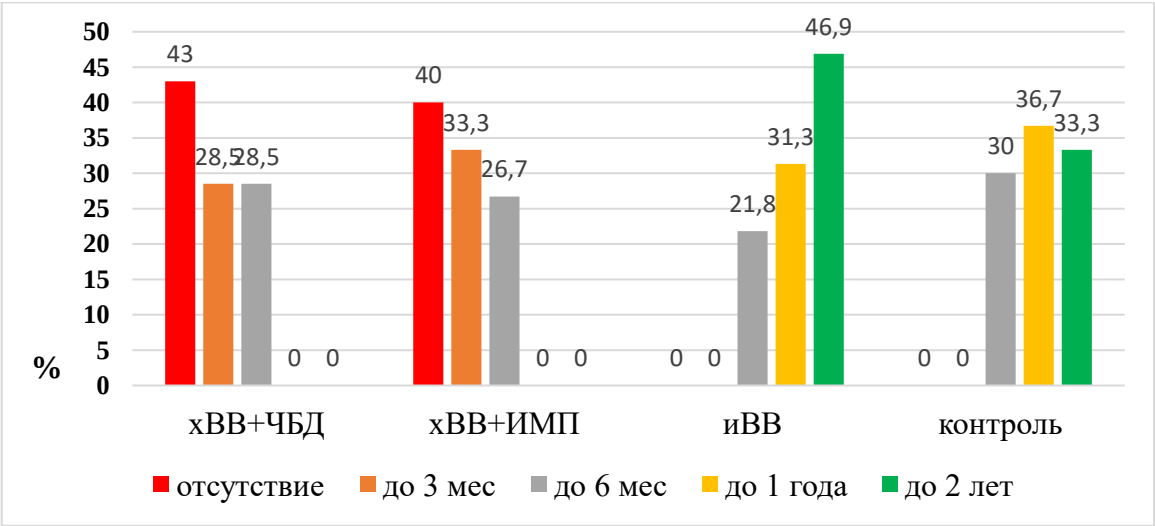


Рисунок 34 — Особенности грудного вскармливания у дошкольниц проспективных групп наблюдения.

На Рисунке 35 приведены особенности биологического анамнеза девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения.

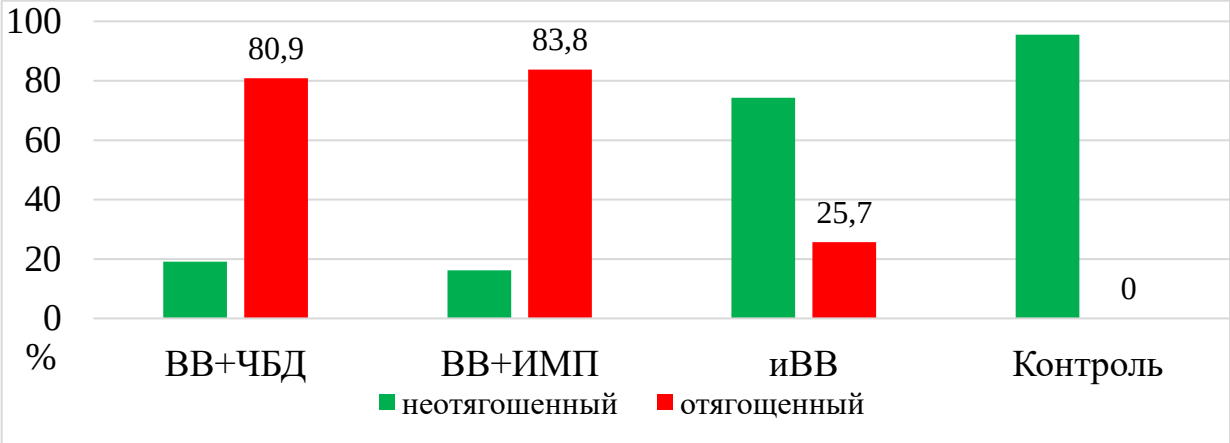


Рисунок 35 - Особенности биологического анамнеза девочек-дошкольниц проспективных групп наблюдения

Данные, приведенные на Рисунке 35, свидетельствовали о значимом преобладании данных об отягощенном биологическом анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп. Полученные данные не противоречили аналогичным результатам ретроспективного анализа.

Данные генеалогического анамнеза в 5, 6, 7 группах также не выявили результативных изменений. Наличий каких-либо стигм эмбриогенеза у дошкольниц проспективных групп наблюдения выявлено не было.

В нашем исследовании мы уделяли большое внимание коморбидной симптоматике рецидивирующего ВВ, особенности которой были изучены у пациенток проспективных групп наблюдения.

На Рисунке 36 представлены ведущие клинические симптомы, сопровождающие рецидивирующий ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения.

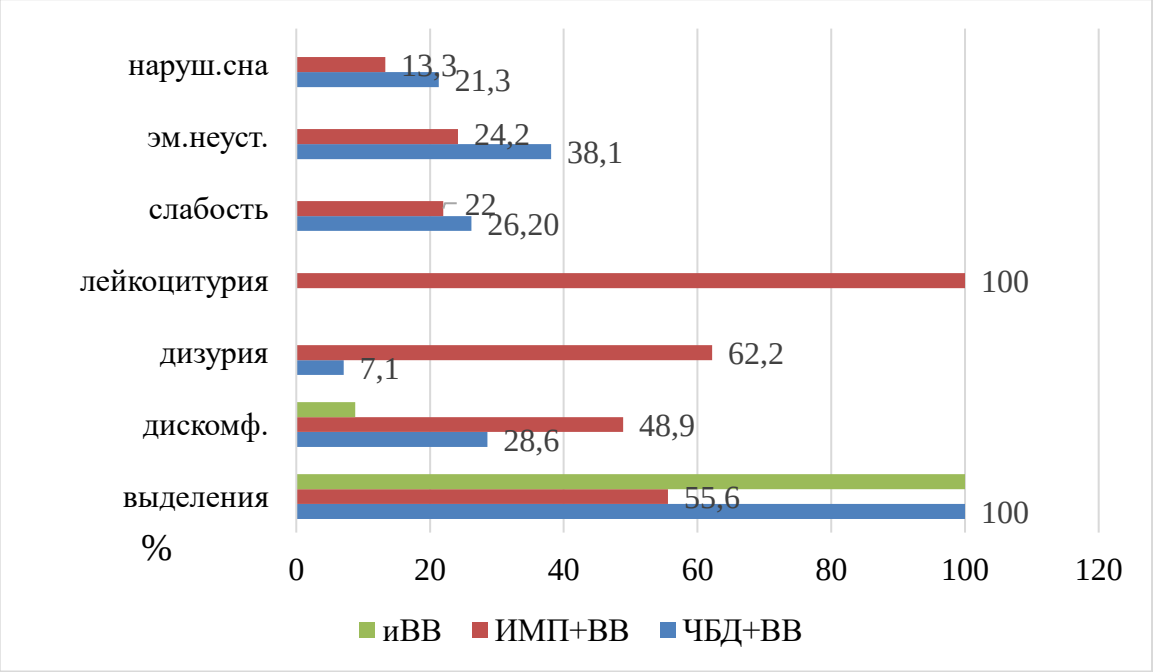


Рисунок 36 — Ведущие клинические симптомы, сопровождающие рецидивирующий ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения.

Выявлено, что болезненное мочеиспускание чаще наблюдалось у пациенток с ИМП 6 группы, чем у ЧБД 5 группы (62,2% против 7,1%, p <0,05). ВВ практически у всех девочек с ИМП (пятая группа) сопровождался лейкоцитурией (100%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 28,6% в 5 группе и 8,8% в 7 группе, p<0,05), однако в данной когорте пациенток значимо реже, чем у пациенток 5 и 7 групп, наблюдались выделения из половых путей (55,6% против 100%, p<0,05). Fleisher G. R. связывает начало дизурической симптоматики с наличием вульвовагинита у девочки [224]. Общие клинические признаки вульвовагинита у девочек дошкольного возраста не противоречат данным Garden A. S. [227]. Однако в работах автора отсутствует детализация представленных нами в данной работе коморбидных признаков вульвовагинита.

Общая слабость, утомляемость, нарушение сна выявлялись только при сочетанных ВВ у девочек 5 и 6 групп.

Выявлено, что длительность заболевания ВВ у девочек с ИМП была значимо выше, чем у пациенток с ВВ на фоне простудных заболеваний и при иВВ. Stein R. et al. также указывали на тяжелое, затяжное, рецидивирующее течение сочетанных урогенитальных инфекций у девочек дошкольного возраста [275].

При этом хотелось бы отметить, что длительность заболевания ВВ (в месяцах) у ЧБД также была достоверно выше, чем у девочек с иВВ (p <0,0001) (Рисунок 37).

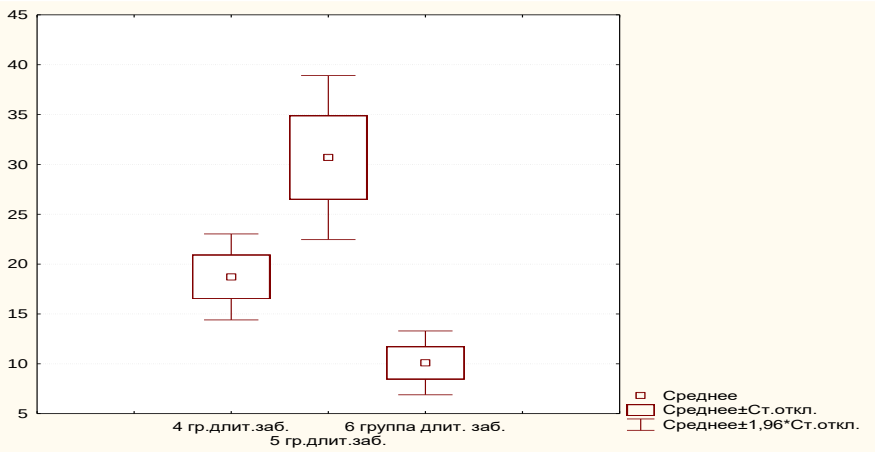


Рисунок 37 — Длительность ВВ в проспективных группах в месяцах

Количество рецидивов ВВ у пациенток с сочетанным ВВ 5 и 6 групп было значимо больше, чем в 7 группе, у девочек с изолированным ВВ (p<0,0001). При этом у ЧБД из 5 группы рецидивов было достоверно больше, чем во 6 группе, у пациенток с ИМП (p<0,05). Количество госпитализаций у девочек с ВВ на фоне ИМП было достоверно выше, чем у ЧБД (p=0,0001).

Мы проводили медико-социальное анкетирование как ретроспективно, так и проспективно. В ретроспективных группах были оценены традиционные факторы риска, из амбулаторной истории болезни ребенка. Дополнительные вопросы были включены в специально разработанную нами социальную анкету для пациенток проспективных групп.

Однако данные проспективного анкетирования дали более подробную картину и свидетельствовали о том, что у ЧБД 5 группы на первом ранговом месте

стоит такой фактор как отягощенный биологический анамнез, включая интранатальную асфиксию и ПП ЦНС [85,7%, OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001], второе место принадлежит неблагополучному социальному анамнезу, включая низкое материальное состояние, несбалансированое неполноценное питание в семье [81,0%, OR=18,2 (10,1-62,8), p=0,001], третье место — заняло родоразрешение путем кесарева сечения [42,8%, OR= 16,22 (7,1-20,4), p=0,021].

В ходе проведения ретроспективного этапа исследования было выявлено, что у девочек дошкольного возраста с сочетанными формами ВВ отмечались тяжелое рецидивирующее течение воспалительного процесса, частые курсы антибактериального лечения, медико-социальные предикторы хронизации и нарушения физического развития. Учитывая, что в ретроспективных группах были оценены традиционные факторы риска из амбулаторной истории болезни ребенка, мы не находили важных сведений, уточняющих такие особенности социального анамнеза как психологический климат в семье, наличие вредных привычек, асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка. Поэтому мы уточнили медико-социальные факторы, связанные с рецидивированным течением ВВ у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП в ходе проспективного исследования. Хотелось бы отметить, что клинические особенности ВВ у девочек проспективных групп наблюдения соответствовали общепризнанным, при этом характерная для исследуемых когорт коморбидность не учитывалась. Также были дискутабнльны причины нарушений физического развития, вывленные у пациенток с сочетанными ВВ ретроспективных групп наблюдения. Поэтому нами был разработан проспективный этап исследования, направленный на изучение патогенетических особенностей ВВ в когортах ЧБД и пациенток с ИМП, и разработки принципов поликлинического диспансерного наблюдения, направленных на снижение рецидивовов.

При проспективном наблюдении было установлено, что на первом ранговом месте у девочек 6 группы с ИМП стоит неблагополучный социальный анамнез,

включающий такие факторы как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизаванная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания - [84,4%, OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], на втором — отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [82,2%, OR=21,11 (14,1-60,2), p=0,001] и на третьем — ребенок из многодетной семьи [86,7%, OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001]. Таким образом, у девочек дошкольного возраста с сочетанными формами ВВ были выявлены негативные предикторы хронизации и установлены характерные особенности течения, рецидивирующего ВВ.

Общепризнанно, что ведущим показателем здоровья девочки считают ее физическое развитие [120]. Установлено, что у часто болеющих девочек с ВВ отмечалась тенденция к замедлению роста и снижению массы тела, при этом по габаритному уровню варьирования признаков у пациенток превалировал МиМеС тип, отмечалось умеренно дисгармоничное и, реже, гетерохронное (дисгармоничное) физическое развитие (Рисунки 38-39).

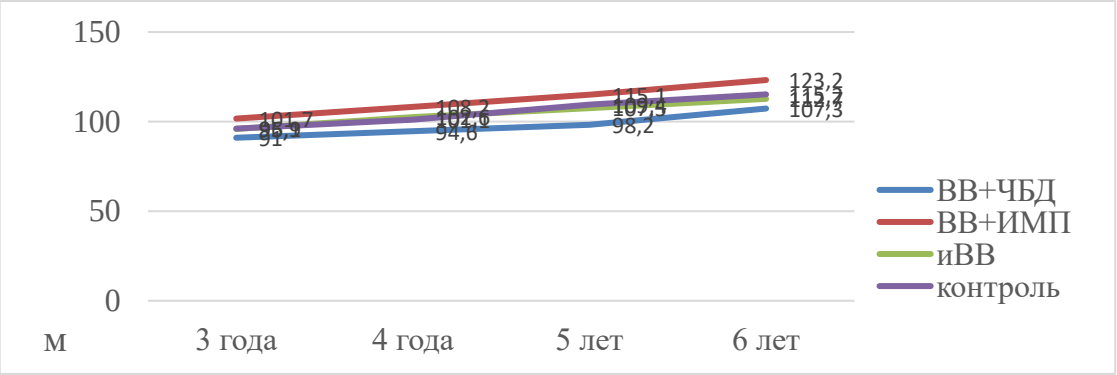


Рисунок 38 — Особенности показателей роста девочек из проспективных групп наблюдения.

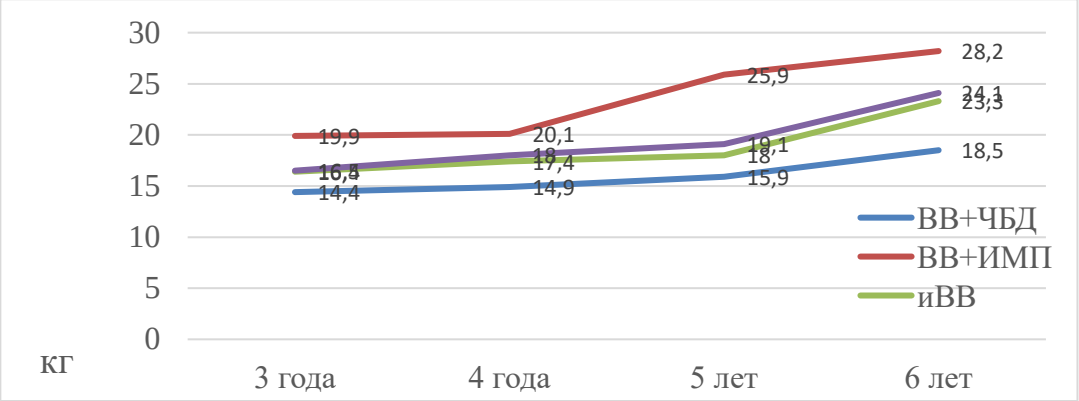


Рисунок 39 — Особенности показателей массы тела девочек из проспективных групп наблюдения.

Особенности физического развития у дошкольниц проспективных групп с учетом степени гармоничности приведены на Рисунке 40.

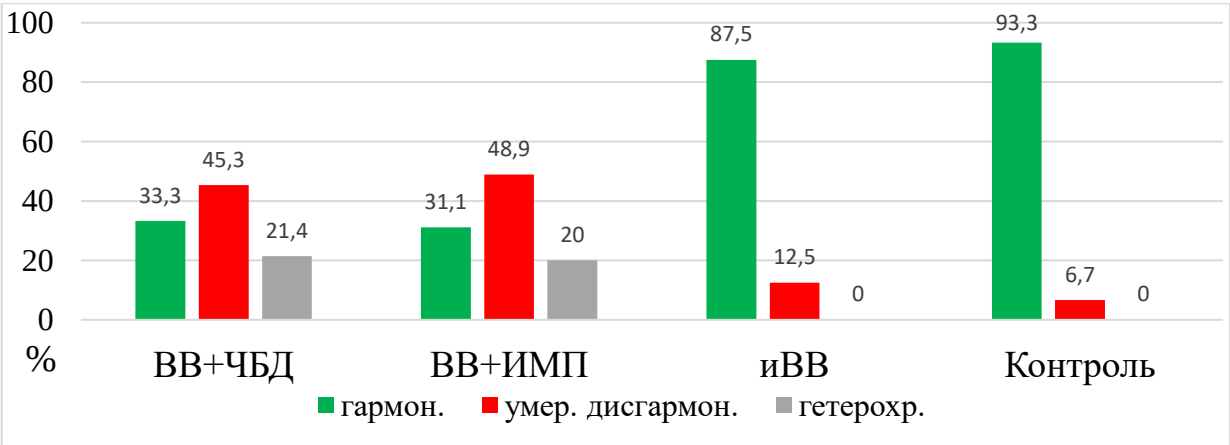


Рисунок 40 — Степень гармоничности физического развития девочек из проспективных групп наблюдения

Представленные нами данные свидетельствуют, что в отличии от ЧБД 5 группы, у дошкольниц с ВВ на фоне ИМП имелась тенденция к ускорению роста и увеличению массы тела, по габаритному уровню варьирования признаков

превалировал МаМеС тип, при этом аналогично с ЧБД 5 группы, отмечалось умеренно дисгармоничное и, реже, гетерохронное (дисгармоничное) физическое развитие. У большинства пациенток с иВВ и дошкольниц 8-ой, контрольной группы отмечалось гармоничное физическое развитие.

Таким образом было установлено, что у девочек с сочетанными формами ВВ, протекающими на фоне частых простудных заболеваний и ИМП имеет место тенденция к нарушению темпов антропометрического развития. У ЧБД выявленные нами антропометрические изменения могут подтверждать мнение ряда авторов о гормональной и метаболической неоднородности диспансерной группы часто болеющих детей [25, 107, 179]. Полученные нами результаты антропометрии девочек с ИМП несколько противоречат данным о пропорциональности физического развития [120, 129, 140]. Кроме того, полагают, что ИМП, включая хронический пиелонефрит, способствует задержке роста и развития в дошкольном возрасте [120]. Однако, по данным некоторых исследований, при ИМП у девочек отмечают повышенные антропометрические показатели на фоне общей тенденции к развитию метаболических нарушений [80, 82, 179, 180, 189]. Последние практически всегда влияют на развитие ранних репродуктивных нарушений, включая развитие вульвовагинита в дошкольном возрасте [26]. Не исключается и возможность изменения антропометрических параметров у девочек с сочетанными формами вульвовагинита на фоне генетической предрасположенности, что в какой-то мере отражено в работах Казаковой А. В. и соавт. [49, 146]. Косых С. Л. также находит взаимосвязь неспецифического вульвовагинита у девочки и наличием у их матерей дисплазии соединительной ткани [71]. Однако представленные данные требуют дальнейшего уточнения и доработки.

С целью уточнения коморбидных симптомов рецидивирующего ВВ мы детально разобрали особенности клинических признаков, полученных в результате проведения специализированного гинекологического обследования девочек проспективных групп. Данные клинические признаки приводятся на Рисунке 41.

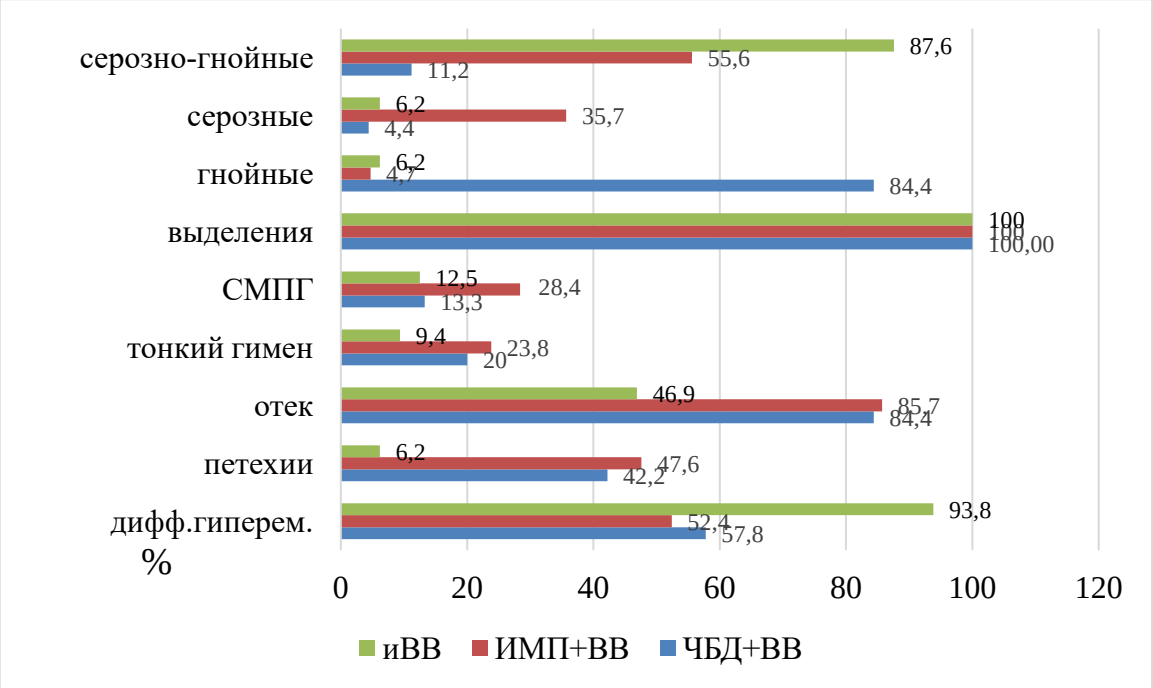


Рисунок 41 — Ведущая и коморбидная симптоматика рецидивирующего ВВ

Ведущими симптомами ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения были выделения из половых путей, гиперемия и отек в области вульвы. Эти же симптомы отмечены в зарубежных гайдлайнах приоритетными при ВВ в дошкольном возрасте [203, 209, 215, 220, 227, 228].

В своей работе мы обратили детальное внимание на характерные аспекты, связанные с коморбидностью. Так, выделения из влагалища у ЧБД (84,4%) значимо чаще, чем у пациенток с ИМП (4,7%) и иВВ (6,2%) носили гнойный характер ($p < 0,05$). У пациенток с ИМП чаще отмечались серозные влагалищные выделения (35,7%) и слизисто-гнойные (55,6%). Сразу отметим, что пациентки с последним вариантом выделений в основном и предъявляли жалобы на выделения из половых путей, при этом на серозный характер выделений внимание пациентки и их родители не обращали. Что касается гиперемии в области вульвы, то диффузный ее характер чаще отмечался у пациенток с иВВ, по сравнению с ЧБД и пациентками с ИМП (93,8% против 57,8%, 52,4%, соответственно, $p<0,05$). При этом, у ЧБД и пациенток с ИМП, в сравнении с пациентками с иВВ значимо чаще выявлялись

петехиальные высыпания (42,2%,47,6% против 6,2%, соответственно, p<0,05) и отек в области гениталий (84,4%, 85,7%, соответственно против 46,9% у пациенток с иВВ, p<0,05).

СМПГ достоверно чаще встречались в 6 группе у пациенток с рекуррентными ИПМ, по сравнению с ЧБД 5 группы и пациентками с иВВ 7 группы (28,4% против 13,3%, 12,5%, соответственно, p<0,05). Полученные данные относительно СПМГ, несколько противоречат, а возможно дополняют исследования Батыровой З. К., Уваровой Е. В., которые к ведущим факторам риска СМПГ относят аллергический вульвит и нарушения правил интимной гигиены ребенка [58, 59].

Общепризнанно, что в развитии сочетанных урогенитальных воспалений у девочек ведущая роль принадлежит анатомической смежности урогенитальной области и наличию характерного для дошкольниц анатомического укорочения уретры [63, 81]. Нами выявлено, что у пациенток с ВВ на фоне ИМП часто имели место анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры ко входу во влагалище) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры (Рисунок 42). Это соответствует и вышеописанным жалобам данных пациенток на боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание и вполне вписывается в понятие о дизурическом синдроме при рецидивах ВВ [120, 129, 179, 181, 184, 186, 204]. Fleisher G. R. считает вульвовагинит этиологической причиной дизурии у ребенка [224]. Однако Bitsori M. связывает вульвовагинит у дошкольниц непосредственно с дизурическими проявлениями [204].

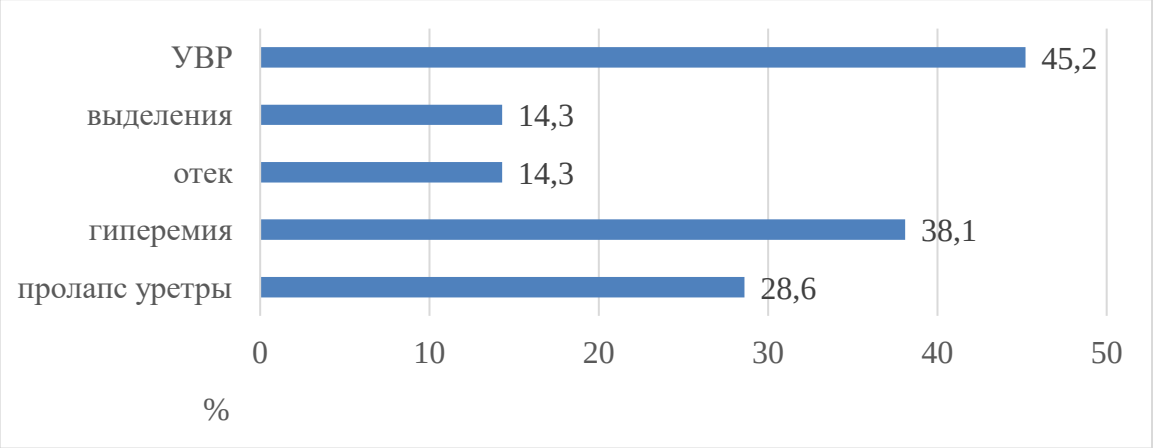


Рисунок 42 — Особенности уретры при рецидивах ВВ у пациенток с ИМП 6 группы

В ряде зарубежных гайдлайнов описана роль сексуальных действий в развитии ВВ у девочек [199, 229, 239, 258]. Хроническая мастурбационная активность может привести к раздражению вульвы со случайным утолщением клиторального капюшона [199, 239]. Однако и сексуальное насилие, по мнению Макаровой В. Н., возможно одна причин неспецифического вульвовагинита в дошкольном возрасте [87]. Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток 5 и 6 групп достоверно реже, чем в 7 группе с изолированным ВВ и 8, контрольной группе (Рисунок 43). У пациенток 5 группы с частыми простудными заболеваниями отмечались такие признаки как истончение краев гименального отверстия, при этом у пациенток с ИМП 6 также отмечались аналогичные изменения, но и высокая частота ворсинчатого (бахромчатого) гимена. Хотелось бы акцентировать внимание на том, что представленные изменения анатомии уретры и гимена следует учитывать как коморбидные симптомы рецидивирующего ВВ.

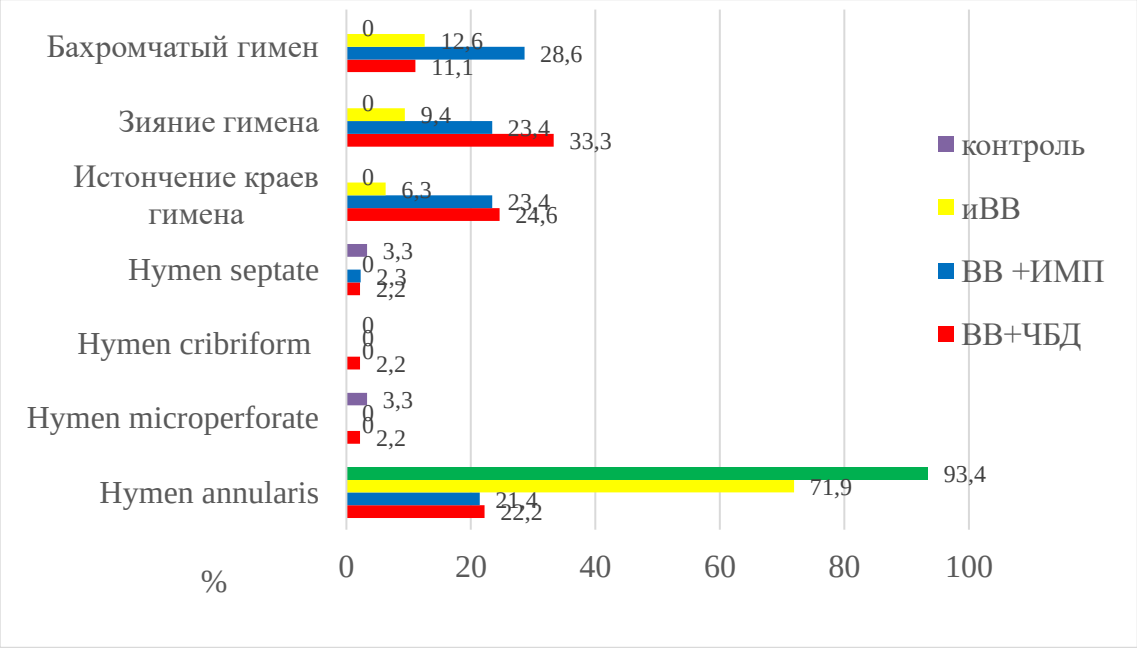


Рисунок 43 — Особенности анатомического строения девственной плевы при рецидивах ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения

При выполнении ректо-абдоминального исследования у пациенток перспективных групп каких-либо нарушений внутренних гениталий не установлено. Поэтому исследование вряд ли можно отнести к основному при ВВ у девочек, при этом ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек с рецидивами ВВ следует отнести к золотому стандарту диагностики. Это соответствует мнению ряда зарубежных авторов [220, 225, 241, 244, 245].

Выявлено, что размеры матки у пациенток 6, 7 групп и дошкольниц 8, контрольной, группы были в пределах возрастной нормы. При этом, у ЧБД 5 группы обращала на себя внимание тенденция к снижению величины матки, включая ее длину, ширину и переднезадний размер ($p<0,05$). Это возможно связано с нарушениями гормонального статуса у ЧБД и подтверждается рядом исследований [107, 178]. Однако вопросы состояния гормонального статуса у ЧБД с ВВ остаются не решеными.

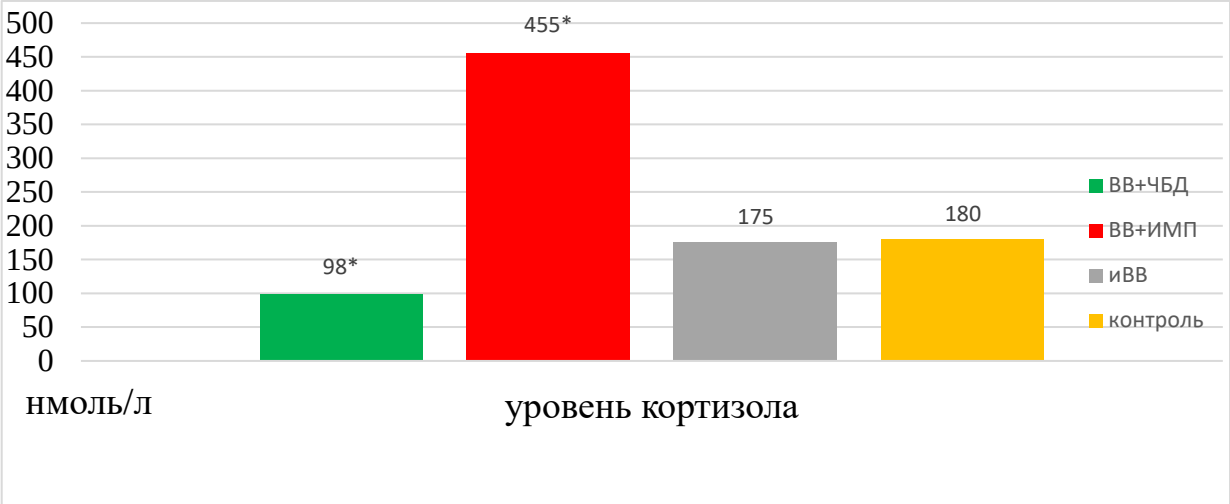
Установлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, пациентками с иВВ и дошкольницами 8, контрольной, группы имеется значимое увеличение размеров правого и левого яичников, объема яичников (Рисунок 44).

Рисунок 44 — Величина объема яичников у пациенток проспективных групп наблюдения

Увеличение объема яичников мы связываем с тем фактом, что в 24 (57,1%) случаев наблюдения у пациенток с ИМП 6 группы в строме яичников имелись множественные (4,2±0,11) мелко кистозные образования, со средним диаметром - 3,1±0,11мм. Данная картина мультифолликулярных яичников характерна для стрессорных состояний и описана в ряде исследований [67, 162, 174, 178]. Так, Елгина С. И. и соавт. выявляли увеличение фолликулярного аппарата у ряде случаев у недоношенных новорожденных девочек [37]. Хашагульгова Х. У. наблюдала мультифолликулярные изменения яичников у девочек дошкольниц с изолированным телархе [163]. По нашему мнению, данные изменения связаны с изменением гормонального статуса на фоне рекуррентных инфекций урогенитального тракта и базируются на теории стресса.

На основе изучения клинических признаков у пациенток с рецидивирующим характером ВВ нами были выявлены дополнительные коморбидные симптомы. У ЧБД – это истончение краев девственной плевы, зияние гимена, у пациенток с ИМП - лейкоцитурия, кристаллурия, СМПГ, пролапс уретры, мульти фолликулярные яичники.

Выявлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, пациентками с иВВ 7 группы и дошкольницами контрольной группы отмечалось достоверное повышение концентрации кортизола (Рисунок 45).

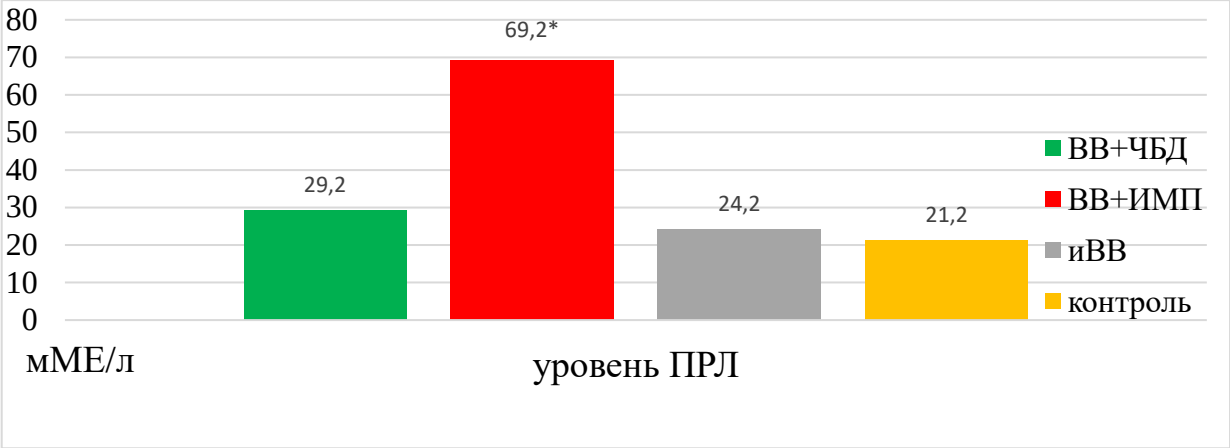


**p <0,05*

Рисунок 45 — Концентрация кортизола у дошкольниц проспективных групп наблюдения

Значимое снижение концентрации кортизола у ЧБД 5 и повышение уровня данного гормона у пациенток с ИМП 6 групп, по сравнению с пациентками с иВВ 7 группы и девочками контрольной группы, указывает на формирование напряжения адаптационно-компенсаторных реакций. У ЧБД 5 группы снижение концентрации кортизола может быть связано с частыми ОРИ, что ведет к декомпенсаторному нарушению синтеза кортизола. У пациенток с ИМП 6 группы повышение кортизола обусловлено рецидивами воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, которые спровоцировали активацию глюкокортикоидного гормонопоэза в надпочечниках, возможно, локально. Первое - отражают работы, в которых подтверждаются гормональные и метаболические нарушения у дошкольников из диспансерной группы ЧБД [191, 192, 107]. Так, И. М. Лысенко и

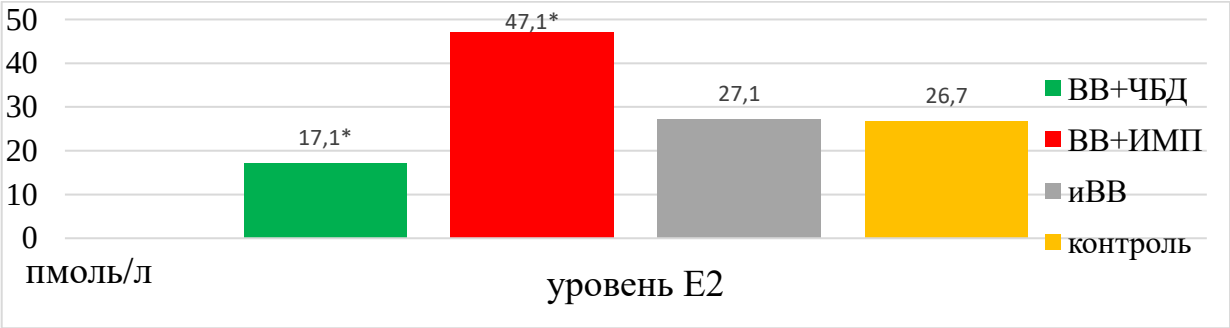
соавт. полагают, что реабилитация в группе ЧБД должна быть направлена на контроль и коррекцию метаболических нарушений [86].



**p <0,05*

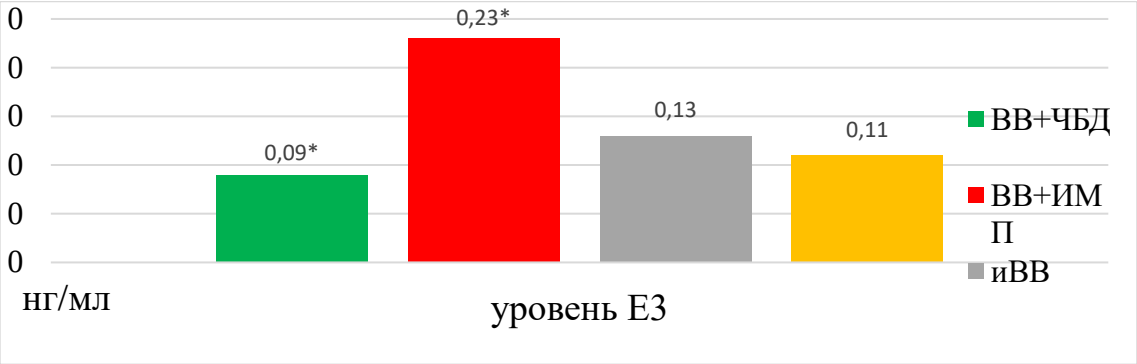
Рисунок 46 — Концентрация пролактина у дошкольниц проспективных групп наблюдения

Увеличение возрастной секреции ПРЛ у пациенток с ИМП 6 группы можно связать с понижением концентрации дофамина, на фоне высокого уровня кортизола (Рисунок 46). Последний обладает характерной дофамин ингибирующей функцией [163, 174]. Выявлено, что по сравнению с девочками других проспективных групп, у ЧБД 5-й группы отмечалось значимое снижение возрастных уровней эстрадиола (E_2), эстриола (E_3), а у пациенток с ИМП 6 группы - повышение (p <0,05) (Рисунки 48, 49).



**p <0,05*

Рисунок 47 — Концентрация E_2 у дошкольниц проспективных групп наблюдения



**p <0,05*

Рисунок 48 — Концентрация E_3 у дошкольниц проспективных групп наблюдения.

Повышение эстрогенного гормонопоэза можно связать с наличием рекуррентных ИМП у девочек 6 группы, что является для организма хроническим стрессовым фактором. Это объясняет наличие мультифолликулярных изменений эхоструктуры яичников у ряда пациенток 6 группы. Механизм повышения секреции E_2, E_3 может быть связан с компенсаторной (адаптационной) реакцией на стресс. Хотелось бы подчеркнуть, что степень активности E_3 была значительно ниже, чем у E_2. Однако именно у E_3 отмечают оптимальную специфичность связывания с эстрогенными рецепторами эстрогенов уретры, мочевого пузыря, матки и влагалища при низком связывании аналогичными рецепторами других тканей [173, 178]. Это свойство E_3 лежит в основе возможности использования крема с эстриолом при хроническом ВВ, осложненном СМПГ [178]. На роль стрессорных механизмов в развитии рецидивирующего ВВ у пациенток 5 и 6 группы указывает значимое увеличение концентрации кортизола, ПРЛ и фракций эстрогенов.

Существует мнение, что на фоне длительно текущих воспалительных урогенитальных заболеваний у девочек нарушаются функции системы «гипоталамус–гипофиз–яичники», что приводит в бедующем к формированию гинекологических заболеваний [63, 64]. Поэтому девочки-дошкольницы с рецидивами ВВ на фоне частых ОРИ и ИМП, имеющие уже в периоде детства

расстройства стероидогенеза, требуют патогенетического подхода к лечению, четкой системы диспансеризации и реабилитации как соматического, так и репродуктивного здоровья.

Выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы уровень тревожности и индекс тревоги были значимо выше, чем у пациенток с иВВ 7 и дошкольниц контрольной группы (p<0,05) (Рисунок 49).

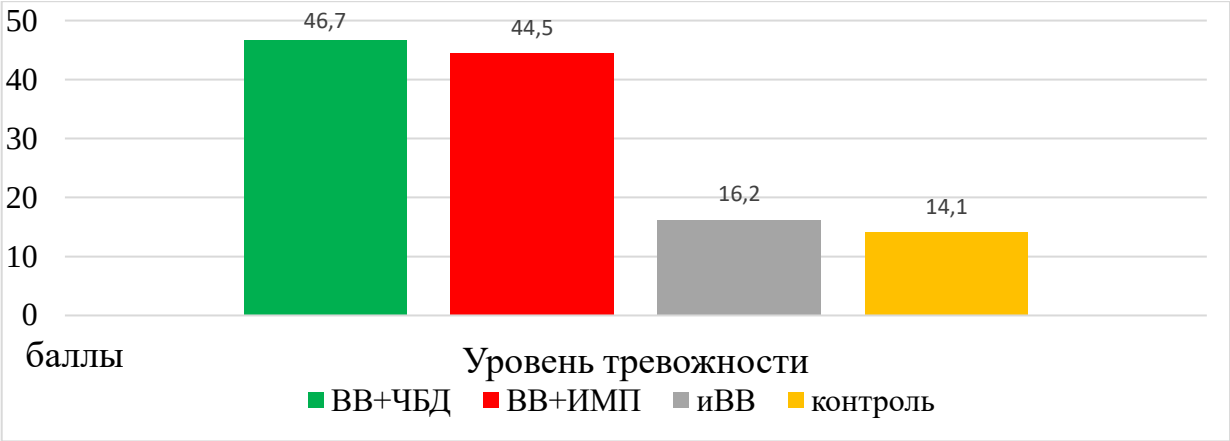


Рисунок 49 —Уровень тревожности у дошкольниц проспективных групп наблюдения

Механизм можно связать с тем, что частые ОРИ и ИМП вызывают длительные, частые отрицательные эмоции, нервно-психическое перенапряжение [126, 127]. Так, Романцов М. Г. и соавт считает, что для ЧБД необходимо медико-психологическое консультирование [126-128]. Психический стресс лежит в основе расстройств иммунного и гормонального статусов в дошкольном возрасте [16, 17]. Результаты исследования психоэмоциональных особенностей у девочек с рецидивами ВВ свидетельствуют в большей мере о наличии нарушений адаптации.

Установлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы имели место реакция стресса (28,6%; 35,6%, соответственно, $p^{5\text{-}6\ \text{группы}}$>0,1) и переактивация (19,0%, 13,3%, соответственно, $p^{5\text{-}6\ \text{группы}}$<0,05). Кроме того, в отличии от пациенток с иВВ 7 группы, в 5 и 6 группах значимо чаще выявляли напряженные АР - РПА,

РСА, тренировки. Последние проходили на низких уровнях реактивности (р <0,05). Хотелось бы отметить, что у пациенток с иВВ 7 группы и дошкольниц контрольной 8 группы выявлены АР на высоком уровне реактивности: РПА (34,4 %, 30%, соответственно, р>0,1); РСА (21,9% против 36, 7, соответственно, р>0,05) и тренировки (33,4% против 33,3%, соответственно, р>0,1). Выявление патологических АР, включая реакцию стресса, говорит о характерных нарушениях адаптации у ЧБД и пациенток с ИМП. Данный момент не только настораживает, но настоятельно требует разработки патогенетически обоснованных профилактики и лечения с применением адаптационной и иммуномодулирующей коррекции. Так, разработано лечение вульвовагинита у дошкольниц низкоэнергетическим лазерным излучением, обладающего иммуномодулирующими свойствами [67]. Батырова З. К., Уварова Е. В. и соавт. предложили лечение ВВ квитированными растворами и низкочастотным ультразвуком [142]. При рецидивах ВВ необходима реабилитация как соматическая, так и гинекологическая, репродуктивная [19, 61, 106].

Рецидивирующее течение вульвовагинита взаимосвязано с состоянием иммунной системы. В научной работе Нестеровой И. В. и соавт изучена комбинированная иммунотерапия рецидивирующего хронического неспецифического вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с иммунокомпроментацией [104]. На Рисунке 50 приведены основные показатели базовой иммунограммы у девочек проспективных групп.

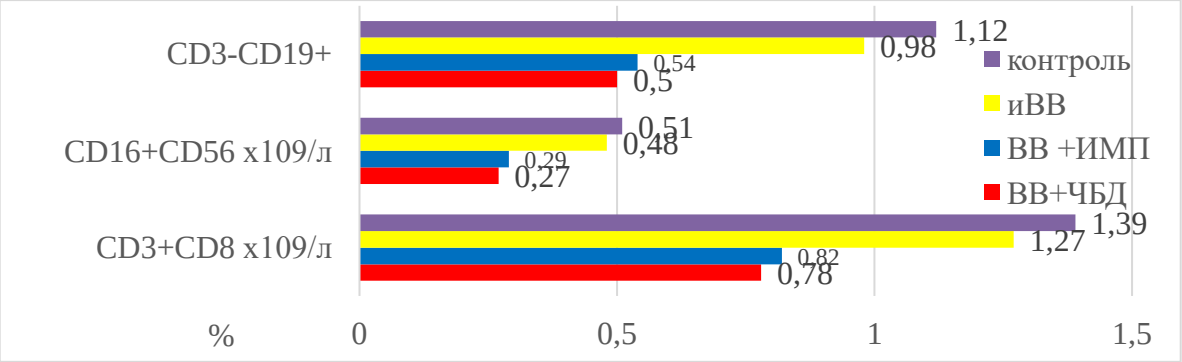


Рисунок 50 — Показатели базовой иммунограммы у девочек проспективных групп наблюдения

Представленные на Рисунке 50 результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у часто болеющих дошкольниц 5 группы, в сравнении с пациентками 7 группы с изолированным ВВ и девочками контрольной, 8 группы, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^{+}CD8^{+}$-лимфоцитов, $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$-лимфоцитов, $CD3^{-}CD19^{+}$-лимфоцитов ($p<0,05$). Это не противоречит исследованиям И. В. Нестеровой и соавт. [104]. При анализе базовой иммунограммы, у девочек с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^{+}CD8^{+}$- лимфоцитов, $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$-лимфоцитов, $CD3^{-}CD19^{+}$-лимфоцитов ($p<0,05$).

На Рисунке 51 приведены основные показатели интерферонового статуса у девочек проспективных групп.

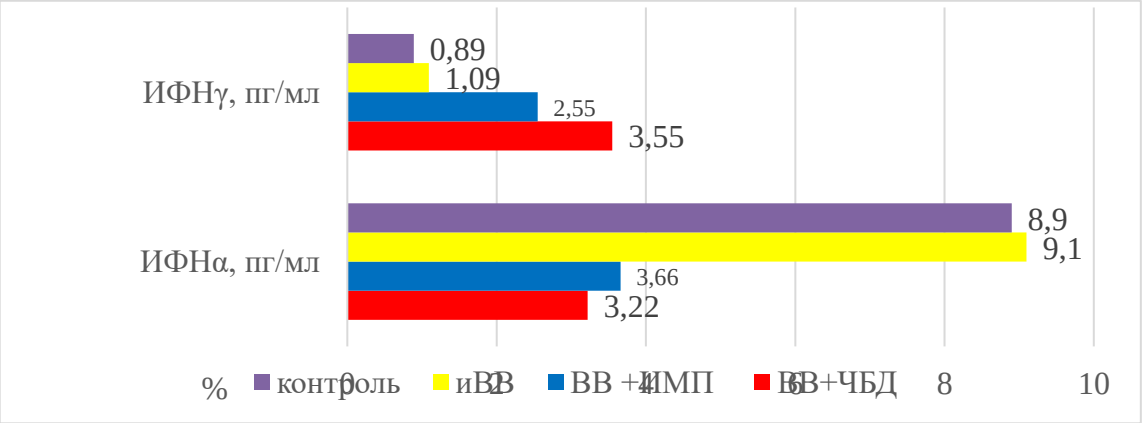


Рисунок 51 — Содержание ИФН у девочек проспективных групп наблюдения

При оценке интерферонового статуса у часто болеющих дошкольниц 5 группы, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками-дошкольницами контрольной группы, определена тенденции к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$). Эти данные свидетельствует о неправильном, асинхронном ответе системы ИФН у часто болеющих девочек, страдающих ВВ, что требует дальнейшего уточнения. При оценке интерферонового статуса у девочек с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками-дошкольницами контрольной группы, определена тенденции к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$).

Считают, что в настоящее время иммунологическое тестирование лучше всего проводить поэтапно, и к иммунологу следует направлять на ранней стадии процесса, при этом дефекты гуморального иммунитета, которые составляют около 65% от первичных иммунодефицитов, как правило, приводят к рецидивирующим инфекциям с инкапсулированными штаммами бактерий [266]. У ЧБД дискутируется проблема иммунодефицита или транзиторных его нарушений [104]. Исследования ряда авторов показывают, что у ЧБД с рецидивирующими формами ВВ – это скорее первое [34, 44, 50, 104, 113].

У девочек с ВВ на фоне ИМП отмечается дефицит цитотоксических Т- и В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток, сывороточного ИФНα., что связано с отсутствием формирования правильных иммунных механизмов на фоне сочетанного урогенитального, часто, хронического воспаления [69, 81, 83]. Созданию порочного круга способствует не только анатомическая смежность органов урогенитального тракта, близость к прямой кишке, но и снижение общей реактивности организма ребенка, прием антибиотиков также приводит к нарушению вагинального микробиоценоза и длительной персистенции воспалительного процесса [52, 53]. Это является причиной частых рецидивов ВВ у девочек с ИМП.

Наши исследования вагинального биотопа показали, что локальная лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения) была выявлена при бактериоскопии практически у всех пациенток 5, 6, 7 групп, во всех случаях лейкоциты имели нейтрофильный характер. По мнению Уваровой Е. В. и соавт. в дошкольном возрасте существует взаимосвязь локального иммунитета влагалища и вагинального микробиоценоза [91].

На Рисунке 52 приведены результаты бактериологического исследования вагинального секрета у девочек-дошкольниц проспективных групп.

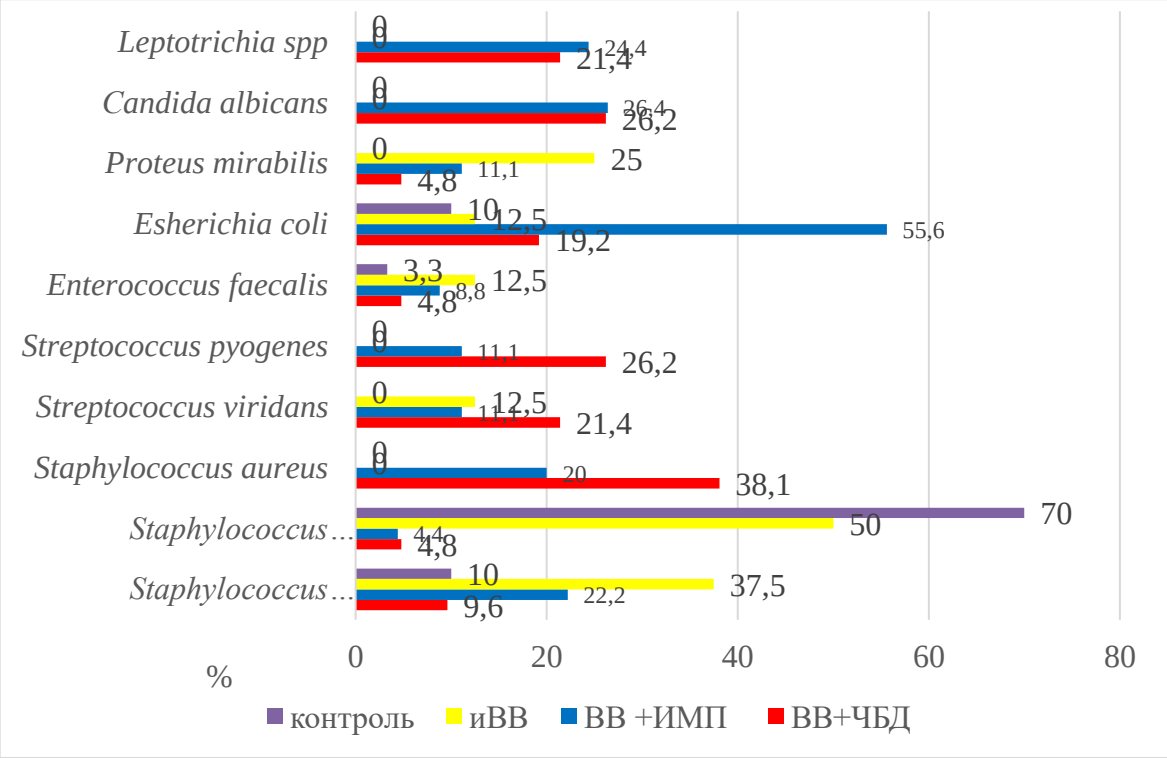


Рисунок 52 — Спектр микроорганизмов, выявленных из влагалища при проведении бактериологического анализа

Представленные на Рисунке 52 данные свидетельствовали, что при ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП значимо чаще, чем у пациенток с иВВ отмечались микстинфекции (95,2%; 93,3%, соответственно против 62,5%, $p<0,05$) и высевались колонии коагулазопозитивного золотистого стафилококка, грамположительных стрептококков, включая бета-гемолитический стрептококк группы А, грамотрицательной кишечной палочки, были обнаружены *Candida albicans* (26,2%; 26,4%, соответственно), *Leptotrichia spp.* (21,4%; 24,4%, соответственно).

Как альтернатива, у пациенток с иВВ и девочек контрольной группы выявлено увеличение частоты грамположительных коагулазонегативных стафилококков. Отмечено, что частота встречаемости коагулазонегативного эпидермального стафилококка во влагалище девочек контрольной группы, по

сравнению с пациентками, страдающими ВВ, была достоверно выше (p <0,05). При этом частота обнаружения сапрофитного стафилококка (37,5%) и *Enterococcus faecalis* (12,5%) была достоверно выше у пациенток с иВВ, по сравнению с пациентками 5, 6 групп и девочками контрольной группы.

У ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 6 группы, значимо чаще высевали коагулазопозитивный золотистый стафилококк (38,1%, 20%, p<0,05), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А) (26,2% против 11,1%, p<0,05), *Streptococcus viridans* (21,4% против 11,1%, p<0,05). При ВВ на фоне ИМП у пациенток 6 группы, в сравнении с иВВ, чаще выявляли *Esherichia coli* (55,6% против 10%, p<0,05). *Proteus mirabilis* выявлялся чаще при изолированном ВВ у пациенток 7 группы, по сравнению с пациентками с частыми простудными заболеваниями 5 группы и 6 – с сочетанной урогенитальной воспалительной патологией. *Candida albicans* и *Leptotrichia spp.* встречались в 5 и 6 группах с аналогичными частотами и отсутствовали в 7 и 8, контрольной, группах. Следует отметить, что при микроскопии мазков у этих пациенток дрожжи или мицелий не визуализировались. В 5, 6 группах преобладали микстинфекции (анаэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые), обильное количество условно-патогенной микрофлоры (УПМ), которая характеризовалась обильным ростом (> 10^4 КОЕ/мл) и факторами патогенности (коагулазопозитивность стафилококков, грамотрицательные бактерии с липополисахаридами в мембране). В контрольной группе отмечались моноинфекции, чаще коагулазонегитивная стафилококковая УПМ. При бактериологическом исследовании мочи в 5, 6 группах выявлялась флора практически алогичная микробному спектру влагалищного секрета в данных группах. Это не противоречит данным Летифова Г.М. и соавт., выявивших при остром пиелонефрите у девочек дошкольного возраста в 80% случаев грамотрицательную флору, а при хроническом пиелонефрите в 30% случаев - *E. coli* [84].

На Рисунке 53 представлена характеристика микробиоценоза влагалища у девочек проспективных групп наблюдения, с учетом абсолютного содержания аэробной и анаэробной микрофлоры.

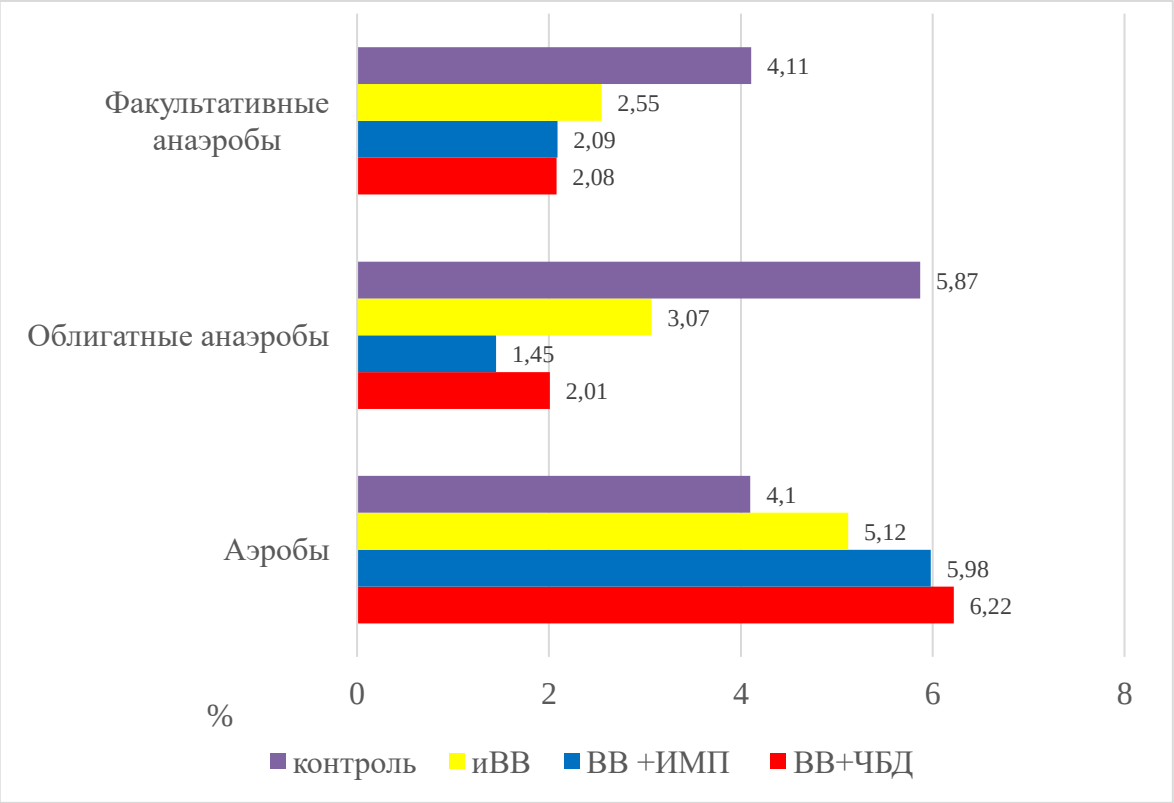


Рисунок 53 — Спектр микроорганизмов, выявленных из влагалища при проведении ПЦР в режиме реального времени

При проведении ПЦР в режиме реального времени выявлено, что в микробиоценозе влагалища у пациенток с сочетанными ВВ 5 и 6 групп абсолютное содержание облигатных и факультативных анаэробов было ниже, чем у пациенток с изолированным ВВ 7 группы. Полученные данные не противоречат результатам исследований Казаковой А. В., которая также при вульвовагинитах у дошкольниц отметила низкое количество облигатной анаэробной микрофлоры [49]. Уваровой Е. В., Казаковой А. В. установлены определенные соотношения аэробной и анаэробной влагалищной микрофлоры в различные периоды полового развития [154]. Детекция влагалищного микроценоза у девочек дошкольного возраста с использованием ПЦР проанализирована в работах Батыровой З. К., Уваровой Е. В.

и соавт. [48]. Уваровой Е. В. и соавт. на основе ПЦР представлена характеристика микробиоценоза влагалища у девочек с простудными заболеваниями в анамнезе [154]. Однако данные исследования проведены в препубертатном периоде. У дошкольниц с сочетанными ВВ особенности микробиоценоза влагалища остаются недостаточно изученными. На Рисунке 54 представлены особенности микробиома влагалища у девочек проспективных групп наблюдения с учетом результатов ПЦР в режиме реального времени.

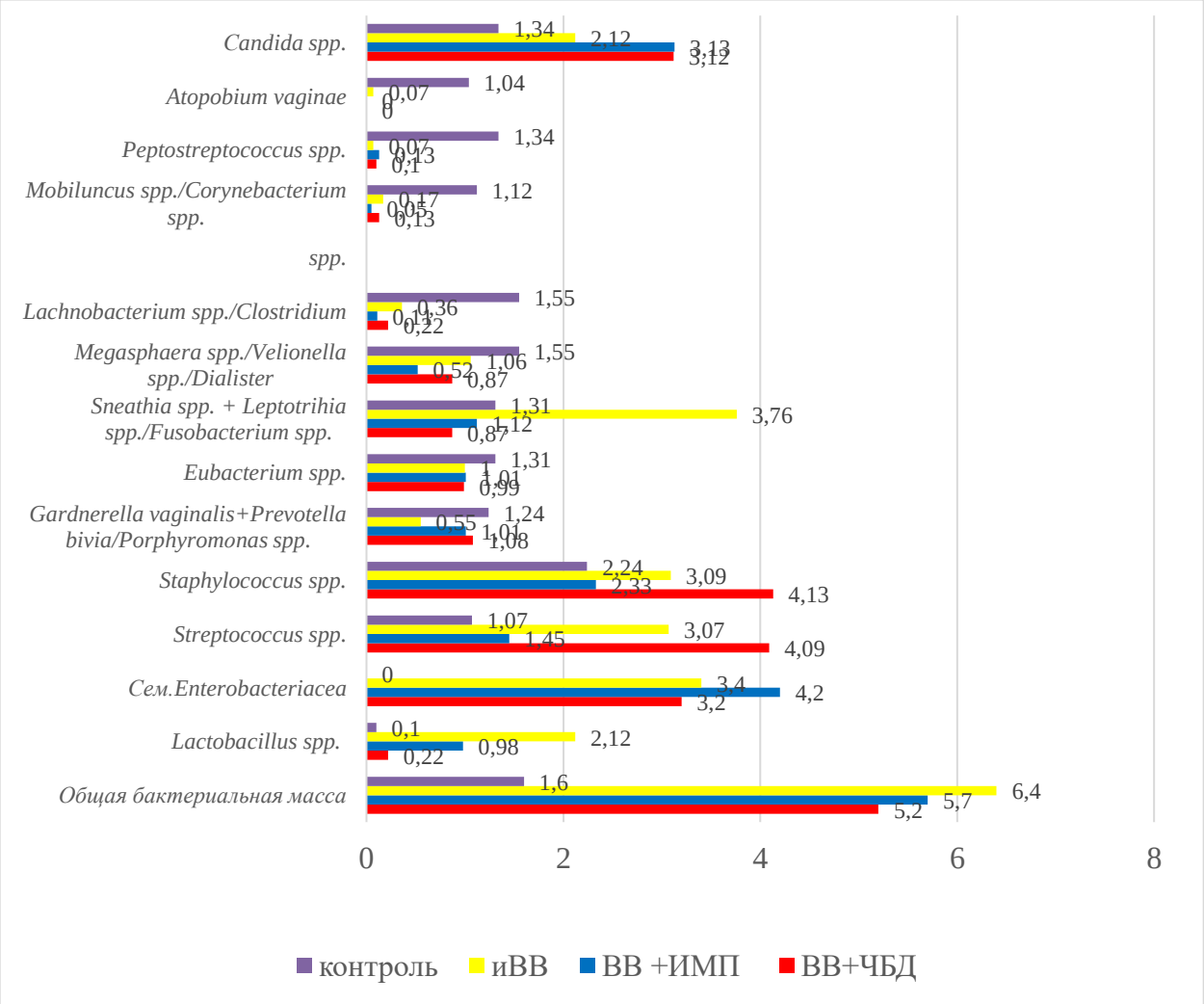


Рисунок 54 — Особенности микробиома влагалища у девочек проспективных групп наблюдения с учетом результатов ПЦР в режиме реального времени.

Представленные на Рисунке 54 данные свидетельствуют, что показатель общей бактериальной массы у пациенток с ВВ 5, 6, 7 групп, по сравнению с девочками контрольной группы, был достоверно выше. Это подтверждает факт о том, что у девочек дошкольного возраста при ВВ он превышает 10^{2-4} КОЕ/мл [151-153]. У ЧБД 5 группы во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*. При этом, у пациенток с ИМП 6 группы определялось достоверное увеличение коллоний *Enterobacteriacea*. Исследования не противоречат данным полученным Батыровой З. К. и соавт. [60]. Однако авторы делают акцент в развитии ВВ на соотношении лактобактерий и гарднерелл [145].

Установлено, что у ЧБД 5 группы, пациенток с ИМП 6 группы были понижены коллонии таких облигатных анаэробов как *Eubacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp*. В отличии от приведенных данных, у девочек-дошкольниц контрольной группы преобладали коллонии облигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium spp., Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Peptostreptococcus spp.*.

В 5 группе у часто болеющих девочек чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, обнаруживали геномы *Streptococcus spp.* (44,4% против 6,2% и 3,3%, соответственно; $p < 0,05$) и *Staphylococcus spp.* (26,4% против 18,6% и 3,3%, соответственно; $p < 0,05$), реже *G. vaginalis+ Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (4,4% против 12,4% и 19,8%; $p<0,05$).

У девочек 6 группы с рекуррентными ИМП чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, встречались геномы сем. *Enterobacteriacea* (61,9% против 12,4% и 6,6%, соответственно; $p < 0,05$), реже представители облигатной анаэробной микрофлоры. Хотелось бы обратить внимание, на отсутствие значимых различий количественных значений выявленных групп микроорганизмов. Полученные

данные не противоречат исследованиям, показавшим, что у здоровых девочек определяется характерный спектр микроорганизмов [60, 90].

Прямые корреляционные связи между показателями общей бактериальной массы влагалища и наличием вагинального транссудата при хроническом ВВ у ЧБД ($r=0,87$, $p<0,05$) и девочек с ИМП ($r=0,79$, $p<0,05$) свидетельствуют об активации локального иммунитета. У девочек с ИМП достоверное увеличение колоний сем. Enterobacteriacea коррелировало с проявлениями дизурического синдрома ($r=0,79$, $p<0,05$) и пролапса уретры ($r=0,89$, $p <0,05$). У ЧБД отмечались корреляционные связи между увеличением геномов *Streptococcus spp.* и наличием продолжительной гнойной влагалищной транссудации ($r=0,84$, $p<0,05$). Отсутствие достоверных корреляций между показателями общей бактериальной массы, повышением генов *Staphylococcus spp.* у здоровых девочек свидетельствуют об автономности мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза.

Рецидивирующий ВВ является следствием или фоном развития ряда соматических заболеваний, сочетаясь с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек других систем [30]. Механизмы рецидива ВВ при сочетанных воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у детей остаются дискутабельными, а лечение ВВ местными антибактериальными средствами неэффективно [166]. Считают, что рецидивы ВВ связаны не только с преморбидным фоном, нарушениями адаптации, но и с дисбиозом кишечника, который часто развивается на фоне антибактериальной терапии [173].

Считают, что в 38-54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, при этом особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМП, частыми простудными заболеваниями остаются недостаточно изученными [173]. Мы выявили микстинфекции практически у всех пациенток 5 и 6 групп.

Для решения вопросов, связанных с прогнозированием рецидивов ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, была проведена динамическая оценка коэффициентов веса факторов риска и с помощью множественного регрессионного анализа, мы

разработали модель прогноза хронического рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП. На основании модели нами разработаны основные принципы ведения пациенток с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ на фоне ИМП.

Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ оценивалась у 234 девочек в возрасте 3-6 лет из диспансерной группы часто болеющих детей, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 48 (20,5 %) пациенток, средний риск – у 94 (40,2 %), высокий риск 92 (39,3%). В отдаленном периоде наблюдения рецидива вульвовагинита не было отмечено ни у одного ребенка с частыми ОРИ и низким и средним риском ВВ, что свидетельствует об эффективности использования модели. Выявлено снижение частоты рецидивов в 8,9% раза при использовании модели прогнозирования у ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p<0,05$).

Эффективность внедрения модели прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ оценивалась у 148 девочек в возрасте 3-6 лет, страдающих ИМП, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 38 (25,7 %) пациенток, средний риск – у 66 (44,6 %), высокий риск 44 (29,7%). При использовании моделирования, ни у одного ребенка с ИМП и низким и средним риском ВВ в отдаленном периоде наблюдения не было отмечено рецидива вульв вагинита, что свидетельствует об эффективности разработанной модели прогноза модели. Выявлено снижение частоты рецидивов в 4,5% раза при использовании модели прогнозирования у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p <0,05$).

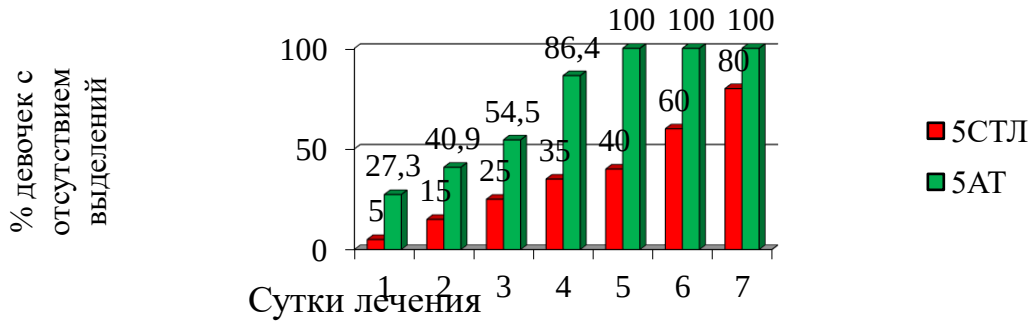
Внедрение разработанных способов прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП проводилось на базе кабинетов врача-акушера-гинеколога ГБУ «РКПЦ» (гл. врач Тангиева М. Ю.), ГБУ «Детская республиканская клиническая больница» (гл. врач Балаев М-Б. Х.) и ГБУЗ «Детская городская поликлиника» (гл. врач Нальгиева Х. З.) РИ.

На сегодняшний день отсутствуют крайне необходимые для детских гинекологов и педиатров алгоритмы лечения ВВ у дошкольниц, при этом междисциплинарный подход в данной проблеме, возможно, предотвращает хронизацию, способствуя профилактике отдаленных репродуктивных проблем, связанных с формированием стойких нарушений вагинального биотопа. Несмотря развитие детской гинекологической службы, частота хронических ВВ у девочек не имеет тенденции к снижению, что связано с запоздалым лечением или неоправданным применением антибиотиков [30]. Отмечают, что стандартное лечение хронического ВВ с использованием антибиотиков, антисептиков оказывается не только неэффективным, но и приводящим к стойким нарушениям вагинального биотопа, при этом считают оправданным применение поэтапной коррекции [63, 64, 30]. Перспективным направлением является использование комплекса бактериофагов и ИФН [83].

В зависимости от проводимой терапии пациентки 5 группы были разделены на 5 СТЛ – 20 девочек 5 группы, получавших стандартное лечение и 5 – 22 девочек 5 группы, получающие адъвантную терапию (АТ).

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра и бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований вагинального секрета через 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

На Рисунке 55 представлены особенности ингибирования патологических вагинальных выделений в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

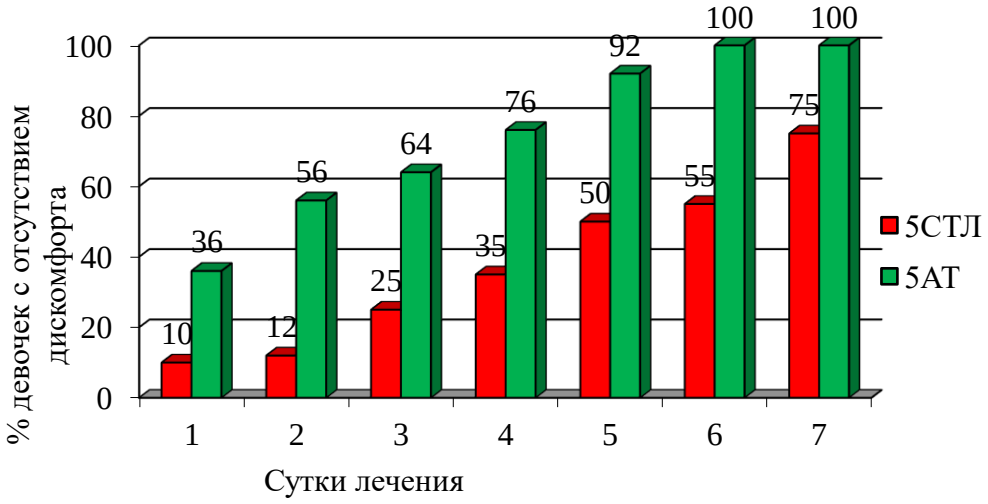


**p <0,05*

Рисунок 55 — Купирование симптома влагалищных выделений у пациенток 5 группы в зависимости от варианта лечения

Установлено, что у ЧБД 5 АТ группы статистически достоверно быстрее купировались выделения из влагалища (в среднем за 3,6±0,05 суток против 7,7±0,09 суток у пациенток 5 СТЛ группы).

На Рисунке 56 представлена динамика снижения дискомфорта в области гениталий в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

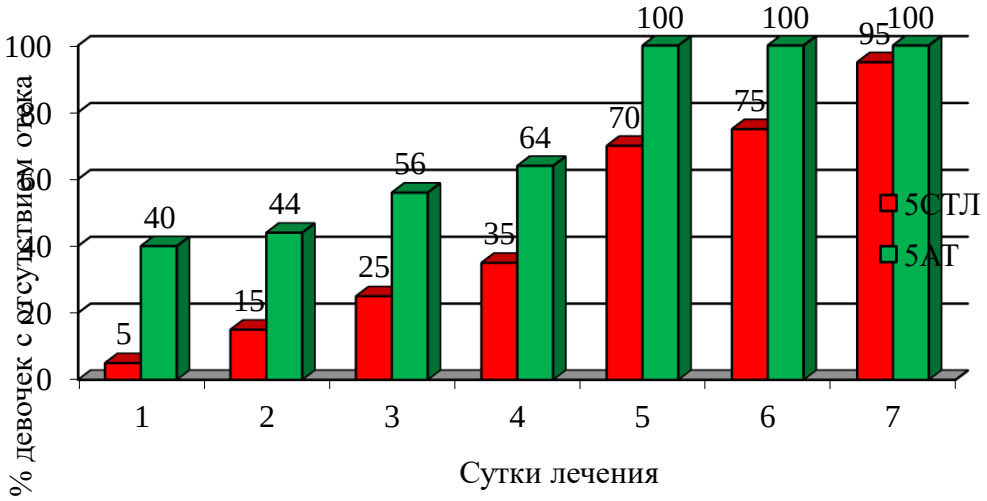


**p <0,05*

Рисунок 56 — Суточная динамика снижения дискомфорта в области гениталий у пациенток 5 группы в зависимости от варианта лечения

На представленном Рисунке 56 видно, что у ЧБД 5 АТ группы статистически достоверно быстрее купировался дискомфорт в области гениталий (в среднем за 1,7±0,03 суток против 8,9±0,04 суток у пациенток 5 СТЛ группы, *p<0,05*). Хотелось бы отметить, что практически у 56% пациенток 5 АТ группы отмечали отсутствие дискомфорта уже на 2 сутки лечения. Стандартное лечение устраняло дискомфорт у 50% пациенток 5 СТЛ группы только на 5 сутки лечения.

На Рисунке 57 отражена динамика снижения отека в области гениталий в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.



**p <0,05*

Рисунок 57 — Купирование отека влагалища у пациенток 5 группы в зависимости от варианта лечения

Рисунок 57 свидетельствует, что у ЧБД 5АТ группы статистически достоверно быстрее купировался отек в области влагалища (в среднем за 1,8±0,05 суток против 6,7±0,05 суток у пациенток 5 СТЛ группы, *p <0,05*). Хотелось бы отметить, что практически у 56% пациенток 5 АТ группы отмечали отсутствие дискомфорта уже на 3 сутки лечения. Стандартное лечение устраняло вагинальный отек у 50% пациенток 5 СТЛ группы только на 5 сутки лечения. При

гинекологическом исследовании, проведенном через 10 дней после лечения, у всех пациенток 5 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета (лейкоциты не более 5 в поле зрения, эпителий 3-6 в поле зрения, кокки в незначительном количестве). Хороший результат лечения был отмечен во всех наблюдениях при анаэробно-аэробной этиологии и при сочетании бактериального вульвовагинита с грибковой инфекцией. При этом в 5 СТЛ группе отмечалась полная элиминация аэробной микрофлоры. Через месяц наблюдения двум пациенткам из 5 СТЛ группы потребовалась дополнительная антиаэробная коррекция с применением антибактериального препарата по поводу рецидива ВВ.

На Рисунке 58 отражена изменение общей бактериальной массы в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

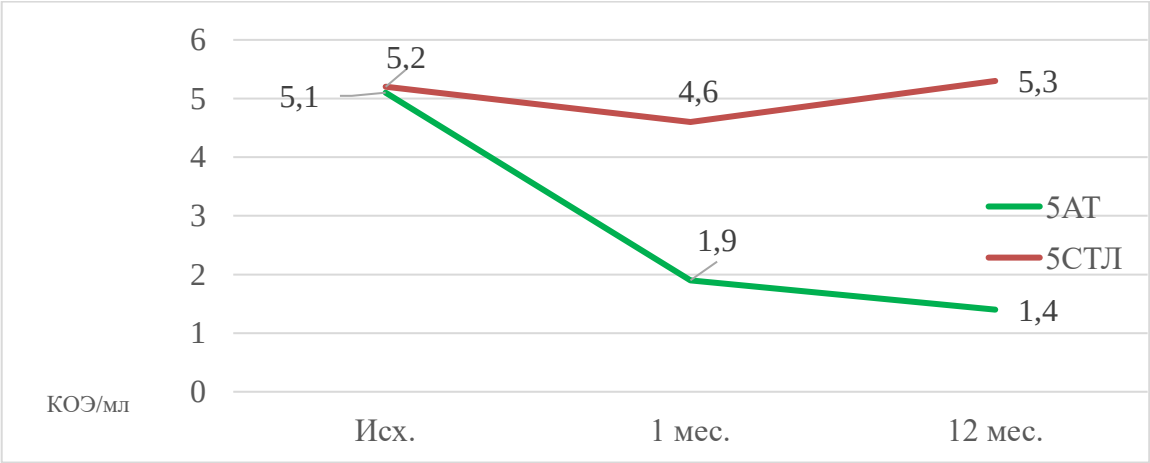


Рисунок 58 — Изменение общей бактериальной массы в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

Результаты сравнительного анализа данных ПЦР после лечения у пациенток 5 группы показали, что как через 1 месяц, так и через 12 месяцев после АТ отмечалось уменьшение общей бактериальной массы вагинального секрета. Аналогичные изменения касались и логарифмического роста микробных геномов *Сем. Enterobacteriacea, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* ($p<0,05$) (Рисунки 59 - 61).

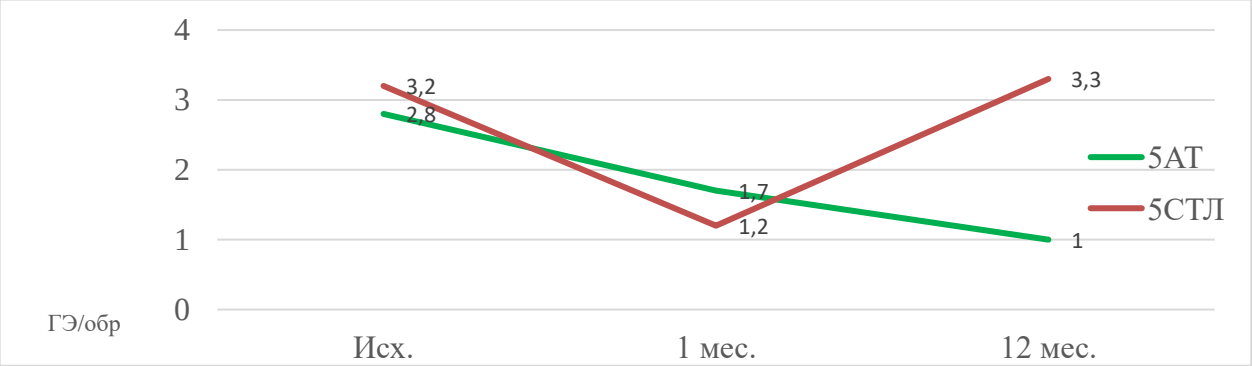


Рисунок 59 — Изменение колоний сем. *Enterobacteriaceae* в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

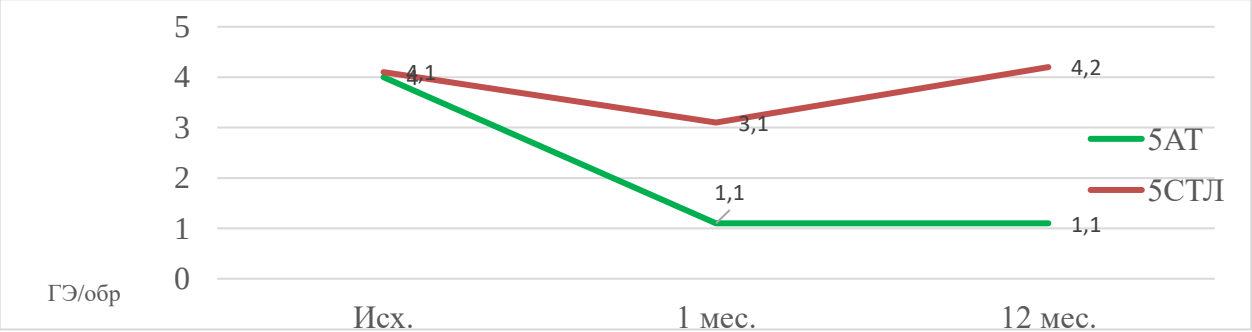


Рисунок 60 — Изменение колоний *Streptococcus spp.* в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

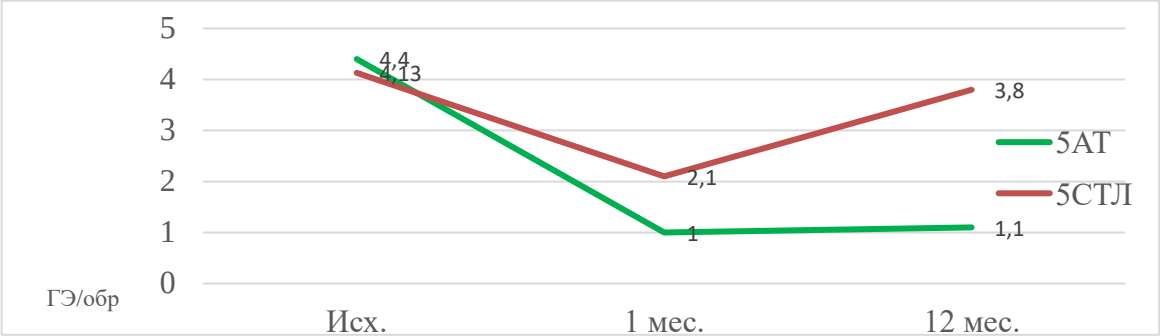


Рисунок 61 — Изменение колоний *Staphylococcus spp.* в динамике лечения ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

После стандартного лечения у ЧБД 5 СТЛ группы также к 1 месяцу после лечения отмечалось достоверное снижение аналогичных показателей. Однако через 12 месяцев картина микробиоценоза возвращалась к исходным позициям. С этим мы связываем и наличие рецидивов ВВ у пациенток 5 СТЛ группы в ходе проспективного наблюдения. Так было выявлено, что в результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 5 СТЛ группе отмечались в 58% случаев. Хотелось бы отметить, что в 5 АТ группы рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры с отсутствием роста (менее 10^4 ГЭ/обр.). Было отмечено, что спустя 1, 12 месяцев после окончания лечения практически у всех пациенток 5 АТ группы при микроскопии влагалищного секрета отмечался I тип вагинального мазка, характерный для нормального микробиоценоза (число лейкоцитов не более 5 в поле зрения). Мы предлагаем следующий алгоритм коррекции (Рисунок 62).

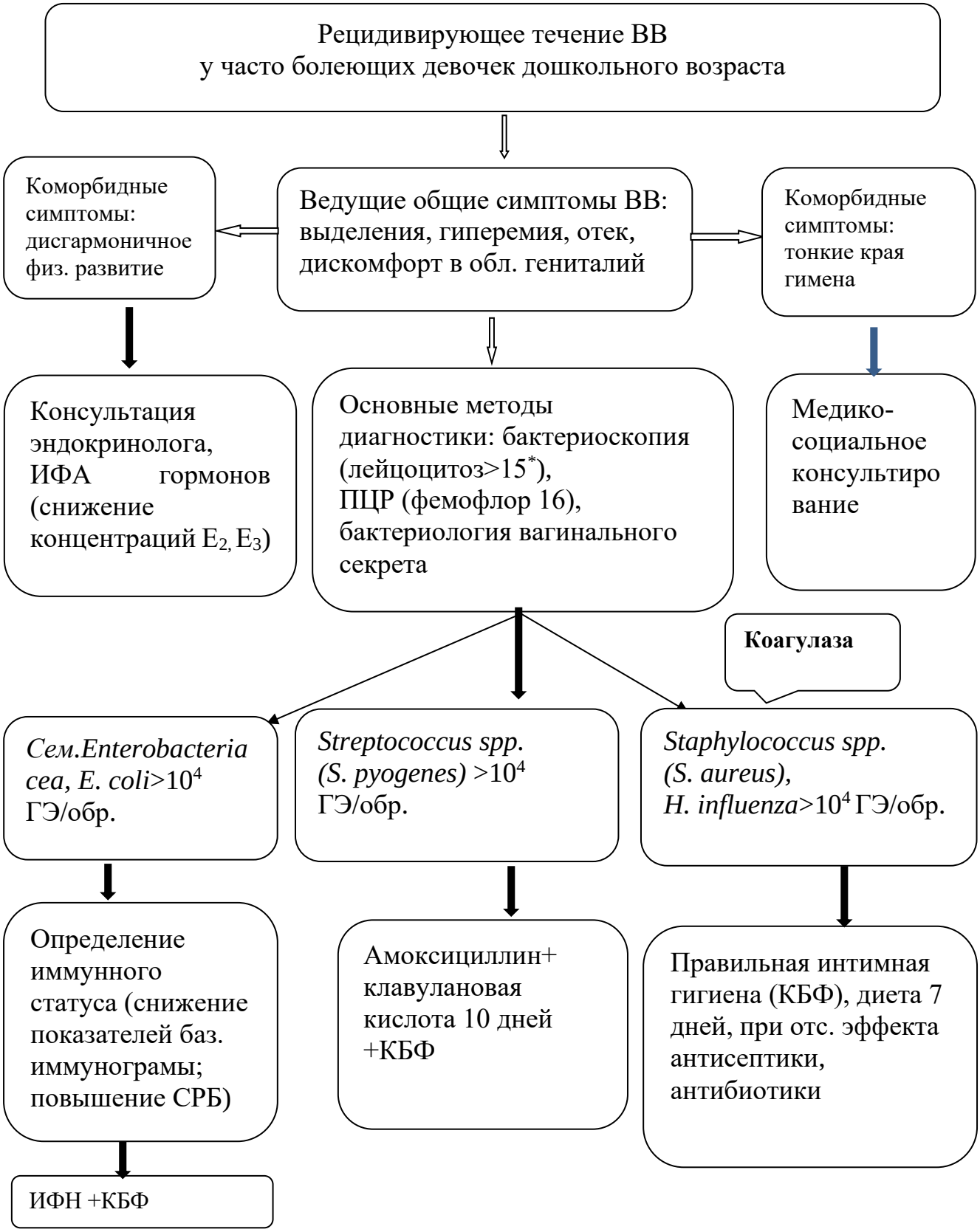


Рисунок 62 – Схема лечебно-диагностического алгоритма при ВВ у часто-болеющих девочек

Ведущими симптомами рецидивирующего ВВ у ЧБД являются выделения из влагалища, гиперемия, отек, дискомфорт в области гениталий. Коморбидная симптоматика связана с умеренно дисгармоничным физическим развитием, что требует консультации эндокринолога и проведения ИФА, включая определение E_3. К коморбидной симптоматике можно отнести и истончение краев гимена, что требует проведения медико-социального консультирования, включая консультацию психолога.

К основным методам диагностики ВВ у ЧБД следует отнести традиционную бактериоскопию (лейкоцитоз>15 в поле зрения), ПЦР в режиме реального времени, реже, и учитывая показания, бактериологию вагинального секрета.

При обнаружении во влагалищном секрете *сем. Enterobacteriaceae,* включая *E. coli*>10^4 ГЭ/обр. следует провести исследование иммунного статуса ребенка. При этом, снижение показателей базовой иммунограммы, повышение СРБ свидетельствуют о выраженных иммунных расстройствах, включая врожденный иммунитет. Общеизвестно, что патологические эффекты грамотрицательной микрофлоры реализуются благодаря так называемому липопротеиду (син. эндотоксин) [76]. Эндотоксин играет большую роль в хронизации воспалительных заболеваний, с неспецифическим эффектом [24]. Поэтому в адъювантную терапию ВВ у ЧБД необходимо включать ИФН и комплекс бактериофагов (КБФ).

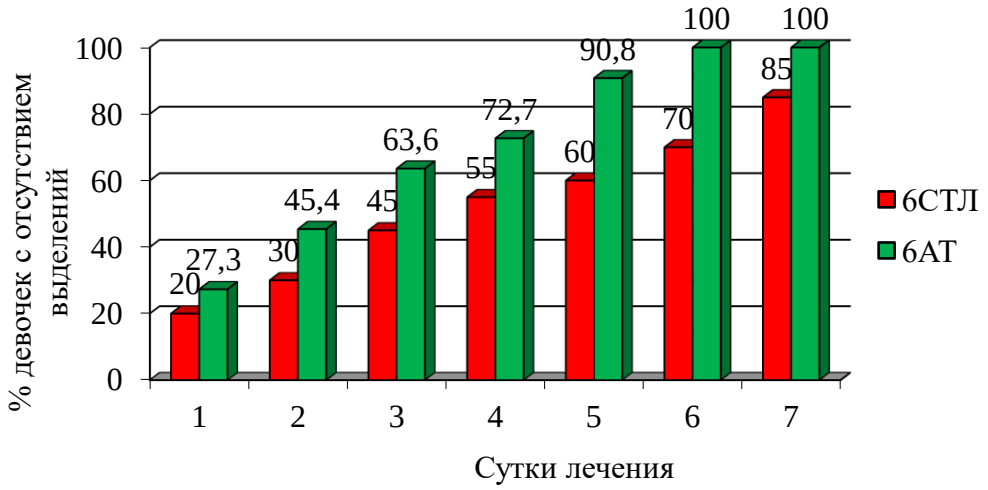
Наличие во влагалищном секрете *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*) >10^4 ГЭ/обр. требует назначения 10-ти дневного курса, включающего Амоксициллин+клавулановая, кислота, и дополнительно - КБФ.

Если были выявлены *Staphylococcus spp. (S. aureus), H. influenza* >10^4 ГЭ/обр. в основе коррекции лежит правильная интимная гигиена, диета, дополнительно - КБФ, 7 дней, при отсутствии эффекта - антисептики.

Пациентки 6 группы были аналогично стратифицированы на 6 СТЛ – 20 девочек 6 группы, получавших стандартное лечение и 6АТ – 25 девочки 6 группы, получающие адъвантную терапию. Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного

гинекологического осмотра и бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований вагинального секрета через 14 дней, 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

На Рисунке 63 представлены особенности снижения влагалищных выделений ВВ у пациенток с ИМП 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.



**p <0,05*

Рисунок 63 — Купирование симптома влагалищных выделений у пациенток 6 группы в зависимости от варианта лечения

Выявлено, что у пациенток 6 АТ группы быстрее снижались выделения из влагалища (в среднем за 3,2±0,02 суток против 6,6±0,05 суток у пациенток 6 СТЛ группы). На Рисунке 64 представлена динамика снижения дискомфорта в области гениталий в динамике лечения ВВ у пациенток 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

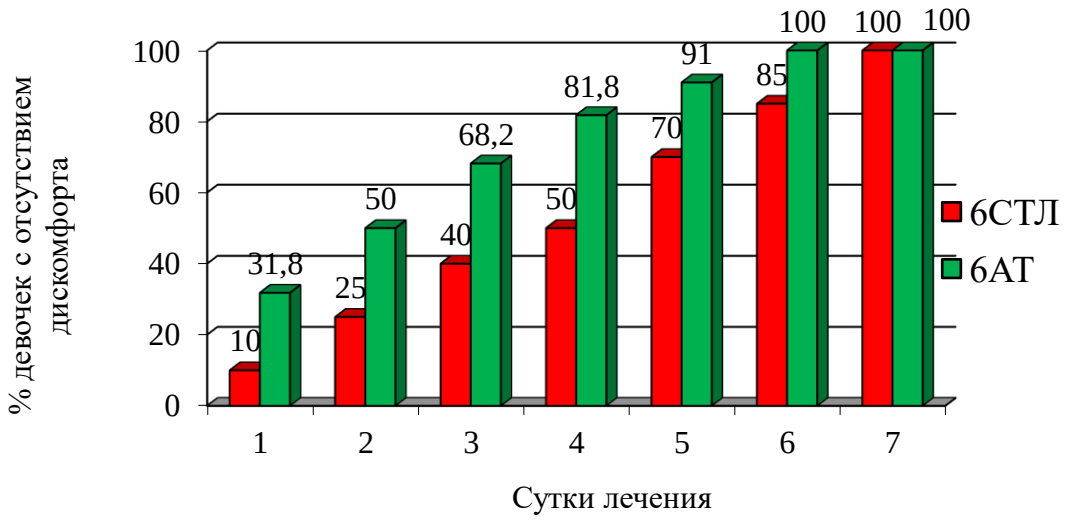
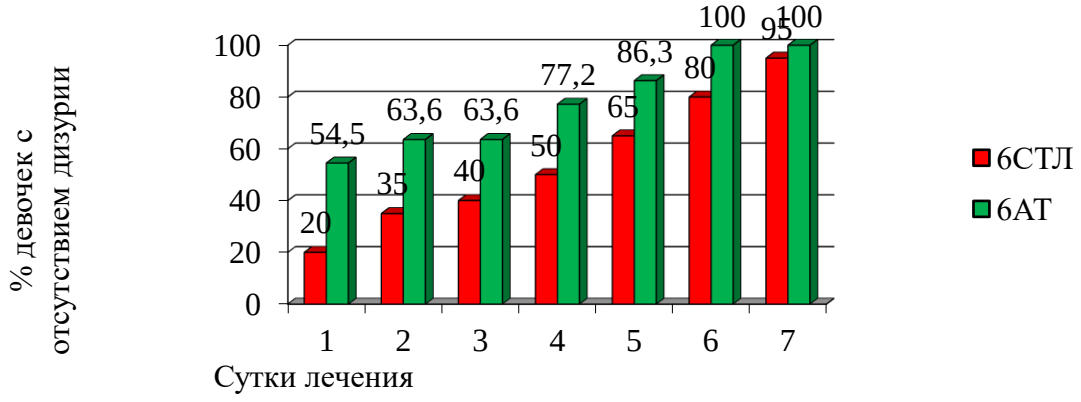


Рисунок 64 — Купирование дискомфорта в области гениталий у пациенток 6 группы в зависимости от варианта лечения, *$p < 0,05$

Представленные данные свидетельствуют, что у пациенток 6 АТ группы статистически достоверно быстрее снизился дискомфорт в области гениталий (в среднем за 3,7±0,02 суток против 10,9±0,3 суток у пациенток 6 СТЛ группы, $p < 0,05$). Хотелось бы отметить, что практически 50% пациенток 6 АТ группы отмечали отсутствие дискомфорта уже ко 2 суткам адъювантной терапии ВВ. Стандартное лечение устраняло дискомфорт у 50% пациенток 5 СТЛ группы только на 4 сутки.

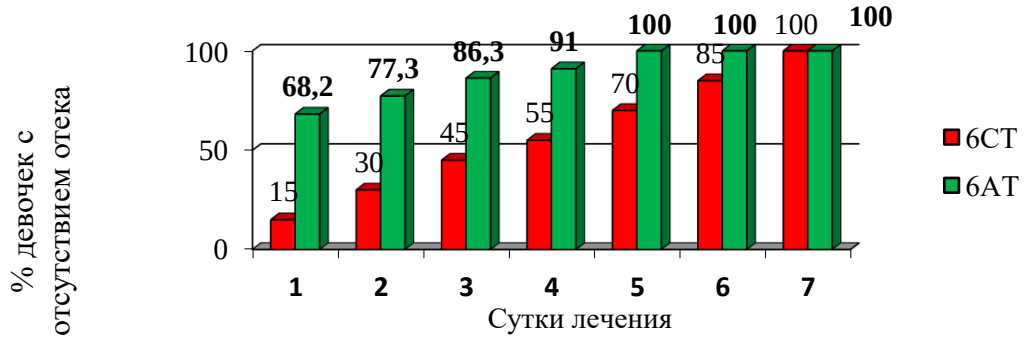
На Рисунке 65 представлена динамика снижения дизурической симптоматики, включая болезненное мочеиспускание, частые позывы к мочеиспусканию в динамике лечения ВВ у пациенток 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.



p <0,05

Рисунок 65 — Динамика дизурии у пациенток 6 группы в зависимости от варианта лечения

Представленные данные свидетельствуют, что у пациенток 6 АТ группы быстрее снизился ряд дизурических проявлений (в среднем за 1,5±0,02 суток против 10,4±0,2 суток у пациенток 6 СТЛ группы, p <0,05). Хотелось бы отметить, что практически 50% пациенток 6 АТ группы отмечали отсутствие дискомфорта уже на 1-2 сутки адъювантной терапии ВВ. Стандартное лечение устраняло дизурию у 50% пациенток 6 СТЛ группы только на 4 сутки. Динамика ингибиции отека у пациенток 6 группы в зависимости от варианта лечения представлена на Рисунке 66.



p <0,05

Рисунок 66 — Динамика ингибиции отека у пациенток 6 группы в зависимости от варианта лечения

Полученные нами результаты в области применения АТ ВВ у пациенток с ИМП свидетельствуют, что отечность в области вульвы и влагалища исчезла на 1,7±0,03 сутки, что достоверно раньше, чем у пациенток 6 СТЛ группы (на 5,5±0,02 сутки, p<0,05).

При гинекологическом исследовании, проведенном через 14 дней после начала лечения, у всех пациенток 6 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета.

На Рисунке 67 отражено изменение общей бактериальной массы в динамике лечения ВВ у пациенток 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

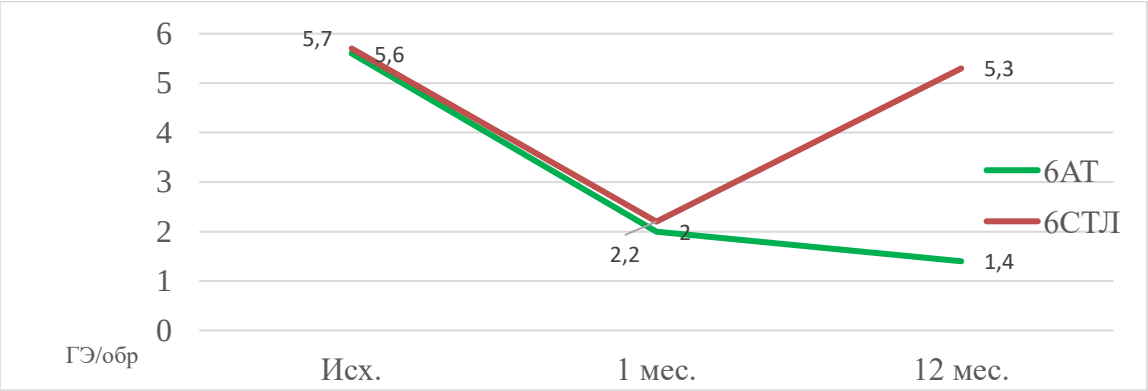


Рисунок 67 — Изменение общей бактериальной массы в динамике лечения ВВ у пациентов 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

Установлено, что у девочек 6 группы с ВВ на фоне ИМП на фоне адъювантной терапии общая микробная обсемененность (M±m, δ, ДИ-95%) снижалось с lg 5,7±0,09; 0,2; 4,8-6,2 до lg 2,0±0,03; 0,5; 1,4-2,0 ГЭ/обр. (через 1 мес.) и lg 1,8±0,01;0,4; 0,9-1,5 ГЭ/обр. (через 12 мес.) (p<0,05). У пациенток 6 группы СТЛ общая микробная обсемененность через 1 месяц после лечения снижалась, однако через 12 месяцев находилась на исходных позициях.

На Рисунке 68 приведено изменение колоний сем. *Enterobacteriaceae* в динамике лечения ВВ у пациенток 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

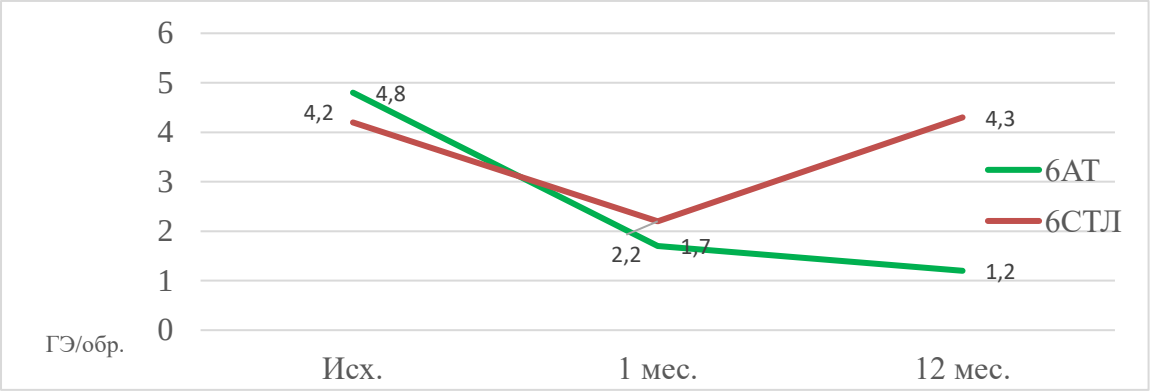


Рисунок 68 — Изменение колоний сем. *Enterobacteriaceae* в динамике лечения ВВ у пациентов 6 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

В результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 6 СТЛ группе отмечались у 80%, в 6 АТ рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^4 ГЭ/обр.) и патогенных свойств. Результаты сравнительного анализа данных бактериологического исследования после лечения также показали эффективность применения адъювантной терапии ВВ у пациенток 6 группы. Так, после комплексного лечения, у пациенток с ИМП 6 группы уменьшились микробные колонии (M±m, δ, ДИ-95%) *сем. Enterobacteriacea* с lg 4,8±0,05; 0,2; 2,8-6,2 до lg 1,7±0,03; 0,5; 1,4-2,0 ГЭ/обр. (через 1 мес) и lg 1,2±0,09;0,4; 0,9-1,5 ГЭ/обр. (через 12 мес) ($p<0,05$). У пациенток 6 группы СТЛ колонизации *Enterobacteriacea* через 1 месяц после лечения снижались, однако через 12 месяцев возвращались на исходные позиции. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения АТ, включая ИФН и КБФ, в профилактике рецидивов ВВ у девочек с инфекциями

мочевых путей. Мы предлагаем следующий алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у девочек с ИМП (Рисунок 69).

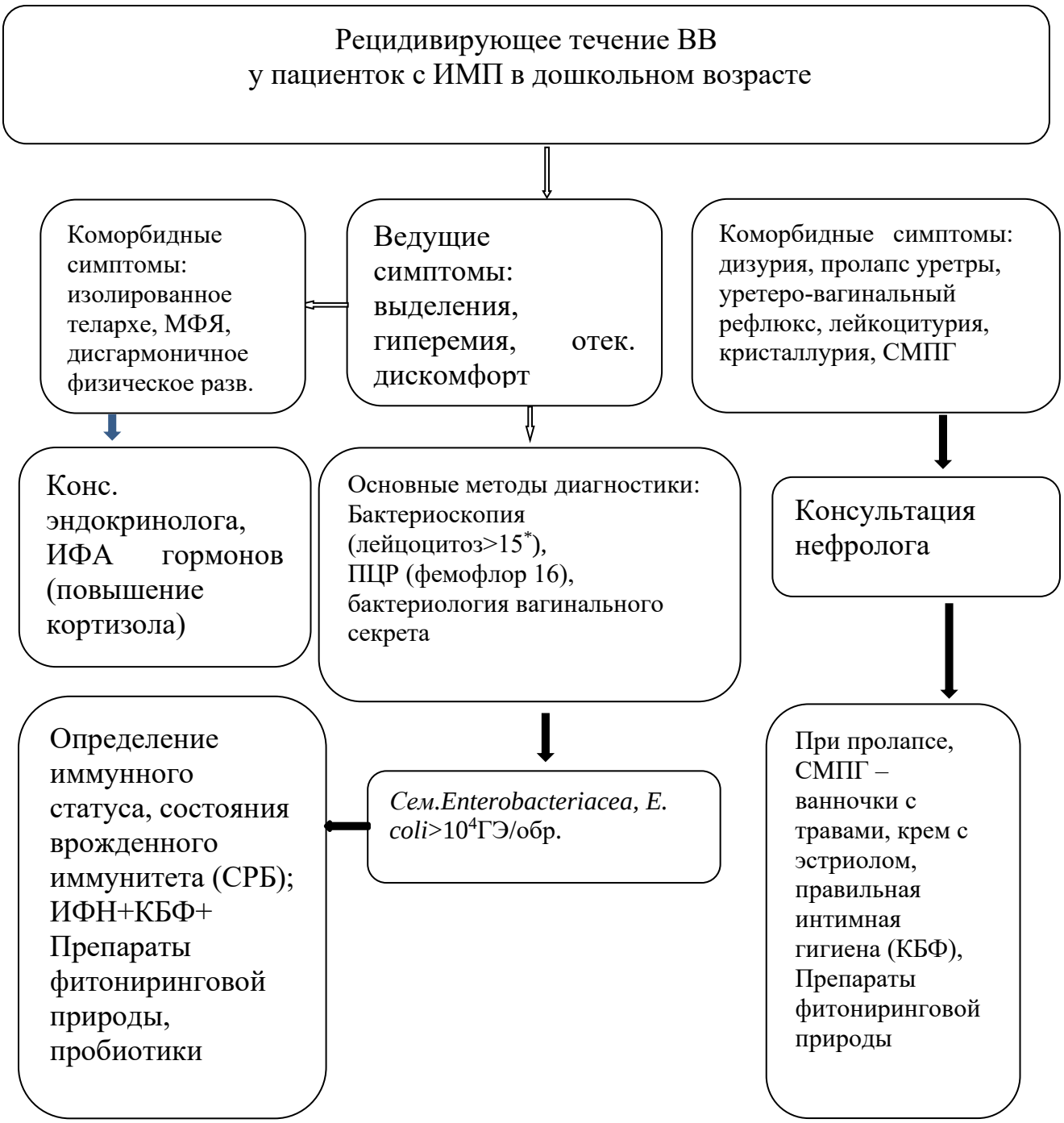


Рисунок 69 – Схема лечебно-диагностического алгоритма при ВВ девочек с ИМП

Установлено, что ведущими симптомами рецидивирующего ВВ у пациенток с рекуррентными ИМП являются выделения из влагалища, гиперемия, отек, дискомфорт в области гениталий. При этом особенности коморбидной симптоматики были связаны у ряда пациенток с умеренно дисгармоничным физическим развитием, наличием признаков изолированного телархе, мультифолликулярной ультразвуковой структурой яичников, что требует консультации эндокринолога и проведения ИФА, включая определение кортизола. К коморбидной симптоматике можно отнести ряд симптомов, включая дизурию, пролапс уретры, наличие уретеро-вагинального рефлюкса, лейкоцитурии, кристаллурии, СМПГ, что требует консультации не только врача-акушера-гинеколога, врача-педиатра участкового, но и нефролога.

К основным методам диагностики ВВ у пациенток с ИМП также следует отнести традиционную бактериоскопию (лейкоцитоз>15 в поле зрения), ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 17), реже, и учитывая показания, бактериологию вагинального секрета.

При обнаружении во влагалищном секрете Сем.*Enterobacteriaceae*, включая *E. coli*>10^4 ГЭ/обр. следует провести исследование иммунного статуса ребенка. При этом, снижение показателей базовой иммунограммы, повышение СРБ свидетельствуют о выраженных иммунных расстройствах, включая врожденный иммунитет. Общеизвестно, что патологические эффекты грамотрицательной микрофлоры реализуются благодаря так называемому липопротеиду (син. эндотоксин) [76]. Эндотоксин играет большую роль в хронизации воспалительных заболеваний, с неспецифическим эффектом [24]. Поэтому в адъювантную терапию ВВ у ЧБД необходимо включать ИФН и комплекс бактериофагов (КБФ). При пролапсе, СМПГ – ванночки с травами, крем с эстриолом, правильная интимная гигиена (КБФ), препараты фитонирингoвой природы. Эффект последних при ИМП у детей показан в работах В.В. Длин и соавт. [32, 33, 100]. Однако в нашем исследовании показан эффект применения Канефрона в комплексном лечении ВВ у пациенток с рекуррентными ИМП.

Предлагаемая нами схема лечения предопределяет снижение потребности в длительном курсе антибактериальной терапии, что является наиболее значимой проблемой педиатрии и детской нефрологии. Продолжительное назначение антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению факультативными условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что в свою очередь, повышает риск развития хронических бактериальных инфекций. Девочки дошкольного возраста с ИМП относятся к группе риска развития хронических, рецидивирующих форм вульвовагинита [52]. У таких пациенток не эффективно стандартное противовоспалительное лечение. Эффект достигается применением комплексного лечения с использованием АТ.

Адьювантная терапия вульвовагинита, включающая применение препарата, содержащего рекомбинантный интерферон, альфа 2b и высокоактивные антиоксиданты - аскорбиновую кислоту и альфа токоферола ацетат и КБФ улучшает состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов ВВ у девочек–дошкольниц, страдающих частыми простудными заболеваниями и инфекциями мочевых путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время у девочек дошкольного возраста часто встречаются рецидивирующие формы бактериального вульвовагинита. Последний нередко выявляют у дошкольниц с частыми острыми респираторными инфекциями и инфекциями мочевых путей. Однако вопросы патогенеза рецидивирующего течения вульвовагинита остаются нерешенными. Не уточнена взаимосвязь и взаимовлияние влагалищных микробиотических нарушений в становлении общей реактивности организма, связанной с изменением возрастного гормонального и иммунного статуса девочки.

Отмечают, что у ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, включая ВВ, а ОРИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний [136]. Поэтому считают, что при профилактике и лечении ВВ в дошкольном возрасте необходимы комплексные междисциплинарные дифференцированные подходы с участием акушеров-гинекологов и педиатров.

Стандарт лечебных воздействий, включающий антибиотики и антисептики, не учитывает возрастные аспекты иммунной системы, и оказывается при рецидивирующем течении вульвовагинита не эффективным. Кроме того, ряд авторов отмечает, что антибиотикотерапия в дошкольном возрасте, как правило, нарушает микробный гомеостаз и препятствует развитию иммунитета и микробиома ребенка [40].

Поэтому оптимизация адъювантного лечения рецидивирующих форм вульвовагинита у девочек дошкольного возраста имеет актуальное значение.

Возможности использования в адъювантной терапии бактериофагов, имуномодуляторов требуют дальнейшего изучения.

Учитывая, что в клинической практике обследованием, постановкой диагноза, процессом лечения девочки с рецидивами ВВ занимаются акушеры-

гинекологи, педиатры, необходима разработка единого клинико-диагностического алгоритма для эффективного диспансерного наблюдения девочки в амбулаторном звене здравоохранения. Такой подход предотвращает хронизацию ВВ, развитие нарушений менструальной и репродуктивной функции в будущем [63, 64].

В Республике Ингушетия имеются проблемы оказания педиатрической и акушерско-гинекологической помощи, неблагополучные тенденции в области детского здоровья, включая частые простудные заболевания и инфекции мочевых путей [8, 9, 89, 103, 137-139]. Так, было установлено, что среди девочек дошкольного возраста, проживающих на территории Республики Ингушетия, выявляется высокая частота ИМП, увеличение доли часто болеющих детей и распространенности ВВ. Достоверное увеличение распространенности ВВ в 2015 г коррелировало с ростом частоты ИМП ($r=0,76$; $p<0,05$) и ЧБД ($r=0,72$; $p<0,05$). Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г также было взаимно связано со снижением частоты ЧБД ($r=0,78$; $p<0,05$) и пациенток ИМП ($r=0,82$; $p<0,05$).

Установлено, что у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и пациенток с ИМП отмечаются достоверно чаще рецидивирующие, хронические формы ВВ, что подтверждает мнение Гуркина Ю. А. и соавт., что ВВ на фоне экстрагенитальной патологии относится к истинному тяжелому ВВ, резистентному к стандартному лечению [5, 30]. Отсутствие коррекции и реабилитации гинекологической патологии в данной когорте пациенток может привести к стойким нарушениям вагинального микробиоценоза, «вагинальному бесплодию» [5, 30]. Это определило вектор наших исследований, связанных с изучением особенностей вагинальной микробиоты у девочек дошкольного возраста с учетом экстрагенитальной патологии (часто болеющие девочки, пациентки с рекуррентными ИМП) и специфики региональных факторов риска Республики Ингушетия.

Было установлено, что у ЧБД и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ значимо преобладал отягощенный социальный

анамнез. Барахоева Л. Р., Арсельгова М. А. связывают социально-экономическое развитие Республики Ингушетия и проблемы здравоохранения [13].

При анализе представленных историй развития ребенка мы не находили таких важных сведений социального анамнеза, как психологический климат в семье, наличие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и особенности ухода за ним. Поэтому данные вопросы были включены в специально разработанную нами социальную анкету для пациенток перспективных групп наблюдения.

Дополнительно в проспективном исследовании установлено, что в семьях девочек с сочетанным ВВ, денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума, и соответственно, присутствовало несбалансированное неполноценное питание. Барахоева Л. Р., Арсельгова М. А. полагают, что главным препятствием социального благополучия Республики Ингушетия является ограничение по доходам [13]. По данным авторов, доля населения РИ с доходами ниже прожиточного минимума имеет тенденцию роста за последние 5 лет, что является отрицательным явлением.

Выявлено, что уровень гигиенической культуры был значимо выше у девочек контрольной 8 группы, по сравнению с другими группами. Самый низкий уровень гигиены отмечался в 7 группе у пациенток с иВВ, при этом у 37,5% матерей практически отсутствовали знания о правилах интимной гигиены девочки, ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у ½ больных девочек, ежедневная смена нижнего белье была отмечена у 1/3, 84,4% девочек не имели отдельной мочалки и полотенца. Девочки контрольной 8 группы в 56,7% случаев пользовались индивидуальными средствами гигиены. Исследования, проведенные Уваровой Е. В. и соавт., статистически достоверно показали большое значение гигиенической культуры и практики в этиологии ВВ у девочек [149-151]. Однако, мы согласны с мнением Гуркина Ю. А. и соавт., что это практически всегда легкие формы ВВ, проходящие от правильного ухода и местной санации, включая

применения отваров трав (ромашка, шалфей, эвкалиптовый лист) [30]. При сочетанных ВВ ведущую роль играет состояние реактивности макроорганизма, это тяжелые рецидивирующие формы, нуждающиеся в персонализированном лечении.

В проспективных группах также, как и в ретроспективных, социальный статус был достоверно ниже у девочек, страдающих ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП. Однако у этих же пациенток социальный анамнез сопровождался повышением частоты плохих жилищно-бытовые условий, низкой материальной обеспеченностью семьи, нарушениями со стороны санитарно-гигиенических условий воспитания ребенка и особенностей гигиенического ухода за ним.

Наши данные свидетельствовали о значимом преобладании данных об отягощенном биологическом анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с дошкольницами 7 и 8 групп. Так, ЧБД 5 группы и дошкольницы с ИМП 6 группы, в отличие от пациенток 7 группы с изолированными формами ВВ имели значимое количество случаев осложнений гестации. Так, в 5 группе отмечались такие состояния как рвота беременных (16,7%), угрожающий аборт (020.0) во I триместре (11,9%) и преждевременные роды (060) в III триместре (11,9%). При этом, в 6 группе наиболее часто встречался гестационный пиелонефрит (22,0%). У девочек 5 и 6 групп отмечалось аналогичное количество антенатальных осложнений и достоверно чаще, чем у пациенток 7 группы с иВВ (78,6%; 82,4%, против 18,8%; $p < 0,05$). У ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с пациентками 7 группы с иВВ и девочками контрольной группы, значимо чаще отмечалось родоразрешение путем кесарева сечения ($p < 0,05$). У ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, было достоверно короче время грудного вскармливания или оно практически отсутствовало, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы.

Выявлено, что болезненное мочеиспускание чаще наблюдалось у пациенток с ИМП 6 группы, чем у ЧБД 5 группы (62,2% против 7,1%, $p < 0,05$). ВВ

практически у всех девочек с ИМП (пятая группа) сопровождался лейкоцитурией (100%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 28,6% в 5 группе и 8,8% в 7-й группе, p<0,05), однако в данной когорте пациенток значимо реже, чем у пациенток 5 и 7 групп, наблюдались выделения из половых путей (55,6% против 100%, p<0,05). Fleisher G. R. связывает начало дизурической симптоматики с наличием вульвовагинита у девочки [224]. Общие клинические признаки вульвовагинита у девочек дошкольного возраста не противоречат данным Garden A. S. [227]. Однако в работах автора отсутствует детализация представленных нами в данной работе коморбидных признаков вульвовагинита.

Выявлено, что длительность заболевания ВВ у девочек с ИМП была значимо выше, чем у пациенток с ВВ на фоне простудных заболеваний и при иВВ. Stein R.et al. также указывали на тяжелое, затяжное, рецидивирующее течение сочетанных урогенитальных инфекций у девочек дошкольного возраста [275]. При этом хотелось бы отметить, что длительность заболевания ВВ (в месяцах) у ЧБД также была достоверно выше, чем у девочек с иВВ (p <0,0001). Количество рецидивов ВВ у пациенток 5 и 6 групп было значимо больше, чем в 7 группе, у девочек с изолированным ВВ (p <0,0001). При этом у ЧБД 5 группы рецидивов было достоверно больше, чем в 6 группе, у пациенток с ИМП (p <0,05). Количество госпитализаций у девочек с ВВ на фоне ИМП было достоверно выше, чем у ЧБД (p=0,0001).

Данные проспективного медико-социального анкетирования свидетельствовали о том, что у ЧБД 5 группы на первом ранговом месте стоит такой фактор как отягощенный биологический анамнез, включая интранатальную асфиксию и ПП ЦНС [85,7%, OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001], второе место принадлежит неблагополучному социальному анамнезу, включая низкое материальное состояние, несбалансированое неполноценное питание в семье [81,0%, OR=18,2 (10,1-62,8), p=0,001], третье место — заняло родоразрешение путем кесарева сечения [42,8%, OR= 16,22 (7,1-20,4), p=0,021]. Было установлено, что на первом ранговом месте у девочек 6 группы с ИМП стоит неблагополучный

социальный анамнез, включающий такие факторы как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизованная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания - [84,4%, OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], на втором — отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [82,2%, OR= 21,11 (14,1-60,2), p=0,001] и на третьем — ребенок из многодетной семьи [86,7%, OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001]. Таким образом, у девочек дошкольного возраста с сочетанными формами ВВ были выявлены негативные предикторы хронизации и установлены характерные особенности течения, рецидивирующего ВВ.

Было установлено, что у девочек с сочетанными формами ВВ, протекающими на фоне частых простудных заболеваний и ИМП имеет место тенденция к нарушению темпов антропометрического развития. Последние практически всегда влияют на развитие ранних репродуктивных нарушений, включая развитие вульвовагинита в дошкольном возрасте [26]. Не исключается и возможность изменения антропометрических параметров у девочек с сочетанными формами вульвовагинита на фоне генетической предрасположенности, что в какой-то мере отражено в работах Казаковой А. В. и соавт. [49, 146]. Косых С. Л. также находит взаимосвязь неспецифического вульвовагинита у девочки и наличием у их матерей дисплазии соединительной ткани [71]. Однако представленные данные требуют дальнейшего уточнения и доработки.

Ведущими симптомами ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения были выделения из половых путей, гиперемия и отек в области вульвы. Эти же симптомы отмечены в зарубежных гайдлайнах приоритетными при ВВ в дошкольном возрасте [203, 209, 215, 220, 227, 228].

В своей работе мы обратили детальное внимание на характерные аспекты, связанные с коморбидностью. Так, выделения из влагалища у ЧБД (84,4%) значимо чаще, чем у пациенток с ИМП (4,7%) и иВВ (6,2%) носили гнойный характер ($p < 0,05$). У пациенток с ИМП чаще отмечались серозные влагалищные выделения (35,7%) и слизисто-гнойные (55,6%)). Сразу отметим, что пациентки с последним

вариантом выделений в основном и предъявляли жалобы на выделения из половых путей, при этом на серозный характер выделений внимание пациентки и их родители не обращали. Что касается гиперемии в области вульвы, то диффузный ее характер чаще отмечался у пациенток с иВВ, по сравнению с ЧБД и пациентками с ИМП (93,8% против 57,8%, 52,4%, соответственно). При этом, у ЧБД и пациенток с ИМП, в сравнении с пациентками с иВВ значимо чаще выявлялись петехиальные высыпания (42,2%,47,6% против 6,2%, соответственно, $p < 0,05$) и отек в области гениталий (84,4%, 85,7%, соответственно против 46,9% у пациенток с иВВ).

СМПГ достоверно чаще встречались в 6 группе у девочек с ИПМ, по сравнению с ЧБД 5 и пациентками с иВВ 7 группы (28,4% против 13,3%, 12,5%, соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные относительно СПМГ, несколько противоречат, а возможно дополняют исследования Батыровой З. К., Уваровой Е. В., которые к ведущим факторам риска СМПГ относят аллергический вульвит и нарушения правил интимной гигиены ребенка [57, 58].

Общепризнанно, что в развитии сочетанных урогенитальных воспалений у девочек ведущая роль принадлежит анатомической смежности урогенитальной области и наличию характерного для дошкольниц анатомического укорочения уретры [63, 81]. Нами выявлено, что у пациенток с ВВ на фоне ИМП часто имели место анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры ко входу во влагалище) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры. Это соответствует и вышеописанным жалобам данных пациенток на боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание и вполне вписывается в понятие о дизурическом синдроме при рецидивах ВВ [120, 129, 179, 181, 184, 186, 204]. Bitsori M.связывает вульвовагинит у дошкольниц с дизурическими проявлениями [204]. Однако Fleisher G. R. считает вульвовагинит этиологической причиной дизурии у ребенка [224].

В ряде зарубежных гайдлайнов описана роль сексуальных действий в развитии ВВ у девочек [199, 227, 239, 258]. Хроническая мастурбационная активность может привести к раздражению вульвы со случайным утолщением

клиторального капюшона [199, 239]. Однако и сексуальное насилие, по мнению Макаровой В. Н., возможно одна причин неспецифического вульвовагинита в дошкольном возрасте [87]. Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток 5 и 6 групп достоверно реже, чем в 7 группе с изолированным ВВ и 8, контрольной группе. У пациенток 5 группы с частыми простудными заболеваниями отмечались такие признаки как истончение краев гименального отверстия, при этом у пациенток с ИМП 6 также отмечались аналогичные изменения, но и высокая частота ворсинчатого (бахромчатого) гимена. Хотелось бы акцентировать внимание на том, что представленные изменения морфологии уретры и гимена следует учитывать как коморбидные симптомы рецидивирующего ВВ.

Установлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, пациентками с иВВ и дошкольницами 8-й, контрольной груп имется значимое увеличение размеров правого и левого яичников, объема яичников. По нашему мнению, данные изменения связаны с изменением гормонального статуса на фоне реккурентных инфекций урогенитального тракта и базируются на теории стресса.

На основе изучения клинических признаков у пациенток с рецидивирующим характером ВВ нами были выявлены дополнительные коморбидные симптомы. У ЧБД – это истончение краев девственной плевы, зияние гимена, у пациенток с ИМП - лейкоцитурия, кристаллурия, СМПГ, пролапс уретры, мульти фолликулярные яичники.

При изучении особенностей гормонального профиля у дошкольниц проспективных групп наблюдения было выявлено, что у пациенток 5 и 6 групп, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы и дошкольницами контрольной группы отмечалось достоверное нарушение концентрации кортизола. Значимое снижение концентрации кортизола у ЧБД 5 и повышение – у пациенток с ИМП 6 групп, по сравнению с пациентками с иВВ 7 группы и девочками контрольной группы, указывает на формирование напряжения адаптационно-компенсаторных реакций. У ЧБД 5 группы снижение концентрации кортизола может быть связано с частыми

ОРИ, а повышение уровня кортизола у пациенток с ИМП 6 группы обусловлено рецидивами воспалительных заболеваний мочевых путей, которые спровоцировали активацию глюкокортикоидного гормонопоэза в надпочечниках, возможно, локально. Первое - отражают работы, в которых подтверждаются гормональные и метаболические нарушения у дошкольников из диспансерной группы «часто болеющие дети» [191, 192, 107]. Так, Лысенко И. М. и соавт. полагают, что реабилитация в группе часто и длительно болеющих детей должна быть направлена на контроль и коррекцию метаболических нарушений [86].

Увеличение возрастной секреции ПРЛ у пациенток с ИМП 6 группы можно связать с понижением концентрации дофамина, на фоне высокого уровня кортизола. Последний обладает характерной дофаминингибирующей функцией [163, 174]. Выявлено, что по сравнению с девочками других проспективных групп, у ЧБД 5 группы отмечалось значимое снижение возрастных уровней эстрадиола (E_2), эстриола (E_3), а у пациенток с ИМП 6 группы - повышение ($p < 0,05$)

Повышение эстрогенного гормонопоэза можно связать с наличием рекуррентных ИМП у девочек 6 группы, что является для организма хроническим стрессовым фактором. Механизм повышения секреции E_2, E_3 может быть связан с компенсаторной (адаптационной) реакцией на стресс. На роль стрессорных механизмов в развитии рецидивирующего ВВ у пациенток 5 и 6 группы указывает значимое увеличение концентрации кортизола, ПРЛ и фракций эстрогенов. Существует мнение, что на фоне длительно текущих воспалительных урогенитальных заболеваний у девочек нарушаются функции системы «гипоталамус–гипофиз–яичники», что приводит в бедующем к формированию гинекологических заболеваний [63, 64]. Поэтому девочки-дошкольницы с рецидивами ВВ на фоне частых ОРИ и ИМП, имеющие уже в периоде детства расстройства стероидогенеза, требуют патогенетического подхода к лечению, четкой системы диспансеризации и реабилитации как соматического, так и репродуктивного здоровья.

Выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы уровень

тревожности и индекс тревоги были значимо выше, чем у пациенток с иВВ 7 группы и девочек контрольной группы

Механизм можно связать с тем, что частые ОРИ и ИМП вызывают длительные, частые отрицательные эмоции, нервно-психическое перенапряжение [126, 127]. Так, Романцов М. Г. и соавт считает, что для ЧБД необходимо медико-психологическое консультирование [126-128]. Психический стресс лежит в основе расстройств иммунного и гормонального статусов в дошкольном возрасте [16, 17]. Результаты исследования психоэмоциональных особенностей у девочек с рецидивами ВВ свидетельствуют в большей мере о наличии нарушений адаптации.

Установлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток 6 группы имели место реакция стресса (28,6%; 35,6%, соответственно, $p^{5-6}>0,1$) и переактивация (19,0%, 13,3%, соответственно, $p^{5-6}<0,05$). Кроме того, в отличии от пациенток с иВВ 7 группы, в 5 и 6 группах значимо чаще выявляли напряженные АР - РПА, РСА, тренировки. Последние проходили на низких уровнях реактивности ($p <0,05$). Хотелось бы отметить, что у пациенток с иВВ 7 группы и дошкольниц контрольной, 8 группы, выявлены АР на высоком уровне реактивности: РПА (34,4 %, 30%, соответственно, $p>0,1$); РСА (21,9% против 36, 7, соответственно, $p>0,05$) и тренировки (33,4% против 33,3%, соответственно, $p>0,1$). Выявление патологических АР, включая реакцию стресса, говорит о характерных нарушениях адаптации у ЧБД и пациенток с ИМП. Данный момент не только настораживает, но настоятельно требует разработки патогенетически обоснованных профилактики и лечения с применением адаптационной и иммуномодулирующей коррекции. Так, разработано лечение вульвовагинита у дошкольниц низкоэнергетическим лазерным излучением, обладающего иммуномодулирующими свойствами [67]. Батырова З. К., Уварова Е. В. и соавт. предложили лечение ВВ квитированными растворами и низкочастотным ультразвуком [142]. При рецидивах ВВ необходима реабилитация как соматическая, так и гинекологическая, репродуктивная [19, 61, 106].

Бесспорно, рецидивирующее течение вульвовагинита взаимосвязано с состоянием иммунной системы. Результаты нашего исследования свидетельствуют

о том, что у часто болеющих дошкольниц 5 группы, в сравнении с пациентками 7 группы с изолированным ВВ и девочками контрольной, 8 группы, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^+CD8^+$- лимфоцитов ($p<0,05$). При анализе базовой иммунограммы, у девочек с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания $CD3^+CD8^+$- лимфоцитов ($p<0,05$).

При оценке интерферонового статуса у часто болеющих дошкольниц 5-ой группы, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками-дошкольницами контрольной группы, определена тенденции к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$)). Эти данные свидетельствует о неправильном, асинхронном ответе системы ИФН у часто болеющих девочек, страдающих ВВ, что требует дальнейшего уточнения. При оценке интерферонового статуса у девочек с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и девочками-дошкольницами контрольной группы, определена тенденции к снижению уровня ИФНα и повышению – ИФНγ ($p>0,1$).

У девочек с ВВ на фоне ИМП отмечается дефицит цитотоксических Т- и В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток, сывороточного ИФНα., что связано с отсутствием формирования правильных иммунных механизмов на фоне сочетанного урогенитального, часто, хронического воспаления [69, 81, 83]. Созданию порочного круга способствует не только анатомическая смежность органов урогенитального тракта, близость к прямой кишке, но и снижение общей реактивности организма ребенка, прием антибиотиков также приводит к нарушению вагинального микробиоценоза и длительной персистенции воспалительного процесса [52, 53]. Это является причиной частых рецидивов ВВ у девочек с ИМП.

При ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП значимо чаще, чем у пациенток с иВВ отмечались микстинфекции и высевались колонии коагулазопозитивного золотистого стафилококка, грамположительных стрептококков, включая бета-гемолитический стрептококк группы А, грамотрицательной кишечной палочки, были обнаружены *Candida albicans* (26,2%; 26,4%, соответственно), *Leptotrichia*

spp. (21,4%;24,4%, соответственно). Как альтернатива, у пациенток с иВВ и девочек контрольной группы выявлено увеличение частоты грамположительных коагулазонегативных стафилококков. Отмечено, что частота встречаемости коагулазонегативного эпидермального стафилококка во влагалище девочек контрольной группы, по сравнению с пациентками, страдающими ВВ, была достоверно выше (р <0,05). При этом частота обнаружения сапрофитного стафилококка (37,5%) и *Enterococcus faecalis* (12,5%) была достоверно выше у пациенток с иВВ, по сравнению с пациентками 5, 6 групп и девочками контрольной группы. У ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 6 группы, значимо чаще высевали коагулазопозитивный золотистый стафилококк (38,1%, 20%, р<0,05), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А) (26,2% против 11,1%, р<0,05), *Streptococcus viridans* (21,4% соответственно против 11,1%, р<0,05). При ВВ на фоне ИМП у пациенток 6 группы, в сравнении с иВВ, чаще выявляли *Esherichia coli* (55,6% против 10%, р <0,05). *Proteus mirabilis* выявлялся чаще при изолированном ВВ у пациенток 7 группы, по сравнению с пациентками с частыми простудными заболеваниями 5 группы и 6 – с сочетанной урогенитальной воспалительной патологией. *Candida albicans* и *Leptotrichia spp*. встречались у пациенток с сочетанным ВВ 5 и 6 групп с аналогичными частотами и отсутствовали у девочек с иВВ 7 и 8, контрольной групп. Следует отметить, что при микроскопии мазков у этих пациенток дрожжи или мицелий не визуализировались. В 5, 6 группах преобладали микстинфекции (анаэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые), обильное количество условно-патогенной микрофлоры (УПМ), которая характеризовалась обильным ростом (> 10^4 КОЕ/мл) и факторами патогенности (коагулазопозитивность стафилококков, грамотрицательные бактерии с липополисахаридами в мембране). В контрольной группе отмечались моноинфекции, чаще коагулазонегитивная стафилококковая УПМ. При бактериологическом исследовании мочи в 5, 6 группах выявлялась флора практически алогичная микробному спектру влагалищного секрета в данных группах. Это уточняет и дополняет данные Летифова Г. М. и соавт., выявивших

при остром пиелонефрите у девочек дошкольного возраста в 80% случаев грамотрицательную флору, а при хроническом пиелонефрите в 30% случаев - *E. coli*, протей и клебсиелу [84].

Выявлено, что в микробиоценозе влагалища пациенток, страдающих ВВ 5, 6 и 7 групп преобладали аэробы, абсолютное содержание которых было достоверно выше у ЧБД 5 группы. Облигатных анаэробов у пациенток с ВВ было достоверно меньше, чем у девочек из контрольной группы. У пациенток 5 и 6 групп абсолютное содержание облигатных анаэробов было ниже, чем в 7 группе и контроле. Аналогично пониженным было и содержание факультативных анаэробов.

Полученные данные не противоречат результатам исследований Казаковой А. В., которая также при вульвовагинитах у дошкольниц отметила низкое количество облигатной анаэробной микрофлоры [49]. Уваровой Е. В., Казаковой А. В. установлены определенные соотношения аэробной и анаэробной влагалищной микрофлоры в различные периоды полового развития [152]. Детекция влагалищного микроценоза у девочек дошкольного возраста с использованием ПЦР проанализирована в работах Батыровой З. К., Уваровой Е. В. и соавт. [49]. Уваровой Е. В. и соавт. на основе ПЦР представлена характеристика микробиоценоза влагалища у девочек с простудными заболеваниями в анамнезе [153]. Однако данные исследования проведены в препубертатном периоде. У дошкольниц с сочетанными ВВ особенности микробиоценоза влагалища остаются недостаточно изученными.

Показатель общей бактериальной массы во влагалище у пациенток с ВВ 5, 6 и 7 групп, по сравнению с аналогичными показателями у дошкольниц контрольной группы, был достоверно выше. Это подтверждает факт о том, что у девочек дошкольного возраста при ВВ он превышает 10^{2-4} КОЕ/мл [152-154]. У пациенток 7 группы во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* При этом, в 6 группе определялось достоверное увеличение

колоний Enterobacteriacea. Исследования не противоречат данным полученным Батыровой З. К. и соавт. [60]. Однако авторы делают акцент в развитии ВВ на соотношении лактобактерий и гарднерелл [145].

Установлено, что у ЧБД 5, пациенток с ИМП 6 группы были понижены колонии таких облигатных анаэробов как *Eubacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.*.

В отличии от приведенных данных, у девочек-дошкольниц 8, контрольной группы преобладали колонии облигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium spp., Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Peptostreptococcus spp.*.

У ЧБД 5 группы во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*

При этом, в 6 группе у пациенток с ИМП определялось достоверное увеличение колоний сем. *Enterobacteriacea*.

В 5 группе у часто болеющих девочек чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, обнаруживали геномы *Streptococcus spp.* (44,4% против 6,2% и 3,3%, соответственно, $p < 0,05$) и *Staphylococcus spp.* (26,4% против 18,6% и 3,3%, соответственно, $p < 0,05$), реже *G. vaginalis+ Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (4,4% против 12,4% и 19,8%, $p<0,05$).

У девочек 6 группы с ИМП чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, встречались геномы сем. *Enterobacteriacea* (61,9% против 12,4% и 6,6%, соответственно, $p < 0,05$), реже представители облигатной анаэробной микрофлоры. Хотелось бы обратить внимание, на отсутствие значимых различий количественных значений выявленных групп микроорганизмов.

Полученные данные дополняют исследования, показавшие, что у здоровых девочек определяется характерный спектр микроорганизмов [60, 90]. Однако наше исследование показало наличие таксономическое разнообразия микробного

спектра влагалища у девочек контрольной группы наблюдения.

Прямые корреляционные связи между показателями общей бактериальной массы влагалища и наличием вагинального транссудата при хроническом ВВ у ЧБД (r=0,87, p<0,05) и девочек с ИМП (r=0,79, p<0,05) свидетельствуют об активации локального иммунитета.

У девочек с ИМП достоверное увеличение колоний сем. *Enterobacteriacea* коррелировало с проявлениями дизурического синдрома (r=0,79, p <0,05) и пролапса уретры (r=0,89, p<0,05). У ЧБД отмечались корреляционные связи между увеличением геномов *Streptococcus spp.* и наличием продолжительной гнойной влагалищной трансудации (r=0,84, p <0,05).

Отсутствие достоверных корреляций между показателями общей бактериальной массы, повышением генов *Staphylococcus spp.* у здоровых девочек свидетельствуют об автономности мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза.

Рецидивирующий ВВ является следствием или фоном развития ряда соматических заболеваний, сочетаясь с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек других систем [30].

Механизмы рецидива ВВ при сочетанных воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у детей остаются диску табельными, а лечение ВВ местными антибактериальными средствами неэффективно [166]. Считают, что рецидивы ВВ связаны не только с преморбидным фоном, нарушениями адаптации, но и с дисбиозом кишечника, который часто развивается на фоне антибактериальной терапии [173].

Известно, что в 38-54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, при этом особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМП, частыми простудными заболеваниями остаются недостаточно изученными [173]. Мы выявили микстинфекции практически у всех пациенток 5 и 6 групп.

Для решения вопросов, связанных с прогнозированием рецидивов ВВ у ЧБД

и пациенток с ИМП, была проведена динамическая оценка коэффициентов веса факторов риска и с помощью множественного регрессионного анализа, мы разработали модель прогноза хронического рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП. Выявлено снижение частоты рецидивов в 8,9% раза при использовании модели прогнозирования у ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p < 0,05$).

Выявлено снижение частоты рецидивов в 4,5% раза при использовании модели прогнозирования у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p<0,05$).

Внедрение разработанных способов прогнозирования и профилактики рецидивирующего течения ВВ у пациенток с ИМП проводилось на базе детских акушерско-гинекологических кабинетов ГБУ «РКПЦ» (гл. врач Тангиева М. Ю.), ГБУ «ДРКБ» (гл. врач Балаев М-Б.Х.) и ГБУЗ «Детская городская поликлиника» (гл. врач Нальгиева Х.З.) РИ.

На сегодняшний день отсутствуют крайне необходимые для детских гинекологов и педиатров алгоритмы лечения ВВ у дошкольниц, при этом междисциплинарный подход в данной проблеме, возможно, предотвращает хронизацию, способствуя профилактике отдаленных репродуктивных проблем, связанных с формированием стойких нарушений вагинального биотопа. Несмотря развитие детской гинекологической службы, частота хронических ВВ у девочек не имеет тенденции к снижению, что связано с запоздалым лечением или неоправданным применением антибиотиков [30].

Отмечают, что стандартное лечение хронического ВВ с использованием антибиотиков, антисептиков оказывается не только неэффективным, но и приводящим к стойким нарушениям вагинального биотопа, при этом считают оправданным применение поэтапной коррекции [63, 64, 30]. Перспективным направлением является использование комплекса бактериофагов и ИФН [83].

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра и бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований

вагинального секрета через 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

Установлено, что у ЧБД 5 АТ группы статистически достоверно быстрее купировались выделения из влагалища (в среднем за 3,6±0,05 суток против 7,7±0,09 суток у пациенток 5 СТЛ группы), быстрее купировался дискомфорт в области гениталий (в среднем за 1,7±0,03 суток против 8,9±0,04 суток у пациенток 5 СТЛ группы, $p<0,05$), быстрее купировался отек в области влагалища (в среднем за 1,8±0,05 суток против 6,7±0,05 суток у пациенток 5 СТЛ группы, $p<0,05$).

При гинекологическом исследовании, проведенном через 10 дней после лечения, у всех пациенток 5 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета (лейкоциты не более 5 в поле зрения, эпителий 3-6 в поле зрения, кокки в незначительном количестве). Хороший результат лечения был отмечен во всех наблюдениях при анаэробно-аэробной этиологии и при сочетании бактериального вульвовагинита с грибковой инфекцией. При этом в 5 СТЛ группе отмечалась полная элиминация аэробной микрофлоры.

Однако через месяц наблюдения двум пациенткам из 5 СТЛ группы потребовалась дополнительная антиаэробная коррекция с применением антибактериального препарата по поводу рецидива ВВ.

Результаты сравнительного анализа данных ПЦР после лечения у пациенток 5 группы показали, что как через 1 месяц, так и через 12 месяцев после АТ отмечалось уменьшение общей бактериальной массы вагинального секрета. Аналогичные изменения касались и логарифмического роста микробных геномов *Сем. Enterobacteriacea, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* ($p<0,05$).

После стандартного лечения у ЧБД 5 СТЛ группы также к 1 месяцу после лечения отмечалось достоверное снижение аналогичных показателей. Однако через 12 месяцев картина микробиоценоза возвращалась к исходным позициям.

С этим мы связываем и наличие рецидивирующего течения ВВ у пациенток 5 СТЛ группы выявленного в ходе проспективного наблюдения. Так было выявлено, что в результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 5 СТЛ группе отмечались в 58% случаев.

Хотелось бы отметить, что в 5 АТ группы рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры с отсутствием роста (менее 10^2КОЕ/мл).

Было отмечено, что спустя 1, 12 месяцев после окончания лечения практически у всех пациенток 5 АТ группы при микроскопии влагалищного секрета отмечался I тип вагинального мазка, характерный для нормального микробиоценоза (число лейкоцитов не более 5 в поле зрения).

Учитывая эффективность проводимой адъювантной терапии, мы предлагаем алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у часто болеющих девочек.

Пациентки 6 группы были аналогично стратифицированы на 6 СТЛ – 20 девочек 6 группы, получавших стандартное лечение и 6 АТ – 25 девочки 6 группы, получающие адъвантную терапию. Клиническая оценка эффективности лечения проводилась по купированию симптомов заболевания, результатам повторного гинекологического осмотра и бактериоскопического и молекулярно-генетического (ПЦР) исследований вагинального секрета через 10 дней, 1 и 12 месяцев после завершения курса терапии.

Выявлено, что у пациенток 6 АТ группы быстрее снижались выделения из влагалища (в среднем за 3,2±0,02 суток против 6,6±0,05 суток у пациенток 6 СТЛ группы), быстрее снизился дискомфорт в области гениталий (в среднем за 3,7±0,02 суток против 10,9±0,3 суток у пациенток 6 СТЛ группы, $p<0,05$), быстрее снизился ряд дизурических проявлений (в среднем за 1,5±0,02 суток против 10,4±0,2 суток у пациенток 6 СТЛ группы, $p <0,05$), отечность в области вульвы и влагалища исчезла на 1,7±0,03 сутки, что достоверно раньше, чем у пациенток 6-й СТЛ группы (на 5,5±0,02 сутки, $p<0,05$).

При гинекологическом исследовании, проведенном через 10 дней после лечения, у всех пациенток 6 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета.

Установлено, что у девочек 6 группы с ВВ на фоне ИМП на фоне

адъювантной терапии общая микробная обсемененность (M±m, δ, ДИ-95%) снижалось с lg 5,7±0,09; 0,2; 4,8-6,2 до lg 2,0±0,03; 0,5; 1,4-2,0 ГЭ/обр. (через 1 мес.) и lg 1,8±0,01;0,4; 0,9-1,5 ГЭ/обр. (через 12 мес.) ($p<0,05$).

У пациенток 6 группы СТЛ общая микробная обсемененность через 1 месяц после лечения снижалась, однако через 12 месяцев находилась на исходных позициях.

В результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 6 СТЛ группе отмечались у 80%, в 6 АТ рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2КОЕ/мл) и патогенных свойств.

Результаты сравнительного анализа данных бактериологического исследования после лечения также показали эффективность применения адъювантнойй терапии ВВ у пациенток 6 группы. Так, после комплексного лечения, у пациенток с ИМП 6 группы уменьшились микробные колонизации (M±m, ДИ-95%) сем. *Enterobacteriacea* с lg 4,8±0,05; 0,2; 2,8-6,2 до lg 1,7±0,03; 0,5; 1,4-2,0 ГЭ/обр. (через 1 мес.) и lg 1,2±0,09;0,4; 0,9-1,5 ГЭ/обр. (через 12 мес.) ($p<0,05$).

У пациенток 6 группы СТЛ колонизации *Enterobacteriacea* через 1 месяц после лечения снижались, однако через 12 месяцев возвращались на исходные позиции. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения АТ, включая ИФН и КБФ, в профилактике рецидивов ВВ у девочек с инфекциями мочевых путей.

Учитывая эффективность проводимой адъювантной терапии, мы предлагаем следующий алгоритм коррекции рецидивирующего течения ВВ, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста (Рисунок 70).

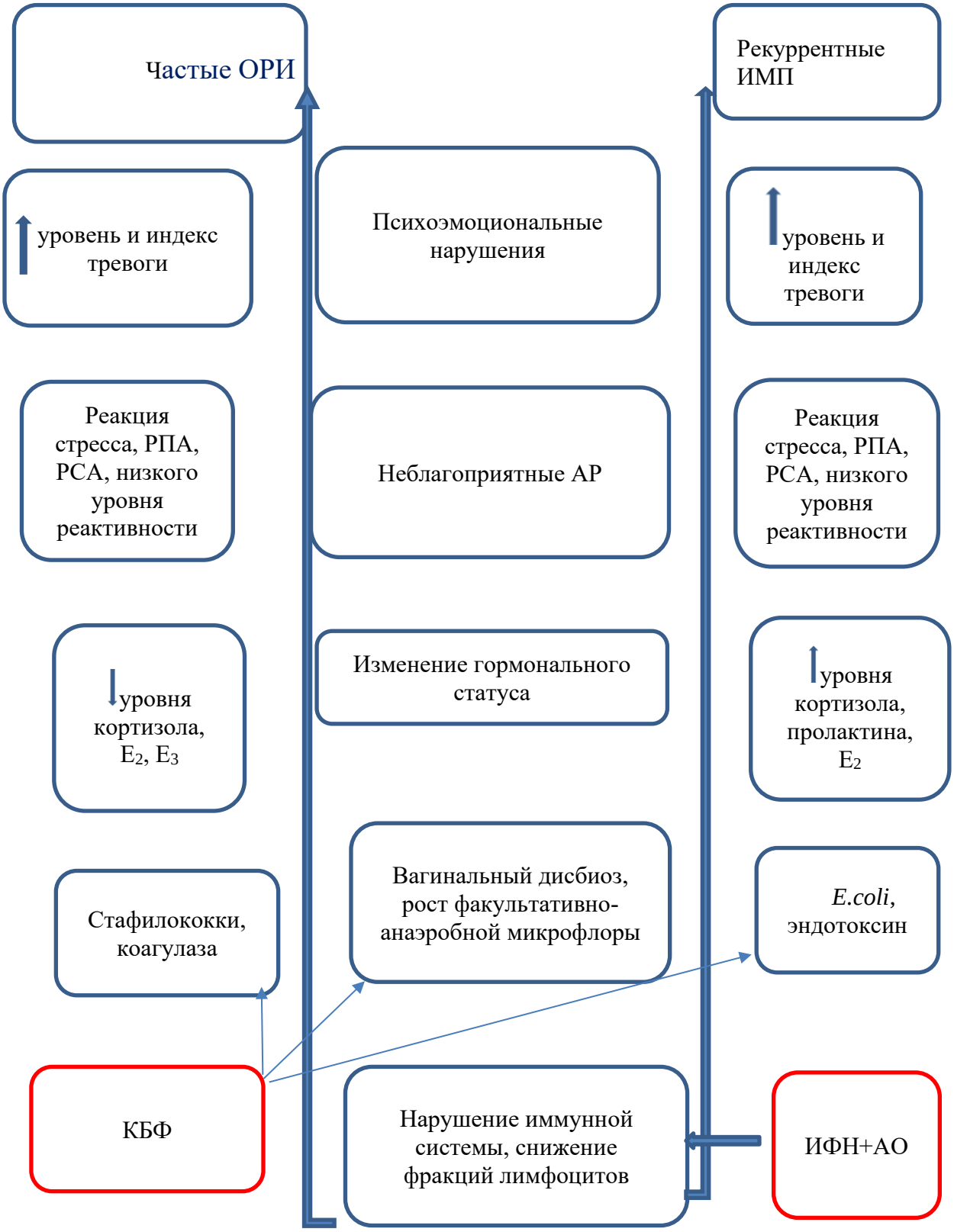


Рисунок 70 - Механизм развития рецидивирующего течения ВВ

Механизм рецидивирования можно связать с тем, что частые острые респираторные инфекции или рекуррентные инфекции мочевых путей приводят к нарушению психоэмоционального статуса ребенка с высоким уровнем тревожности и формированию у девочки негативных адаптационных реакций. Это ведет к нарушениям гормонального статуса, включая синтез кортизола, эстрогенов, ПРЛ. Стрессорное колебание уровней гормонов влияет на изменение вагинального микробиоценоза с ростом колоний факультативной аэробной микрофлоры с патогенными свойствами (эндотоксин грамотрицательной кишечной палочки или коагулаза стафилококков). Выявлено, что механизмы рецидива ВВ возможно связаны с логарифмическим ростом грамотрицательной аэробной микрофлоры, которая при снижении у ребенка антиэндотоксинового иммунитета, приводит к персистенции инфекции и развитии рецидива воспалительного процесса. Иммунодефицитные состояния замыкают «порочный круг» и рецидивирующее течение ВВ начинает поддерживать частые простудные заболевания или рекуррентные инфекции мочевых путей у девочек дошкольного возраста. Новые патогенетические подходы к профилактике и персонифицированной адъювантной терапии вульвовагинита базируется на совместном использовании бактериофагов и препарата, содержащего ИФН+АО.

Таким образом, рецидивирующий ВВ – это поликаузальный синдром, развивающийся у девочек при экстрагенитальных заболеваниях, включая рекуррентные ОРИ и ИМП, являющейся серьезной проблемой репродуктивного здоровья. Рецидивирование воспалительного процесса вульвы и влагалища связано с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов девочки дошкольного возраста, что обосновывает использование дифференцированного комплексного подхода к ведению данных пациенток с участием как педиатрической, так и акушерско-гинекологической служб первичного звена здравоохранения.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В РИ в 2013-2016 гг. частота ВВ у девочек 3-6 лет регистрировалась в пределах 3,1%-4,1%, а в 2017-2018 гг. имела достоверное снижение до 2,2%-2,3% соответственно (p <0,05). Распространенность диспансерной группы ЧБД и частота рекуррентных ИМП находились на стабильно высоких уровнях, к 2018 г. отмечено снижение показателей в 1,5 и 2,4 раза, соответственно (с 15,2% до 10,4%; 13,4% до 6,8%, соответственно) (p<0,05).

2. Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г было взаимно связано со снижением частоты диспансерной группы ЧБД (r=0,78; p <0,05) и рекуррентных ИМП у девочек дошкольного возраста (r=0,82; p <0,05) в результате совместного участия педиатрической участковой и акушерско-гинекологической служб в диспансерном наблюдении дошкольниц с рецидивирующим течением вульвовагинита с использованием разработанных нами клинико-диагностических алгоритмов и модели прогнозирования и превенции у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП.

3. Риск развития рецидивирующего течения ВВ в когорте ЧБД связан с отягощенным биологическим анамнезом, включая интранатальную асфиксию и перинатальное поражение ЦНС [OR=29,9 (8,1-36,2), p=0,0001], неблагополучным социальным анамнезом, включая низкое материальное состояние, несбалансированное питание в семье [OR=18,2 (10,1-62,8), p=0,001] и родоразрешением путем кесарева сечения [OR=16,22 (7,1-20,4), p=0,021]; у пациенток с ИМП - с неблагополучным социальным анамнезом, включая проживание в сельской местности [OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], ребенок из многодетной семьи [OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001], отягощенным биологическим анамнезом, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [OR= 21,11 (14,1-60,2), p=0,001].

4. При рецидивирующем течении вульвовагинита у девочек дошкольного возраста имеет место умеренно дисгармоничное физическое развитие, высокие уровень тревожности и индекс тревоги, неблагоприятные адаптационные реакции,

включая стресс, изменения иммунного (низкое абсолютное содержания лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+CD56$, $CD3^-CD19^+$) ($p<0,05$) и гормонального (нарушение синтеза кортизола) статусов.

5. У ЧБД, страдающих ВВ, отмечается тенденция к замедлению роста, снижению массы тела, микромезосоматотип (61,9%), микросоматотип (19%), снижение уровней E_2, E_3. У пациенток с рекуррентными ИМП, страдающих ВВ, имеет место тенденция к избыточной массе тела, мезомакросоматотип (44,4%), макросоматотип (31,1%), ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников (57,1%), изолированное телархе (33%), повышение уровней ПРЛ, E_2 ($p<0,05$).

6. Особенностью секвенирования влагалищного микробиоценоза у ЧБД и пациенток с ИМП с рецидивирующим течением вульвовагинита является рост колоний факультативно-анаэробных микроорганизмов и снижение колоний облигатно-анаэробных. При ВВ у ЧБД, в сравнении с пациентками с изолированными формами ВВ, бактериологически выявляются значимо чаще коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus (*38,1%), *Streptococcus pyogenes (*26,2%), *Streptococcus viridans (*21,4%) ($p<0,05$); при ПЦР отмечается увеличение относительного количества таксонов *Streptococcus spp., Staphylococcus spp.,* при достоверном снижении относительного количества колоний облигатно-анаэробных микроорганизмов, включая *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp./Fusobacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium.* У пациенток с ИМП, страдающих ВВ - колонии грамотрицательной *Esherichia coli* (55,6%) ($p <0,05$); достоверное увеличение относительного количества таксонов *Enterobacteriacea*, при снижении *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* ($p <0,05$).

7. При прогнозировании риска и превенции развития вульвовагинита в дошкольном возрасте могут быть использованы математические модели и принципы диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП в зависимости от степени риска развития рецидивирующего течения ВВ. Отмечена высокая эффективность использования данных моделей, при снижении частоты рецидивов

вульвовагинитов у ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ в 8,9% раза, а у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ - в 4,5% раза ($p<0,05$).

8. Рецидивирование воспалительного процесса вульвы и влагалища у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста сопряжено с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов, что ведет к активации роста факультативно-анаэробной микрофлоры, обладающей факторами патогенности (коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* у ЧБД и грамотрицательная *Esherichia coli* у пациенток с ИМП с выработкой эндотоксина). Это обосновывает использование дифференцированного комплексного подхода в лечении сочетанных форм заболевания, а также объясняет неэффективность методов стандартной терапии, имеющей относительную этиологическую направленность.

9. Персонифицированная адъювантная терапия вульвовагинита с применением ИФН+АО, КБФ у часто болеющих девочек и пациенток с ИМП дошкольного возраста высокоэффективна и практически полностью исключает рецидивы заболевания. Адьювантная терапия, по сравнению с традиционным антибактериальным лечением, у ЧБД в 2,14 раз быстрее устраняет влагалищные выделения, в 5,2 раза - дискомфорт в области гениталий, в 5,8 раз - гиперемию в области вульвы ($p<0,05$); у пациенток с ИМП в 6,9 раз быстрее купируется дизурия, в 2,1 раза - выделения из влагалища, в 3,2 раза - отек вульвы и в 2,9 раза - дискомфорт в области гениталий ($p<0,05$). После проведения адъювантной терапии рецидивов ВВ не было, в то время как традиционная терапия приводила к рецидивам у 80% ЧБД и 58% пациенток с ИМП.

Практические рекомендации

1. У пациенток с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП рекомендовано обращать внимание на наличие коморбидной симптоматики. У девочек с ИМП нередко отмечаются признаки изолированного телархе. Таких пациенток следует относить в группу риска по развитию ранних репродуктивных нарушений, включая преждевременное половое развитие.

2. У пациенток с ВВ на фоне ИМП обращать внимание на такие признаки как пролапс уретры, СМПГ, кристаллурию, истончение краев гимена.

3. У девочек с неспецифическим ВВ обращать внимание на анатомическое строение гимена, с последующим исключением сексуального вмешательства

4. Для уточнения особенностей вагинального микробиоценоза использовать методику ПЦР в режиме реального времени.

5. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД *Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus), H. influenza* >10^4 ГЭ/обр. начинать терапию с применения геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин».

6. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД *Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes)* >10^4 ГЭ/обр. терапию амоксициллин+клавулановая кислота перорально в дозировке 250 мг 3 раза в день - 10 дней

7. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД и девочек с ИМП таксонов *Enterobacteriacea,* включая *Esherichia coli* >10^4 ГЭ/обр. проводить адъювантную терапию с включением в адъюватную терапию лекарственный препарата ВИФЕРОН свечи (суппозитории) 150 000 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней и геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» по 3-5 мл (в зависимости от возраста и веса ребенка) на область вульвы 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель рекомендуется наносить после введения ректальных свечей Виферон.

8. Использовать разработанные нами лечебно-диагностические алгоритмы по следующим схемам адъвантного лечения: свечи ректальные Виферон 150 000 МЕ 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней; гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» по 3-5 мл (в зависимости от возраста и веса ребенка) на область вульвы 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель наносится после введения ребенку свечей Виферон**.**

Перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Проведение катамнестического исследования, направленного на определение результативности использования разработанных рекомендаций.
2. Разработка АТ при ВВ у дошкольниц с использованием мультивалентных пробиотиков.
3. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и исследование особенностей концентраций трансплацентарных IGG антител к условно-патогенным бактериям у новорожденных детей в зависимости от инфекционного анамнеза их матерей
4. Исследование эндотоксинов как маркеров генитальной воспалительной патологии у девочек дошкольного возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – адъювантная терапия

АО – антиоксиданты (аскорбиновая к-та+токоферол)

ВВ – вульвовагинит

иВВ – изолированные формы вульвовагинита

E_2 – эстрадиол

E_3 – эстриол

ИИ - инфекционный индекс

ИМП – инфекции мочевых путей

ИР - индекс резистентности

ИФН - интерферон (человеческий рекомбинантный ИФН альфа-2)

МКБ – международная классификация болезней

МФЯ – мультифолликулярные яичники

КБФ - комплекс бактериофагов

ОБМ – общая бактериальная масса

ОРИ – острые респираторные инфекции

ПРЛ – пролактин

РИ - Республика Ингушетия

РФ - Российская Федерация

СМПГ - синехии малых половых губ

СТЛ – стандартное лечение

УВР- уретеро-вагинальный рефлюкс

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ - условно - патогенный организм

ЧБД – часто болеющие девочки(дети)

σ – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Репродуктивное здоровье девочек и девушек г. Москвы. Предложения по сохранению репродуктивного потенциала / Л. В. Адамян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — № 2. — С. 13-14.

2. Алчек, А. Вульвовагиниты у девочек / А. Алчек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — Т. 46, № 5. — С. 33-49.

3. Альбицкий, В.Ю. Часто болеюшие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. — Саратов, 1986. — 323 с.

4. Альбицкий, В. Ю. К вопросу об истории термина «Часто болеющие дети» / В. Ю. Альбицкий, С. А. Шер // Московская медицина. —2016. — Т.12, № 1. — С. 73-74.

5. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями / А. Д. Зернюк, Ю. А. Гуркин, А. Ю. Поликарпова, И. В. Медведева [и др.] // Педиатр. — 2015. — Т. 6, № 2. — С. 25-31.

6. Анализ репродуктивного потенциала девочек разного возраста республики Крым / З. Р. Махкамова, Т. Н. Голубова, Г. Н. Санина, Е. С. Рындина // Инновации в науке. —2016. — Т. 1, № 55. — С. 104-113.

7. Анкирская, А. С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Медицинская технология. — М., 2011. — 234 с.

8. Арапханова, М. Я. Организационные аспекты развития здравоохранения Республики Ингушетия в условиях реформ / М. Я. Арапханова, Д. О. Сапралиева, Р. А. Костоева // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. — 2014. — №2. — С. 15-23.

9. Арапханова, М. Я. Медико-организационные проблемы охраны материнства и детства в Республике Ингушетия / М. Я. Арапханова, Д. О. Сапралиева, О. А.

Яндиев // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. —— Т. 58, № 5. — С. 8-12.

10. Бабаян, М. Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей / М. Л. Бабаян // Медицинский совет. — 2014. — № 14. — С. 11-13.

11. Баранов, А. А. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. Ю. Альбицкий, Р. Н. Терлецкая // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2017. — Т. 72, № 5. — С. 375-382.

12. Батырова, З. К. Бактериальный вульвовагинит у девочек дошкольного возраста и возможности ПЦР-диагностики / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова, А. К. Джангишиева [и др.] // В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией А. С. Симаходского, В. П. Новиковой, М. Ф. Ипполитовой. — 2018. — С. 369-370.

13. Барахоева, Л. Р. Проблемы социально-экономического развития Республики Ингушетия / Л. Р. Барахоева, М. А. Арсельгова // Вестник Волжского университета имени В.Н. Татищева. — 2018.— Т. 2, № 3. — С. 232.

14. Бебнева, Т. Н. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога / Т. Н. Бебнева, Т. А. Добрецова; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Савичевой // Информационный бюл. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 24 с.

15. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е. Э. Плотко, А. Е. Донников, Е. С. Ворошилина, Л. В. Хаютин [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 66-70.

16. Былева, Е. А. К вопросу о коррекции психоэмоционального состояния в ходе лечения вульвовагинита у девочек / Е. А. Былева, З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева

// В сборнике: Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения Материалы V межрегиональной научно-практической конференции. — 2018. — С. 107-111.

17. Былева, Е. А. Психосоматические нарушения при гинекологических заболеваниях у дошкольниц / Е. А. Былёва, З. А. Костоева, А. Е. Шаталов, Ю. Ю. Чеботарева [и др.] // В сборнике: Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины Материалы международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П.Е. Ладана. — 2018. — С. 18-22.

18. Быстрицкая, Т. С. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области / Т. С. Быстрицкая // Амурский медицинский журнал. —2014. — Т. 6, № 2. — С. 42-46.

19. Восстановительное лечение часто болеющих детей и детей с хроническими очагами инфекции носоглотки / У. В. Лиханова, Е. И. Кондратьева, Н. П. Степаненко, С. С. Шахова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. —2014. —Т. 91, № 2. — С. 33-37.

20. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — М.: «ИМЕДИС», 1998. — 656 с.

21. Гинекология: национальное руководство / под ред. А. Н. Абубакирова, Л. В. Адамян, О. В. Азиева, Э. К. Айламазян [и др.] — 2-е издание, переработанное и дополненное — Москва, 2017. — 1088 с.

22. Гиниятова, З. М. К вопросу психологических особенностей детей, часто болеющих респираторными заболеваниями / З. М. Гиниятова., К. Т. Габдуллина // Вопросы науки и образования. — 2019. — Т.60, № 13. — С. 71-75.

23. Голюченко, О. А. Обоснование метода оценки индивидуальной предрасположенности к острым респираторным инфекциям детей группы диспансерного наблюдения «Часто болеющие дети» / О. А. Голюченко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2015. — Т. 14, № 5. — С. 78-86.

24. Гордиенко, А. И. Патогенетическое значение антиэндотоксиновых иммунных механизмов при неинфекционной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Гордиенко Андрей Иванович. — Симферополь, 2018. — 40 с.

25. Гормональная неоднородность детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» / С. С. Осочук, О. А. Голюченко, Г. Д. Коробов, Г. И. Юпатов, И. О. Астапович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2015. — Т.14, № 2. — С. 56-63.

26. Гуркина, Е. Ю. Репродуктивное здоровье девочек с ожирением / Е. Ю. Гуркина, Ю. А. Гуркин // В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. — 2017. — С. 21-32.

27. Гуркин, Ю. А. Санация половых путей девочки как прегравидарная подготовка / Ю. А. Гуркин, С. С. Феоктистова // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 66-69.

28. Гуркин, Ю. А. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек / Ю. А. Гуркин // Современная педиатрия. —2011. — Т.37, № 3. —С. 157.

29. Гуркин, Ю. А. Холистическая терапия в ведении детей с гинекологическими заболеваниями/ Ю. А. Гуркин // Тезисы III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9-11 февраля 2017 года, г. Санкт-Петербург). — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. — С. 27.

30. Гуркин, Ю. А. Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей / Ю. А. Гуркин, Н. Н. Рухляда. — Медицинское информационное агентство. — 2018. — 987 с.

31. Делягин, В. М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети) / В. М. Делягин // Россиский медицинский журнал. — 2013. — Т. 21, № 25. — С. 1237-1240.

32. Длин, В. В. Инфекции мочевой системы у детей / В. В. Длин, И. М. Османов, О. Л. Чугунова, Н. Б. Гусева [и др.] // Медлайн-экспресс. — 2017. — № 10. — С. 297.
33. Длин, В. В. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей / В. В. Длин, И. М. Османов, О. Л. Чугунова, А. А. Корсунский. — Москва: Оверлей, 2017. — 46 с.
34. Дроздов, В. Н. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей / В. Н. Дроздов, О. А. Воробьева, С. Ю. Сереброва, Е. В. Ших // Медицинский совет. — 2019. —№ 17. — С. 186-191.
35. Егорова, В. Б. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей / В. Б. Егорова, М. П. Черкашин, А. Ю. Колмакова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. — 2019. — Т. 15, № 2. — С. 43-47.
36. Елгина, С. И. Репродуктивный потенциал современной популяции детей. Возможности сохранения / С. И. Елгина, Г. А. Ушакова // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2016. — Т. 1, № 2. — С. 25-27.
37. Елгина, С. И. Основные показатели репродуктивной системы недоношенных новорожденных девочек / С. И. Елгина, Г. А. Ушакова, Е. Н. Никулина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2017. — № 2-3. — С. 24-29.
38. Зайкова, Н. М. Часто болеющие дети: что делать? / Н. М. Зайкова // Практика педиатра. — 2016. — № 2. — С. 34-37.
39. Захарова, И. Н. Грипп и ОРВИ: вызовы и решения / И. Н. Захарова // Медицинский совет. — 2019. — №2. — С. 68-75.
40. Захарова, И. Н. Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня / И. Н. Захарова // Медицинский совет. — 2019. — №2. — С.53-60.
41. Зелинская, Д. И. Медико-социальные аспекты здоровья детей в многодетных семьях / Д. И. Зелинская, Р. Н. Терлецкая, С. А. Рожковская // Российский педиатрический журнал. — 2016. — Т. 19, № 6. — С. 361-366.

42. Зефирова, Т. П. Микроэкология фагов: политический экскурс / Т. П. Зефирова, В. М. Попова, Е. Л. Жиленков, О. В. Лищук // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2018. — Т. 45, № 2. — С. 111-117.
43. Зурабов, А. Ю. Снова о фаготерапии: что не так, а что так? / А. Ю. Зурабов , Е. Л. Жиленков, В. М. Попова // Медицинский совет.— 2016.— № 16. — С. 44-50.
44. Иванова, О. Н. Наличие бактериальной, грибковой и вирусной инфекции в группе часто болеющих ОРВИ детей / О. Н. Иванова // Якутский медицинский журнал. — 2016. — Т. 53, № 1. — С. 62.
45. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища / Е. Ф. Кира, О. В. Рыбальченко, О. Г. Орлова, Н. Ю. Коршакова // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 11. — С. 84-90.
46. Интимная гигиена девочки-подростка: принципы, современные возможности и проблемы внедрения / Н. А. Кохреидзе, Э. Г. Ануфриенко, И. В. Боброва, А. В. Миронова // Педиатр. — 2014. — Т. 5, № 3. — С. 42-45.
47. Исанкина, Л. Н. Возрастные особенности содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах часто болеющих детей / Л. Н. Исанкина, Ю. Н. Лобанова, В. П. Волок, В. И. Кулеш, А. В. Скальный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2019. — Т. 22, № 8. — С. 44-52.
48. Казакова, А. В. Алгоритм проведения профилактических приемов в практике врача-гинеколога детского и подросткового возраста: пособие для врачей / А. В. Казакова, Н. В. Спиридонова, З. В. Богдан. — Самара: Офорт, 2016. — 40 с.
49. Казакова, А. В. Прогнозирование и профилактика воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Казакова Анна Владимировна – Самара, 2019. – 20 с.
50. Казумян, М. А. Современный взгляд на проблему "ДЕТИ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ" (ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ) и их иммунный статус / М. А. Казумян, А. В. Василенок, Е. Д. Теплякова // Медицинский вестник Юга России. — 2018. — Т. 9, № 3. — С. 37-43.

51. Каракеева, Г. Ж. Состояние здоровья детей из многодетных семей: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.08 / Каракеева Гулмира Жолболдуевна. — Бишкек, 2012. — 24 с.

52. Карапетян-Миценко, А. Г. Некоторые особенности патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / А. Г. Карапетян-Миценко, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. —2016. — № 3. — С. 30-31.

53. Каримова, Б. Н. Патология органов мочевой системы (по данным ретроспективного анализа) / Б. Н. Каримова, Х. М. К. Султанмуродова // Theoretical & Applied Science. —2018. — Т. 67, № 11. — С. 170-173.

54. Каражас, Н. В. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей северо-восточных регионов России / Н. В. Каражас, Л. В. Феклисова, Т. А. Семененко, М. Н. Корниенко [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 5-11.

55. Кира, Е. Ф. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности вагилака в терапии бактериального вагиноза / Е. Ф. Кира, Н. В. Артымук, В. Ф. Беженарь, А. М. Савичева [и др.] // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. — 2015. — Т. 38, № 2. — С. 125-136.

56. Кира, Е. Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища / Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 5. — С. 32-38.

57. Климова, О. И. Вирус – друг иммунитета? / О. И. Климова, Т. В. Корикова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2018. — Т. 49, № 4. — С. 69-75.

58. Клинико-анамнестические особенности девочек с рецидивом сращения малых половых губ, факторы риска / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Х. Латыпова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2014. — №2. — С. 21- 27.

59. Клинико-анамнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Л. С. Намазова-Баранова, А. Е. Донников // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — Т. 68, № 3. — С. 59-68.

60. Клинические и микробиологические особенности вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, возможности диагностики на ранних этапах развития / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова, А. Е. Донников [и др.] // Фарматека. — 2015. — Т. 35, № 12 — С. 20-23.

61. Ключникова, И. В. Оптимизация практического подхода к диагностике и лечению часто болеющих детей, исходя из новых представлений о патогенезе этих состояний / И. В. Ключникова, Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, Т. Б. Панкова // Лечащий врач. — 2019. — № 4. — С. 43.

62. Козулина, Н. В. Диагностика и лечение осложненного аппендицита тазовой локализации и острой гинекологической патологии в детском возрасте / Н. В. Козулина // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6. — С. 51.

63. Коколина, В. Ф. Урогенитальные инфекции детей и подростков. Диагностика и лечение: пособие для врачей / В. Ф. Коколина. — М.: «Медпрактика-М», 2014. -— 92 с.

64. Коколина, В. Ф. Инновационные аспекты коррекции воспалительных урогенитальных инфекций у девочек и девочек-подростков / В. Ф. Коколина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2014. — №5. — С.43- 45.

65. Кольчугина, А. Н. Влияние возраста матерей и осложнений беременности на состояние здоровья детей в г. Уфа и отнесение их к группе часто болеющих детей / А. Н. Кольчугина, Л. И. Байбулатова, Л. И. Исламова // В сборнике: МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, МЕДИЦИНА Материалы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. —2018. — С. 614-618.

66. Коршунов, Н. М. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / Н. М. Коршунов, Н. Н. Володин, Б. А. Ефимов [и др.] — М.: ВУНМЦ МЗРФ, 1999. — С. 325-329.

67. Костоева, З. А. Лечение воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек применением низкоэнергетического лазера: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / Костоева Зарета Абасовна. — Ростов-на-Дону, 2004. — 20 с.

68. Костоева, З. А. Клинико-гормональные особенности воспалительной генитальной патологии у часто болеющих девочек дошкольного возраста / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Е. В. Ветрова // Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону. Материалы XV Российской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией З. И. Микашинович. — 2016. — С. 42-44.

69. Костоева, З. А. Обоснование коррекции хронического вульвовагинита у дошкольниц с использованием рекомбинантного интерферона / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева // Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения. Материалы V межрегиональной научно-практической конференции. — 2018. — С. 104-106.

70. Косых, С. Л. Опыт использования комбинированного антибиотика местного действия при неспецифическом бактериальном вульвовагините у девочек / С. Л. Косых, В. Г. Мозес // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2013. — №1. — С. 42-45.

71. Косых, С. Л. Особенности течения неспецифического вульвовагинита у девочек, рожденных женщинами с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Косых Светлана Леонидовна. — Кемерово, 2014. — 23 с.

72. Кохреидзе, Н. А. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита / Н. А. Кохреидзе, Г. Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — Т. 49, № 2. — 2013. — С.30-36.

73. Кохреидзе, Н. А. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей/ Н. А. Кохреидзе, Г. Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2015. — Т. 64, № 5 — С. 26-45.

74. Кохреидзе, Н. А. Воспалительные заболевания гениталий у девочек: Особенности диагностики, лечения и профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Кохреидзе Надежда Анатольевна. — СПб., 2018. — 43 с.

75. Кохреидзе, Н. А. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике вульвовагинита у девочек в раннем детстве / Н. А. Кохреидзе, Ю. А. Гуркин, Г. Ф. Кутушева, А. В. Миронова. — СПб, 2018.— 56 с.

76. Кохряков, В. Н. Очерки о врожденном иммунитете / В. Н. Кохряков. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.

77. Кузнецова, И. В. Адьювантная и альтернативная терапия в акушерстве и гинекологии: учебное пособие / И. В. Кузнецова, Д. И. Бурчаков, Г. Н. Алимбаева и др. — М.: ИндексМедМедиа, 2018. — 454 с.

78. Кулбужева, А. А. Концепция устойчивого развития Республики Ингушетия / А. А. Кулбужева, Л. Д. Олигова, Х. Ю. Дударова // Рефлексия. — 2017. — № 3. — С. 13-15.

79. Лазуренко, С. Б. Многодетная семья: медико-психолого-педагогический аспект изучения/ С. Б. Лазуренко, Н. В. Мазурова, Л. С. Намазова-Баранова // Российский педиатрический журнал. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 51-58.

80. Летифов, Г. М. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16-18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, Е. Г. Колодяжная // Нефрология. — 2014. — Т. 18, № 5. — С. 59-62.

81. Летифов, Г. М. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // Нефрология. — 2017. — Т. 21, № 5. — С. 59-64.

82. Летифов, Г. М. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы / Г. М.

Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, Е. Г. Горбань, З. А. Костоева // Нефрология. — 2018. — Т. 22, № 5. — С. 77-82.
83. Летифов, Г. М. Иммунологические аспекты лечения хронического вульвовагинита у девочек с инфекцией мочевыделительной системы / Г. М. Летифов, З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 219.
84. Летифов, Г. М. Характер течения и методы терапии инфекции мочевыделительной системы у девушек-подростков в периоде полового созревания / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, Е. Г. Горбань // Детская медицина Северо-Запада. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 196.
85. Майоров, Р. В. Снижение частоты респираторных заболеваний у часто болеющих детей, на уровне врача педиатра / Р. В. Майоров // Тверской медицинский журнал. — 2019. — № 2. — С. 123-133.
86. Лысенко, И. М. Новые подходы в реабилитации группы часто и длительно болеющих детей: контроль и коррекция состояния органов сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений / И. М. Лысенко, Г. К. Баркун, Л. Н. Журавлева, Н. Н. Федоришко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2018. — Т. 16, № 6. — С. 706-710.
87. Макарова, В. Н. К вопросу о гименологии детского и подросткового возраста / В. Н. Макарова, Т. И. Макарова, Ю. Ю. Чеботарева // Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения: материалы V межрегиональной научно-практической конференции. — Ростов-на-Дону, 2018. — С. 111-115.
88. Махмутов, Р. Ф. Особенности психоэмоционального статуса часто болеющих детей с «мононуклеозоподобным синдромом, проживающих в условиях военного конфликта / Р. Ф. Махмутов, Т. Ф. Голубова, А. И. Бобровицкая, Л. А. Захарова // Таврический медико-биологический вестник. — 2018. — Т. 21, № 4. — С. 42-46.
89. Медико-демографическая характеристика и состояние здоровья населения Республики Ингушетия / Д. О. Сапралиева, М. М. Гатагажева, З. М. Гатагажева, Д.

А. Гагиева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Экономика и право. — 2017. — № 5. — С. 30-38.

90. Микроценоз слизистой оболочки влагалища у девочек раннего возраста с позиции молекулярно-биологических методов детекции / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Л. С. Намазова-Баранова, А. Е. Донников [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — Т.67, № 2 — С. 46-47.

91. Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология / Е. В. Уварова, З. К. Батырова, З. Х. Кумыкова, А. Е. Донников [и др.] // Доктор.Ру. — 2017. — Т. 132, № 3. —С. 59-65.

92. Миронова, А. В. Опыт использования раствора Мирамистина в лечении вульвовагинитов у девочек / А. В. Миронова, Г. Ф. Кутушева // Terra Medica. — 2014. — Т. 76, № 2 . — С. 64.

93. Миронова, А. В. Опыт использования раствора Мирамистина в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек / А. В. Миронова, Г. Ф. Кутушева // Эффективная фармакотерапия. —2014. — № 23. —С. 44-49.

94. Миронова, А. В. Возможности использования раствора Мирамистина в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек / А. В. Миронова, Г. Ф. Кутушева // Дневник казанской медицинской школы. — 2014. — Т. 5, № 2. — С. 75-79.

95. Миронова, А. В. Возможности местного лечения воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек / А. В. Миронова, И. И. Черниченко // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 88-93.

96. Миронова, А. В. Соматические факторы риска развития воспалительного процесса наружных половых органов у девочек / А. В. Миронова // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения. Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией А. С. Симаходского, В. П. Новиковой, М. Ф. Ипполитовой. — 2018. — С. 367-368.

97. Мирошников, К. А. Пожиратели бактерий / К. А. Мирошников // Популярная механика. — 2013. — № 10. — С. 66-67.

98. Михайленко, Е. Л. Клинико-терапевтические апекты воспалительных заболеваний наружных гениталий у девочек, больных острыми кишечными инфекциями: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.10 / Михайленко Екатерина Леонидовна. — М., 2010. — 20 с.

99. Морозов, С. Л. Часто болеющие дети, современный взгляд педиатра / С. Л. Морозов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2019. — № 8. — С. 7-9.

100. Морозов, С. Л. Пиелонефрит у детей. Современный взгляд на проблему / С. Л. Морозов, В. В. Длин // Практика педиатра. — 2020. — №1. — С. 32-39.

101. Мосихин, С. Б. Часто болеющие дети в практике педиатра: что можно сделать сегодня? / С. Б. Мосихин, Х. Ю. Симоновская // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. — 2018. — Том 48, № 2. — С. 62-72.

102. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению /А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Р. Н. Терлецкая, Д. И. Зелинская // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 5-10.

103. Мониторинг состояния здоровья населения и медико-демографических процессов в республике Ингушетия / Д. О. Сапралиева, З. М. Гатагажева, М. М. Гатагажева, Д. А. Гагиева // Современная медицина глазами молодых исследователей: Материалы Международной научно-практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых. ФГБОУ ВО "Ингушский государственный университет". — 2017. — С. 100-121.

104. Нестерова, И. В. Эффективность программы комбинированной иммунотерапии рецидивирующего хронического неспецифического вульвовагинита у иммунокомпрометированных девочек / И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т. 17, № 2 — С. 35–42.

105. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? / О. В. Паршина, Л. Н. Мазанкова, В. В. Малиновская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 4. — С. 70-74.

106. Особенности физиотерапии девочек и девушек-подростков с вегето-сосудистой дистонией и сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологией / Н. Ю. Соломкина, Ю. А. Гуркин, В. Г. Баласанян, Е. Ю. Пикалева [и др.] // Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике: сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летнему юбилею ГБУЗ «Детский санаторий - Реабилитационный центр «Детские Дюны». — 2016. — С. 181-184.

107. Осочук, С. С. Гормональные и метаболические особенности детей группы диспансерного наблюдения «Часто болеющие дети» / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, О. А. Голюченко // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — Т. 61, № 6. — С. 352-356.

108. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению /А. А. Баранов, Ю. В. Лобзин, Л. С. Намазова-Баранова, В. К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. — 2017. — Т. 14, № 2. — С. 100-108.

109. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза / К. В. Шалепо, В. В. Назарова, Ю. Н. Менухова, Т. А. Румянцева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — № 2. — С. 100-108.

110. Панова, Л. Д. Применение английского мультипробиотика нового поколения в организованных коллективах у часто болеющих детей / Л. Д. Панова, С. Т. Булатова, А. Н. Панова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2019. — № 2. — С. 33-34.

111. Паренкова, И. А. Репродуктивное здоровье и качество жизни детей и подростков в условиях демографического кризиса: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.08, 14.01.01 / Паренкова Ирина Анатольевна. — М., 2012. — 54 с.

112. Петлах, В. А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний в практике детского хирурга / В. А. Петлах // Врач. —2012. — № 1. — С. 3-7.

113. Погорелова, Е. И. Эффективность применения препарата иммунокинд для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей с атопическим дерматитом / Е. И. Погорелова, А. В. Почивалов, О. А. Панина, А. Н. Гудкова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 4. — С. 215-222.

114. Полищук, И. С. Анализ чувствительности пятикомпонентных бактериофагов к условно-патогенным бактериям влагалища / И. С. Полищук, И. С. Алешукина, А. В. Алешукина // Научный альманах. — 2019. — Т. 56, № 6-1. — С. 244-248.

115. Приказ Министерства здравоохранения РФ №621 от 30.12.2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей».

116. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»(п.VIII Порядок оказания помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями, приложение №21 Правила организации деятельности врача-акушера-гинеколога, оказывающего медицинскую помощь девочкам с гинекологическими заболеваниями.

117. Приказ Минздрава России от 10.08.2017 №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

118. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» приложения №4(п.10), №5

119. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова. — М.: Союз педиатров России, 2012. — 1200 с.

120. Профилактическая работа участкового врача-педиатра: учебное пособие /А. А. Сависько, С. Г. Гончаров, Ан. А. Сависько и др.; под ред. А. А. Сависько;

ФГБОУ ВЛ РостГМУ Минздрава России, каф. поликлинической и неотложной педиатрии. – 3-е изд., испр. и доп. – Ростов н/Д: Изд-во Мини тайп, 2019. – 404 с.

121. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия, v.2.0. / В. Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.

122. Рищук, С. В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов : этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению/ С. В. Рищук // Охрана материнства и детства. — 2016. — Т. 27, № 1 . — С. 69-79.

123. Рищук, С. В. Эндогенная микробиота влагалища и ее регуляция / С. В. Рищук, О. Е. Пунченко, А. А. Малышева // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 4. — С. 9.

124. Рищук, С. В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему/ С. В. Рищук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. —2016. — Т. 15, № 3. — С. 54-63.

125. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Н. В. Спиридонова, А. О. Овчинникова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2017. — Т. 72, № 1 . — С. 79-85.

126. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: медико-психологическое сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению / М. Г. Романцов // Вестник науки и образования. —2016. — Т. 20, № 8. — С. 74-80.

127. Романцов, М. Г. Психологические особенности и адаптивная физическая культура в комплексной реабилитации часто болеющих детей, имеющих проблемы со здоровьем / М. Г Романцов, А. А. Силаев, И. Ю. Мельникова // Pedagogy & Psychology. Theory and practice. —2016. — Т. 6, № 4. — С. 59-64.

128. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова // Проблемы педагогики. — 2016. — Т. 20, № 9. — С. 5-12.

129. Руководство участкового педиатра / под ред. Т. Г. Авдеевой — 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 123 с.

130. Рутинская, А. В. Дифференциальная терапия вагинального дисбиоза у девочек препубертатного и пубертатного возраста / А. В. Рутинская // Медико-социальные проблемы семьи. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 36-40.

131. Рыбина, Е. В. Современные методы оценки микробиоценоза влагалища / Е. В. Рыбина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64, № 1. — С. 53-66.

132. Савенкова, М. С. Выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей / М. С. Савенкова, О. В. Караштина, М. Б. Шабат, Г. Н. Красева [и др.] // Фарматека. — 2016. — Т. 324, № 11. — С. 8-20.

133. Сависько, Ан. А. Иммуномодулирующая терапия рецидивирующего риносинусита у детей / Ан. А. Сависько, А. А. Сависько, И. В. Стагниева // Российский аллергологический журнал. — 2016. — Т. 2. — С. 100.

134. Сависько, Ан. А. Значения трансплацентарных IGG-антител к STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE и HAEMOPHILUS INFLUENZAE у новорожденных детей / Ан. А. Сависько, М. П. Костинов, Г. Г. Харсеева, А. А. Сависько и др. // Российский иммунологический журнал. —2015. — Т. 9, № 3-1. — С. 182-184.

135. Самсыгина, Г. А. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» / Г.А. Самсыгина, Е. Н. Выжлова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 4. — С. 209-215.

136. Самсыгина, Г. А. Дифференциальная диагностика причин частых респираторных инфекций у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2019. — Т. 98. — № 1. — С. 193-200.

137. Сапралиева, Д. О. Анализ медико-демографической ситуации Республики Ингушетия за 2005-2010 гг. / Д. О. Сапралиева // Рефлексия. —2013. — №3. — С. 42-45.

138. Сапралиева, Д. О. Анализ состояния здравоохранения Республики Ингушетия и перспективы его развития / Д. О. Сапралиева // Рефлексия. — 2013. — № 3. — С. 45-56.

139. Сапралиева, Д. О. Научно-организационный подход к развитию индикативного планирования в здравоохранении на региональном уровне (на примере Республики Ингушетия): дисс. … канд. мед. наук: 14.02.03 / Сапралиева Дзейнап Османовна. — М., 2015. — 220 с.

140. Силенко, О. Н. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы / О. Н. Силенко, Н. Д. Савенкова, Г. Ф. Кутушева / Педиатрия. — 2011. — Т. 2, № 4. — С. 7-11.

141. Слатинова, О. В. Показатели мукозального иммунитета у часто болеющих детей при лечении терапевтической вакциной "ИММУНОВАК ВП-4"/ О. В. Слатинова, Т. А. Серова, И. В. Бишева, Е. П. Фошина // Российский иммунологический журнал. — 2019. — Т. 13, № 2. — С. 539-541.

142. Современный подход в лечении острого бактериального вульвовагинита у девочек периода детства /З. К. Батырова, Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова, Е. П. Хащенко [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2017. — Т. 77, № 6 . — С. 40-44.

143. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов / А. Ю. Зурабов, Н. Н. Каркищенко, Д. В. Попов, Е. Л. Жиленков [и др.] // Биомедицина. — 2012. — № 1. — С. 134-138.

144. Спиридонова, Н. В. Микробный пейзаж влагалища в зависимости от слипчивого процесса гениталий девочек нейтрального возраста / Н. В. Спиридонова, А. В. Казакова // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1-3. — С. 603-608.

145. Способ лабораторной верификации вагинита у девочек с вульвитом в возрасте до 8 лет / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, А. Е. Донников, Д. Ю. Трофимов // Патент на изобретение RU 2622028 C, 08.06.2017. Заявка № 2016115706 от 22.04.2016.

146. Способ прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек в зависимости от стадии полового развития согласно шкале Таннера /А. В. Казакова,

Е. В. Уварова, Л. В. Лимарева, А. А. Трупакова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2019. – № 5. – С. 116-122. DOI: 10.24075/brsmu.2019.

147. Тактика врача-педиатра участкового: практическое руководство / Х. М. Вахитов, Г. В. Волынец, В. В. Длин, А. А. Камалова [и др.] — Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. — 208 с.

148. Уварова, Е. В. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в периоде детства (обзор литературы) / Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — Т. 45, № 4 . — С. 35-50.

149. Уварова, Е. В. Гигиена девочек: путь в три шага от новорожденности до самостоятельности / Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. —2013. — Т. 50, № 3. — С. 88-94.

150. Уварова, Е. В. Гигиена девочек: путь в три шага от новорожденности до самостоятельности. Гигиенический уход в период раннего детства / Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. —2013. — Т. 51, № 4 .— С. 146-152.

151. Уварова, Е. В. Гигиена девочек: путь в три шага от новорожденности до самостоятельности. Переход к самостоятельной гигиене / Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2013. — Т. 52, № 5. — С. 74-79.

152. Уварова, Е. В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у девочек в пубертатном периоде / Е. В. Уварова, А. В. Казакова // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — С. 562.

153. Уварова, Е. В. Особенности микрофлоры влагалища у девочек с простудными заболеваниями в анамнезе / Е. В. Уварова, А. В. Казакова, Ю. А. Артюх // Репродуктивное здоровье детей и подростков. —2017. — Т. 75-76, № 4-5. — С. 57-60.

154. Уварова, Е. В. Соотношение аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища в различные периоды полового развития / Е. В. Уварова, Ю. А. Артюх, А. В.

Казакова // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 1. — С. 124.
155. Указ Президента РФ от 29.05 2017 г.№240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия Детства»
156. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная энзимотерапия / С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Д. С. Россолько, Л. В. Савина [и др.] // Медицинский совет. — 2016. —№ 17. — С. 124-132.
157. Факты о фагах / В. М. Попова, А. Ю. Зурабов, К. Исаджанян, Г. Пашкова [и др.] // Цифровая стоматология. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 6-10.
158. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
159. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / С. Н. Авдеев, А. С. Аведисова, С. Э. Аветисов, Ю. А. Александровский [и др.]. — Москва, 2017. Сер. Библиотека Российского национального конгресса "Человек и лекарство" Том Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное).
160. Федорова, М. В. Многодетная семья как осознанный жизненный выбор: специфика социализации детей (на примере исследования многодетных семей г. Ростова-на-Дону) / М. В. Федорова // Известия Южного федерального университета. — Педагогические науки. — 2016. — № 1. — С. 113-118.
161. Хаитов, Р. М. Иммунология (электронный ресурс) / Р. М. Хаитов. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 45 с.
162. Хасбулатова, З. И. Традиционные народные приемы и способы лечения и охраны здоровья ребенка у чеченцев в XIX – начале XX в. (по этнографическим материалам) / З. И. Хасбулатова // Научно-практический электронный журнал Аллея Науки. — 2018. — Т. 20, № 4. — С.120-132.
163. Хашагульгова, Х. У. Изолированное преждевременное телархе (причины, клиника, лечение): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Хашагульгова Хулимат Умаровна. — Ростов-на-Дону, 2011. — 20 с.

164. Хмелевской, В. И. Альфа-интерферон в клинической практике / В. И. Хмелевской, В. Я. Провоторов, В. В. Киселёва, О. А. Девянин // Рациональная фармакотерапия. — 2014. — № 5. — С. 34-35.

165. Холодова, И. Н. Профилактика и лечение ОРИ – комплексный подход / И. Н. Холодова, Т. Н. Сырьева, Д. И. Холодов // Медицинский совет. — 2019. — № 2. — С. 61-66.

166. Хурасева, А. Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии / А. Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. — № 3. — С.45-50.

167. Хурасева, А. Б. Нарушения микробиоценоза вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста и возможности его коррекции / А. Б. Хурасева, Т. В. Реминная // Региональный вестник. — 2019. — Т. 32, № 17. — С. 3-7.

168. Хутиева, М. Я. Медико-социальные особенности у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов / М. Я. Хутиева, Ю. Ю. Чеботарева // Проблемы женского здоровья. — 2014. — № 3. — С. 30-36.

169. Хутиева, М. Я. Механизмы формирования гестационных осложнений у многорожавших женщин: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Хутиева Мадина Яхъяевна. — М., 2018. — 22 с.

170. Хутиева, М. Я. Особенности медико-социального характера у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов / М. Я. Хутиева, З. А. Костоева, Х. С. Евлоева // Сборник научных трудов Ингушского государственного университета Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет». — Магас, 2017. — С. 160-168.

171. Чайка, А. В. Характеристика микробного пейзажа влагалища у девочек препубертатного возраста в норме и при вагинальном дисбиозе /А. В. Чайка, А. В. Рутинская // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 204-207.

172. Чеботарева, Т. А. Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа у детей высокого риска заболеваемости / Т. А. Чеботарева, С. К. Каряева, В. В. Малиновская // Иммунология. — 2011. — № 3. — С.146-150.

173. Чеботарева, Ю. Ю. Гинекология детского и подросткового возраста Ю. Ю. Чеботарева, Т. А. Яценко; Под ред. В. П. Юровской. — Ростов н/Д., 2004. Сер. Высшее образование. — 420 с.

174. Чеботарева, Ю. Ю. Некоторые особенности неспецифической резистентности и варианты коррекции при преждевременном телархе/ Ю. Ю. Чеботарева, Х. У. Хашагульгова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — Т. 110, № 5. — С. 135-136.

175. Чеботарева, Ю. Ю. Состояние репродуктивной системы и вегетативная регуляция при хроническом пиелонефрите девочек–дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, А. Г. Карапетян-Миценко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 1. — С. 181-184.

176. Чеботарева, Ю. Ю. Адаптационные реакции и вегетативная регуляция при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц, страдающих хроническим пиелонефритом / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, Е. Г. Колодяжная // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2012. — № 4. — С. 44-48.

177. Чеботарева, Ю. Ю. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — Т. 136, № 1. — С. 178-181.

178. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального статуса при вульвовагинитах у часто болеющих детей / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Сависько, З. А. Костоева // Медицинский вестник Юга России. — 2014. — № 1. — С. 102-105.

179. Чеботарева, Ю. Ю. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными

заболеваниями органов мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2015. — Т. 154, № 5. – С. 114-119.

180. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2016. — Т. 18, № 1. — С. 56-61.

181. Чеботарева, Ю. Ю. Клинические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с хроническим пиелонефритом / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 219-220.

182. Чеботарева, Ю. Ю. Препараты пробиотической направленности в лечении хронического рецидивирующего вульвовагинита у девочек / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания». – 2016. – С. 325-329.

183. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // Нефрология. — 2017. —Т. 21, № 5. — С. 59-64.

184. Чеботарева, Ю. Ю. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // Нефрология. — 2018. — Т. 2, № 5. — С. 71-76.

185. Chebotaryova, Yu. Yu. Clinical manifestations and treatment of chronical vulvovaginitis in young women / Yu. Yu. Chebotaryova, Z. A. Kostoeva, D. A. Sultanova // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 22-27.

186. Чеботарева, Ю. Ю. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // Медицинский совет. — 2018. — № 13. — С. 124-129.
187. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности иммунного статуса при воспалительных урогенитальных заболеваниях у девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева, А. А. Григорян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. —Т. 63, № 4. —С. 286-287.
188. Чеботарева, Ю. Ю. Рецидивирующий вульвовагинит у дошкольниц с инфекциями мочевыводящих путей, особенности адъювантной терапии / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64, № 4. — С. 247-248.
189. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева, Е. Г. Горбань // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 71-76.
190. Чечулина, О. В. Основные проблемы репродуктивного здоровья девочек республики Татарстан / О. В. Чечулина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — № 5. — С. 28-33.
191. Чупак, Э. Л. Принципы дифференцированного подхода к наблюдению часто болеющих детей / Э. Л. Чупак, К. А. Арутюнян // Амурский медицинский журнал. — 2018. — Т. 24, № 4. — С. 17-19.
192. Чупак, Э. Л. Клинико-лабораторные особенности часто болеющих детей / Э. Л. Чупак, К. А. Арутюнян, Е. А. Ларионова, Н. Г. Слепцова, Ж. А. Ярмак, Е. Ю. Каменская // Амурский медицинский журнал. — 2019. — Т. 27, № 3. — С. 29-31.
193. Шалепо, К. В. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза / К. В. Шалепо, В. В. Назарова, Ю. Н. Минухова, Т. А. Румянцева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — № 1. — С. 26-32.

194. Шаталов, А. Е. Современные факторы риска развития вульвовагинита у девочек/ А. Е. Шаталов., З. А. Костоева, А. Ю. Зелёнкина, Т. А. Беляшкина [и др.] // Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины Материалы международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П.Е. Ладана. — 2018. — С. 80-84.

195. Шаталов, А. Е. Интерферон как основа профилактики рецидива вульвовагинита/ А. Е. Шаталов, Ю. Ю. Чеботарева // Современные концепции профилактической медицины: материалы I межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых учёных / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ— 2018.— Изд-во РостГМУ — С. 60-64.

196. Шишкина, И. В. Состояние здоровья детей и взрослых членов многодетных семей, проживающих в сельской местности / И. В. Шишкина, В. Ф. Капитонов, Р. Е. Суслопарова // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). —2012. — Т. 12, №19. [Электронный ресурс] URL: http://journal-s.org/index.php/sisp/issue/view/12

197. Шеботинова, Е. А. Особенности личности часто болеющих детей/ Е. А. Шеботинова // Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. — 2016. — № 52. — С. 46-50.

198. Этиологическая картина неспецифического вульвовагинита у девочек / Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, Е. В. Сибирская, Т. А. Смаль // Репродуктивное здоровье детей и подростков. —2016. —Т. 67, № 2. — С. 12-13.

199. Adams, J. A. Updated guidelines for the Medical Assessment and Care of Children Who May Have Been Sexually Abused / J. A. Adams, N. D. Kellogg, K. J. Farst, N. S. Harper [et al.] // J. Pediatr Adolesc. Gynecol. — 2016. — Vol. 29, № 2. — P. 81.

200. Bacon, J. L. Clinical Recommendation: Labial Adhesions / J. L. Bacon, M. E. Romano // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2015. — Vol.28, № 5. — P. 405-9. doi: 10.1016/j.jpag.2015.04.010. Epub 2015 Apr 24. PMID: 26162697

201. Barr, J. J. Bacteriophage adhering to mucus provide a nonhost-derived immunity/ J. J. Barr, R. Auro, M. Furlan // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2013. — Vol. 110, № 26. — P. 10771–10776. PMID: 23690590

202. Barr, J.J. A bacteriophages journey through the human body / J. J. Barr // Immunol. Rev. —2017. — Vol. 279, № 1. — P. 106–122. PMID: 28856733

203. Beyitler, İ. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature / İ. Beyitler, S. Kavukcu // World Journal of Pediatrics. — 2017. — Vol. 13, №2. — P. 101-105. PMID: 28083751

204. Bitsori, M. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment /M. Bitsori, E. Galanakis // Expect Reviev of anti- infective therapy. — 2012. — Vol.10, № 10. — P. 1153 -1164.

205. Borysowski, J. A3R phage and staphylococcus aureus lysate do not induce neutrophil degranulation / J. Borysowski, R. Międzybrodzki, P. Wierzbicki [et al.] // Viruses. — 2017. — Vol. 9, № 2. — P. 36. PMID: 28230780

206. Brander, E. P. A. Prepubertal vulvovaginitis / E. P. A. Brander, S. K. McQuillan // Canadian medical association journal. — 2018. — Vol. 190, № 26. — P. 800-880.

207. Braverman, P. Urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis / P. Braverman, S. Long, L. Pickering, C. Prober // Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. — 2012. — P. 357.

208. Bussen, S. Comparison of Conservative and Surgical Therapy Concepts for Synechia of the Labia in Pre-Pubertal Girls / S. Bussen, A. Eckert, U. Schmidt [et al.] // Geburtshilfe und frauenheilkunde. — 2017. — Vol. 76, № 4. — P. 390-395.

209. Campbell, J. R. Candida infections in children / J. R. Campbell, D. L. Palazzi, L. K. Sheldon, M. Mary, M. M. Torchia // Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Mar 30, 2018 https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-in-children?source=history_widget

210. Cemek, F. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children / F. Cemek, D. Odabas, U. Senel // Journal of pediatric and adolescent gynecology. — 2016. — Vol. 29, № 3. — P. 223-227.

211. Chacko, M. R. Genital infections / M. R. Chacko, M. A. Staat, C. R. Jr. Woods // Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. -7th ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — P. 560-591.

212. Chen, X. Vaginitis Caused by Corynebacterium amycolatum in a Prepubescent girl / X. Chen, X. Zhao, L. Chen // Journal of pediatric and adolescent gynecology. — 2015. — Vol. 28, № 6. — P. E165-E167.

213. Chen, X. Haemophilus influenzae vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl / X. Chen , L. Chen, W. Zeng // Journal of obstetrics and gynecology research. — 2017. — Vol. 43, № 6. — P. 1080-1083.

214. Christodoulidou, M. A three year old girl with undiagnosed perforated appendix and pelvic abscess presenting with acute urinary retention / M. Christodoulidou, M. Mokete // Int. J. Surg. — 2015. — Vol. 23, № 1. — P. 36.

215. Dei, M. Vulvovaginitis in childhood / M. Dei , F. Di Maggio , G. Di Paolo [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 129-137.

216. Delisle, B. Vulvovaginitis for the prepubertal girl / B. Delisle // Pediatrie und patologie. — 2017. — Vol. 52, № 4. — P. 146-150.

217. Dwiggins, M. Current review of prepubertal vaginal bleeding / M. Dwiggins, V. Gomez-Lobo // Current opionion in obstetrics & gynecology. — 2017. — Vol. 29, № 5. — P. 322-327.

218. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebocontrolled study / G. Vujic, A. JajacKnez, V. Despot Stefanovic, V. KuzmicVrbanovic // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2013. —Vol. 168, № 1. — P. 75-79.

219. Enterobius vermicularis-associated pelvic inflammatory disease in a child /A. Mentessidou, C. Theocharides, I. Patoulias, C. Panteli // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2016. — Vol. 29, № 2. — P. 25-27.

220. Emans, S. Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology/eds / S. Emans, M. Laufer // Lippincott Williams and Wilkins, 2011. — P. 83-120.

221. Ferri, F. F. Chapter vaginitis, prepubescent / F. F. Ferri // Ferri's Clinical Advisor. — 2017. — P. 1333-1333

222. Fisher, B. T. Candidiasis / B. T. Fisher, P. B. Smith, T. E. Zaoutis // In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier 2018, Philadelphia 2018. — P. 203. https: https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-in-children/abstract/1

223. Fischer, G. O. Chronic vulvitis in pre-pubertal girls / G. O. Fischer // Aust. J. Dermatology. — 2010. —Vol. 51. — P. 118-123.

224. Fleisher, G. R. Etiology and evaluation of dysuria in children and adolescents / G. R. Fleisher, J. T. Stephen, T. K. Duryea, J.F. Wiley // All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complet. Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Jan 15, 2018 https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-dysuria-in-children-and-adolescents?source=history_widget#H4030658425

225. French, A. Office evaluation of the child and adolescent / A. French, S. J. Emans // In: Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric & Adolescent Gynecology, 7th ed, Emans SJ, Laufer MR, DiVasta A (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. — 2019. — P. 1.

226. Gajer, P. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota / P. Gajer, R.M. Brotman, G. Bai, J. Sakamoto [et al.] // Science Translational Medicine. — 2012. — Vol. 4, № 132. — P.132-52.

227. Garden, A. S. Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions / A. S. Garden // Arch Dis Child Educ Pract Ed. — 2011.— Vol. 96, № 2. — P. 73.

228. Garden, A. S. Overview of vulvovaginal complaints in the prepubertal child / A.S. Garden, M. R. Laufer, S. J. Emans, J. E. Drutz [et al.] // This topic last updated: Jul 02, 2018 https://www.uptodate.com

229. Girardet, R. Bacterial Sexually transmitted infections in children / R. Girardet // Child Abuse and Neglect: Diagnosis, Treatment and Evidence. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. — P. 174-178.

230. Górski, A. Phage as a modulator of immune responses: Practical implications for phage therapy / A. Górski, R. Międzybrodzki, J. Borysowski [et al.] // Adv. Virus Res. — 2012. — Vol. 83. — P. 41–71. PMID: 22748808

231. Griffin, K. Vaginal Burn from Alkaline Battery in an 8-Year-Old / K. Griffin, R. Brent, B. Vollenhoven, A. E. Swanson // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2015. — Vol.28, № 4. — P. 6.

232. Harrington, J. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty / J. Harrington, M. R. Palmert, P. J. Snyder, W. F. Crowley et al. // All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Mar 2019. | This topic last updated: Sep 04, 2018 /www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty

233. Hernandez, M. Guttate Psoriasis Following Streptococcal vulvovaginitis in a Five-year-old girl / M. Hernandez, J. Simms-Cendan, K. Zendell // Journal of pediatric and adolescent gynecology. — 2015. — Vol. 28, № 5. — P. 127-129.

234. Hickey, R. J. Vaginal Microbiota of Adolescent Girls Prior to the Onset of Menarche Resemble Those of Reproductive-Age Women / R. J. Hickey // mBio. — 2015. — Vol. 6, № 2. — P. e00097-15.

235. Jassim, S. A. Natural solution to antibiotic resistance: bacteriophages the living brugs / S. A. Jassim, R. G. Limoges [et al.] // World J. Microbiol Biotechnology. — 2014. — Vol. 30, № 8. — P. 2153-2710. PMID: 247812265.

236. Jones, R. Prepubescent vulvovaginitis / R. Jones, G. T. Danakas , J. Lingen [et al.] // Revised: 21 May 2011. Last Updated: 26 Apr 2011. URL:

https://www.clinicalkey.com/ContentPlayerCtrl/doPlay-Content/21-s2.0-351 (дата обращения: 13.03.14).

237. Kauffman, C. A. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis / C. A. Kauffman, D. R. Andes [et al.] // Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1. https:/ https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-in-children/abstract/1

238. Kimberlin, D.W. Group A Streptococcal Infections / D. W. Kimberlin, M.A. Jackson, S. S. Long // In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. — 2015. — P.732.

239. Kirsten, B. Evaluation of sexual abuse in children and adolescents / B. Kirsten, L. B. Berkeley, D. M. Lindberg, A. B. Middleman [et al.] // Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Oct 18, 2018https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-sexual-abuse-in-children-and-adolescents?source=history_widget

240. Kosová, H. Disorders of vulva and vagina in children and adolescent / H. Kosová // Ceskoslovenska Lekarska Spolecnost. — 2018. — Vol. 157, № 7. — P. 354-357. PMID: 30650979

241. Kulkarni, M. A review of paediatric and adolescent gynaecology services in a tertiary outpatient clinic / M. Kulkarni, J. Glanville, S. Phillot, A. Balen // Hum Fertil. — 2017. — Vol. 20, № 3. — P. 168-178. PMID: 2815264

242. Lachmann, N. Local hygiene of pediatric vulvovaginitis / N. Lachmann, B. Chadoutaud , C. de Belilovsky [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2011. — Vol. 64, № 2. —P. 136.

243. Laufer, M. R. Overview of vulvovaginal complaints in the prepubertal child / M. R. Laufer, S. J. Emans, J. E. Drutz, G. A. Woodward, J. J. Wiley // This topic last updated: Jul 02, 2018 https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vulvovaginal-complaints-in-the-prepubertal-child

244. Laufer, M. R. Gynecologic examination of the newborn and child / M. R. Laufer, S. J. Emans, L. E. Weisman [et al.] // This topic last updated: Jan 21, 2019 PMID21119021

245. Laufer, M. R. Structural abnormalities of the female reproductive tract. / M. R. Laufer // In: Pediatric and adolescent gynecology, 6th ed, Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012.

246. Leung, C. Y. J. Modeling the synergistic elimination of bacteria by phage and the innate immune system/ C. Y. J. Leung, J. S. Weitz // J. Theor. Biol. — 2017. — Vol. 429. — P. 241–252. PMID: 28668337

247. Li, J. Importance of vaginal microbes in reproductive health / J. Li, J. McCormick, A. Bocking, G. Reid // Reproductive Sciences. — 2012. — Vol.19, № 3. — P. 235–242.

248. Loveless, M. Vulvovaginitis-presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology / M. Loveless, O. Myint // Best practice & re. search clinical obstetrics & gynaecology. — 2018. — Vol. 48. — P. 14-27.

249. Maass-Poppenhusen, K. Pediatric and adolescent gynecology-an up-to-date overview/ K. Maass-Poppenhusen, V. Guenther, I. Alkatout // Gynakologe. —2018. — Vol. 51, № 8. — P. 659-670.

250. Maniglio, P. A pilot study of soft gel technology: a new vaginal device to improve the symptomatology of vulvovaginal atrophy in post-partum, menopause and in patients with recurrent vulvovaginitis/ P. Maniglio, E. Ricciardi, F. Meli, M.P. De Marco [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2019. —Vol. 23, № 14. — P. 6035-6044. PMID: 31364105

251. Martin, D. H. The microbiota of the vagina. and its influence on women's health and disease / D. H. Martin // Am. J. Med. Sci. — 2012. — Vol. 343, № 1. — P. 2-9.

252. McGreal, S. Recurrent vaginal discharge in children / S. McGreal, P.Wood // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 205-208.

253. Merritt, D. F. Vulvoviginitis / D. F. Merritt // Nelson Textbook of Pediatrics. -19th. - Philadelphia: Elsevier Saunders. — 2011. — Vol. 543. — P. 1865-1869.

254. Nguyen, S. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers / S. Nguyen, K. Baker, B. S. Padman et al. // MBio. — 2017. —Vol. 8, № 6. — P. 1874 – 1891. PMID: 29162715

255. Oppelt, P.G. Evergreens in pediatric and adolescent gynecology / P. G. Oppelt, F. Baier // Gynakologische endokrinologie. — 2016. — Vol. 14, № 4. — P. 249-259.

256. Pappas, P. G. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis / P. G. Pappas, C. A. Kauffman, D. R. Andes, C. J. Clancy [et al.] // Clin Infect Dis. — 2016. — Vol. 62, № 4. — P. 112-124. PMID 26679628

257. Penner, J. C. Pf4 bacteriophage produced by Pseudomonas aerugi nosa inhibits Aspergillus fumigatus metabolism via iron sequestration/ J. C. Penner, J. A. Ferreira, P. R. Secor [et al.] // Microbiology. — 2016. — Vol. 162, № 9. — P. 1583–1594. PMID: 27473221

258. Rahman, G. Prevalence of vulvovaginitis and relation to physical findings in girls assessed for suspected child sexual abuse / G. Rahman, D. Ocampo, A. Rubinstein [et al.] // Archivos argentinos de pediatria. —2015. — Vol. 113, № 5. — P. 390-396.

259. Ranđelović, G. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls / G. Ranđelović, V. Mladenović, L. Ristić, S. Otaševiće [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2012. — Vol. 171, № 8. — P. 1203-1208. PMID: 22383074

260. Ranđelović, G. Streptococcus pyogenes as the cause of vulvovaginitis and balanitis in children / G. Randjelovic, S. Otasevic, S. Mladenovic-Antic, V. Mladenovic [et al.] // Pediatr. Int. — 2017. — Vol. 59, № 4. — P. 432-437. doi: 10.1111/ped.13169. Epub 2016 Dec 22. PMID: 27638252 [Indexed for MEDLINE]

261. Ravel, J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo, G. M. Schneider // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2011. — Vol.108, № 1. — P. 4680–764.

262. Roach, D. R. Synergy between the host immune system and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen / D. R. Roach, C. Y. Leung, M. Henry [et al.] // Cell Host Microbe. — 2017. — Vol. 22. — № 1. — P. 38–47. PMID: 28704651

263. Romero, P. Voiding Dysfunction: Another Etiology of Vulvovaginitis in Young Girls / P. Romero // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2011. — Vol. 24, N 4. — P. 189-191.

264. Semaan, A. Vaginal Burns in a 5-Year-Old Girl Due to an Alkaline Battery in the Vagina / A. Semaan, T. Klein, M. R. Vahdad, T. M. Boemers [et al.] // J. Pediatr Adolesc Gynecol. —2015. — Vol.28, № 5. — P. 147. Epub 2014 Dec 9.

265. Shipitsyna, E. Composition of the Vaginal Microbiota in Women of Reproductive Age–Sensitive and Specific Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis Is Possible? / E. Shipitsyna, A. Roos, R. Datcu, A. Hallén [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol.8, № 4. — P. 60670.

266. Sucato, G. S. Vulvovaginal disorders. Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis / G. S. Sucato, P. J. Murray // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2012. — Vol. 18. — P. 708-726.

267. Suffoletto, B. A sex risk reduction text message program for young adult females discharged from the emergency department / B. Suffoletto // J. Adolesc. Health. — 2013. — Vol. 53. — P. 387-393.

268. Stiehm, E. Laboratory evaluation of the immune system / E. Stiehm, B. S. Bochner, A. M. Feldweg // All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Mar 2019. | This topic last updated: Jan 23, 2017 https://www.uptodate.com/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system?source=history_widget

269. Stevens, D. L. Group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) bacteremia in children / D. L. Stevens, L. K. Sheldon, S. E. Morven, C. Armsby// Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Mar 15, 2018 https://www.uptodate.com/contents/group-a-streptococcal-streptococcus-pyogenes-bacteremia-in-children?source=history_widget

270. Stricker, T. Vulvovaginitis / T. Stricker // Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 20, № 3. — P. 143-145.

271. Srinivasan, S. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria / S.

Srinivasan, N. G. Hoffman, M. T. Morgan, F. A. Matsen et al. // PloS one. — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. 378-396.

272. Tartaglia, E. Vulvo-vaginitis in prepubertal girls: new ways of administering old drugs / E. Tartaglia, B. Giugliano, C. Ucciferri [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2013. — Vol. 26, № 5. — P. 277-280.

273. Taylor, B. D. P. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? / B. D. P. Taylor, T. Darville, C. L. Haggerty // Sexually Transmitted Diseases. — 2013. — Vol. 40, № 2. — P. 117–22.

274. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective / R. J. Hickey, X. Zhou, J. D. Ravel, L. J. Forney // Transl. Res. — 2012. — Vol. 160, № 4. — P. 267-282.

275. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU Guidelines / R. Stein, H. S. Dogan, P. Hoebeke, R. Kocvara [et al.] // J. European urology. — 2015. – Vol. 67.— P. 546–558

276. Verstraelen, H. Group A streptococcal vaginitis: an unrecognized cause of vaginal symptoms in adult women / H. Verstraelen, R. Verhelst, M. Vaneechoutte, M. Temmerman // Archives of Gynecology and Obstetrics. —2011. — Vol. 284, № 1. — P. 95–103.

277. Vilano, S. Common prepubertal vulvar conditions / S. Vilano, C. L. Robbins // Current opinion in Obstetrics & Gynecology. — 2016. — Vol. 28, № 5. — P. 359-365.

278. Voss-Heine, I. Classic examples from the practice. Vulvovaginitis, vulval synechia and lichen sclerosus / I. Voss-Heine // Monatsschrift kinderheilkunde. —2017. — Vol. 165, № 10. — P. 874-881.

279. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. www.who.int

280. Yilmaz, A. E. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls / A. E. Yilmaz, N. Celik, G. Soylu, A. Donmez [et al.] // Formos Med Assoc. — 2012. — Vol. 111, № 7. — P. 392. PMID 22817817

281. Yoshimura, K. Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing / K. Yoshimura, N. Morotomi, K. Fukuda, M. Nakano [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2011. — Vol. 205, № 3. — P. 235.

282. Zitelli, B. Atlas of Pediatric Physical Diagnosis / B. Zitelli, S. Mclntire, A. Nowalk [et al.] // Philadelphia, PA: Saunders / Elsevier, 2012. — P. 697.

283. Zuckerman, A. Clinical Recommendation: vulvovaginitis / A. Zuckerman, M. Romano // Journal of pediatric and adolescent gynecology. — 2016. — Vol. 29, № 6. — P. 673-679.