

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

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ
ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Ахметова Марина Юрьевна

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВУЛЬВОВАГИНИТА
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.4 Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Флоренсов Владимир Вадимович

Иркутск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВЛАГАЛИЩА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Формирование микробиоценоза влагалища в подростковом возрасте	14
1.2 Влияние неблагоприятных факторов на микробиоценоз влагалища девочек-подростков.....	17
1.3 Лактобактерии и их роль в поддержании гомеостаза вагинальной микрофлоры	22
1.4 Изменения микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с вульвовагинитом.....	26
1.5 Изменения микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и гинекологической патологией	30
1.6 Заключение и нерешённые вопросы	34
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Общая характеристика и дизайн исследования	36
2.2 Микроскопические и бактериологические методы исследования микробиоценоза влагалища.....	42
2.3 Молекулярно-генетические методы исследования микробиоценоза влагалища	45
2.4 Методы статистического анализа.....	51
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1 Характеристика изучаемой выборки.....	53
3.2 Исследование микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)	58

3.3 Исследование видового состава лактобактерий у девочек-подростков с вульвовагинитом и коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)	69
3.4 Прогнозирование и диагностика вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)	73
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	84
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Репродуктивное здоровье женщины формируется в детском и подростковом периодах, что является фундаментальным аспектом её общего соматического здоровья и долгосрочного репродуктивного потенциала [3, 12, 68, 120]. В условиях текущей демографической ситуации в России, характеризующейся сложной динамикой рождаемости и смертности, вопросы охраны здоровья молодого поколения приобретают особую значимость для системы здравоохранения [1]. Политика государства в области охраны материнства и детства остаётся приоритетной, что подтверждается соответствующими законодательными актами и стратегическими инициативами [1, 42, 68].

Научные исследования убедительно демонстрируют, что более половины патологических состояний детского и подросткового периодов могут выступать в качестве предикторов нарушений репродуктивного здоровья в будущем [16, 20, 68, 95, 116]. Особого внимания заслуживают воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта, такие как вульвит, вульвовагинит и вагинит, а также дисбиоз влагалища, которые являются значимыми факторами риска развития бесплодия и способствуют манифестации других воспалительных процессов в организме [12, 33, 44, 120]. В структуре гинекологических заболеваний детского возраста вульвовагинит занимает лидирующее положение, охватывая до 65–70 % от общего числа, что подчёркивает его клиническую и эпидемиологическую значимость [16]. Этиологическое разнообразие агентов, вызывающих вульвовагинит, также играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний репродуктивной системы женщины [10, 26, 33, 83].

Исследование микробиоценоза влагалища представляет собой значимую область интересов для специалистов различных клинических дисциплин, что обусловлено сложной взаимосвязью данного экотопа с функционированием иммунной, эндокринной, мочевыделительной систем, а также желудочно-

кишечного тракта. Кроме того, на состояние микробиоценоза влагалища влияют многочисленные экзогенные и эндогенные факторы [16, 58].

Формирование микробиоценоза влагалища у девочек – это сложный процесс, зависящий от уровня половых гормонов, состояния общего и местного иммунитета, наличия гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, а также от соблюдения правил интимной гигиены [3, 16]. Углублённое изучение особенностей микроэкосистемы влагалища у девочек-подростков при различных коморбидных состояниях предоставляет возможность для понимания патологических процессов, влияющих на функционирование всей женской репродуктивной системы.

В настоящее время состав нормальной микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста является предметом всестороннего изучения, что подтверждается многочисленными научными публикациями [8, 33, 48, 92]. Особое внимание в данной микроэкосистеме уделяется лактобактериям, которые выполняют ключевую функцию в поддержании гомеостаза влагалищной среды, активно конкурируя с патогенными агентами, поддерживая оптимальный уровень кислотности [67, 78, 86, 103]. Таким образом, лактобактерии создают неблагоприятные условия для роста и размножения условно-патогенных микроорганизмов, что способствует предотвращению развития местных воспалительных процессов и других гинекологических заболеваний [21].

Взаимосвязь между влагалищной и кишечной микробиотами подтверждена рядом научных исследований, что свидетельствует о значительном влиянии миграционной активности лактобактерий на эти микроэкосистемы [58, 99, 126, 131]. Анатомические и физиологические особенности наружных женских половых органов, а также влагалища и наружного отверстия уретры обуславливают связь между микробиотами нижнего отдела генитального тракта и мочеточников [132]. Воспалительные процессы в мочевыводящих путях и желудочно-кишечном тракте могут существенно изменять состав влагалищной микробиоты, что нередко приводит к развитию дисбиоза влагалища и вульвовагинита. Эти патологические изменения формируют замкнутый цикл,

усугубляющий клиническую картину и требующий комплексного подхода к диагностике и лечению. Особую сложность представляет этиология дисбиоза влагалища у девочек-подростков, чьи клинические случаи остаются без должного внимания со стороны медицинских специалистов, поэтому данная проблема требует междисциплинарного подхода для эффективного лечения и предотвращения хронизации патологического процесса [16].

В современной гинекологической практике появились новые диагностические возможности исследования влагалищного микробиоценоза [73, 117, 120, 141]. Однако вопросы, касающиеся микробиоценоза влагалища у девочек-подростков, остаются недостаточно изученными, что требует проведения дальнейших исследований в этой области. Кроме того, механизмы взаимосвязи между заболеваниями мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта и их влияние на развитие вульвовагинита также требуют углублённого изучения, что определило цель нашего исследования.

Цель исследования

Провести комплексную оценку клинико-микробиологических характеристик микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) для оптимизации диагностики и прогнозирования развития вульвовагинита.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую значимость различных методов оценки микробиоценоза влагалища у девочек-подростков госпитальной выборки с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) и выявить корреляции между методами.

2. Установить особенности и значимость видового состава лактобактерий в микробиоценозе влагалища девочек-подростков госпитальной выборки

с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) на развитие вульвовагинита.

3. Определить маркеры, факторы риска и факторы защиты от развития вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) для создания модели прогнозирования и оптимизации диагностики вульвовагинита.

Научная новизна работы

В результате проведённого исследования расширены представления о структуре и динамических изменениях влагалищного микробиоценоза у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией). Данные, полученные при диагностике вульвовагинита у девочек-подростков с нефрологическими (53,4 %), гастроэнтерологическими (46,6 %) заболеваниями и гинекологической патологией (36,6 %), свидетельствуют о его значительной распространённости и позволяют предположить наличие общих факторов риска развития у данных пациенток.

Впервые проведён комплексный анализ качественного и количественного состава влагалищной микробиоты у девочек-подростков, госпитализированных с коморбидной патологией, что позволило выявить специфические маркеры вульвовагинита. Были определены случаи патологического роста условно-патогенных микроорганизмов во влагалище на фоне отсутствия или значительного снижения количества лактобактерий, что свидетельствует о нарушении гомеостаза вагинальной микрэкосистемы.

Впервые выявлено, что виды *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus gasseri* значительно чаще обнаруживаются у девочек-подростков без вульвовагинита в сравнении с теми, у кого данное заболевание диагностировано. Доминирование вида *Lactobacillus crispatus* в микробиоценозе влагалища продемонстрировало значительное снижение риска развития вульвовагинита у девочек-подростков,

страдающих нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и имеющих гинекологическую патологию.

На основе полученных данных исследования были разработаны модели прогнозирования развития и комплексной диагностики вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией). Эти модели базируются на интегративном анализе клинических, лабораторных и микробиологических показателей, что позволяет с высокой степенью точности выявлять группы риска и осуществлять превентивные меры.

Таким образом, проведённое исследование вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов развития вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией и открывает новые перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения вульвовагинита в данной возрастной группе.

Теоретическая и практическая значимость

В рамках данного исследования проведён всесторонний анализ качественного и количественного состава влагалищной микробиоты у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией). В результате установлено, что доминирующая микрофлора влагалища у девочек-подростков с коморбидной патологией и вульвовагинитом представлена следующими микроорганизмами: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*; при этом наблюдается значительное снижение численности или полное отсутствие лактобактерий.

Ключевым фактором, определяющим состояние нормального микробиоценоза влагалища у девочек-подростков изучаемой госпитальной выборки, является доминирование вида *Lactobacillus crispatus*. Этот вывод подчёркивает фундаментальную роль лактобактерий, в особенности *Lactobacillus crispatus*, в поддержании гомеостаза влагалищной микрофлоры и предотвращении

развития патологических состояний, таких как вульвовагинит. Таким образом, можно констатировать, что дисбаланс в составе влагалищной микробиоты, характеризующийся снижением численности лактобактерий и доминированием условно-патогенных микроорганизмов, является предиктором развития вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией).

Разработанные модели прогнозирования и комплексной диагностики вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией), обладающие высокой точностью и прогностической силой, могут быть эффективно интегрированы в практическую и научную деятельность врачей различных специальностей, включая врачей – акушеров-гинекологов для несовершеннолетних, врачей – акушеров-гинекологов женских консультаций, врачей-педиатров. Внедрение разработанных моделей позволит значительно улучшить качество оказываемой медицинской помощи данной возрастной группе пациенток, а также оптимизировать подходы к профилактике и лечению вульвовагинита.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебные процессы кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск), а также включены в работу ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (Иркутск).

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач в рамках проведённого исследования всем девочкам-подросткам, ставшим объектом исследования, были проведены: общеклиническое исследование, включающее в себя детальный сбор жалоб и анамнеза; гинекологический осмотр; клиничко-лабораторные исследования, в том числе молекулярно-генетические.

Видовое типирование лактобактерий осуществляли с помощью мультиплексной тест-системы «Лактоспектр_gpIK» и метода полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. В одной реакции проводилась идентификация видов *L. iners*, *L. Jensenii* и комплекса (*L. gasseri* + *L. johnsonii*), в другой – *L. acidophilus*, *L. Crispatus* и комплекса (*L. helveticus*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum*, *L. acetotolerans* и *L. kefiranofaciens*). Для видового типирования *L. gasseri* и *L. johnsonii* использовали метод полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Синтез олигонуклеотидных специфичных праймеров проведён ООО «НПФ Синтол» (Москва).

Статистическая обработка результатов исследования включала методы описательной и сравнительной (критерий Манна – Уитни, χ^2) статистики. Использовали ROC-анализ (receiver operating characteristic), многофакторный дискриминантный анализ, логистическую регрессию. Для определения вклада изучаемых характеристик применяли многофакторный дискриминантный анализ, а также метод логистической регрессии с последующим построением математических моделей.

Положения, выносимые на защиту

1. Вульвовагинит у девочек-подростков часто сопутствует заболеваниям мочевыводящих путей (53,4 %), желудочно-кишечного тракта (46,6 %), а также гинекологической патологии (36,6 %). Среднетяжёлая форма вульвовагинита (по шкале ISSVD – 5–6 баллов) характеризуется увеличением численности условно-патогенных микроорганизмов и отсутствием *Lactobacillus spp.* во влагалищном микробиоценозе.

2. *Lactobacillus crispatus* является наиболее эффективным защитным фактором от развития вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки, снижая риск его развития в 30 раз.

3. Применение математических моделей с учётом выявленных факторов риска и факторов защиты от вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной

выборки обеспечивает прогноз его развития и диагностику с точностью 87,8 и 88,8 %.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом исследований, выполненных с использованием современных статистических и клинико-лабораторных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ (Statistica 10 (StatSoft Inc., США); MedCalc (MedCalc Software, США)).

Апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 8 научно-практических конференциях и семинарах: образовательном семинаре «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины» – субботнике МАРС № 225 (3 июня 2023 г., Иркутск), 2-й международной конференции «TACRIM-2023, Translational and Clinical Research in Mongolia – 2023» (30 июня 2023 г., Улан-Батор, Монголия), международной научно-практической конференции «Здоровье матери и ребёнка» (27 октября 2023 г., Иркутск), VI Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (15 мая 2024 г., Иркутск), VII Общероссийском образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (26 октября 2024 г., Новосибирск), Международной научно-практической конференции «Современное медицинское образование. Достижения, проблемы, пути решения» (15 ноября 2024 г., Иркутск), 11-м Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству – 2025» (13 февраля 2025 г., Санкт-Петербург), Международной научно-практической конференции «Современное медицинское образование. Достижения, проблемы, пути решения» (19 ноября 2025 г., Иркутск).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном сборе и получении исходных данных (сбор анамнеза и оценка жалоб, гинекологический осмотр и обследование пациенток, госпитализированных в отделения ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (Иркутск), работа с медицинской документацией, ввод полученных результатов в базу данных), обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, доктора наук, в том числе 2 публикации – в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в базах РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science и Scopus, и в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России, 1 тезисы в издании, включённом в РИНЦ, 1 статья в издании, включённом в РИНЦ, 1 тезисы в ином иностранном издании (сборник клинических лекций Института медицинских наук (Улан-Батор, Монголия), на английском языке), 1 учебное пособие.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 10 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, материалов и методов исследования, глав изложения полученных результатов и их обсуждения, выводов, списка использованных литературных источников

и списка сокращений. Список литературы содержит 144 источника, из них 72 – на русском языке, 72 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВЛАГАЛИЩА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Формирование микробиоценоза влагалища в подростковом возрасте

Микробиоценоз влагалища – это микросистема женского организма, чьи особенности определяются не только микробиотой (совокупностью микроорганизмов), но и анатомией и гистологией структуры слизистой оболочки, биологическими свойствами вагинальной жидкости [28, 59, 124, 128, 139]. Качественный и количественный составы микробиоты влагалища не одинаковы в течение жизни женщины [16, 120]. Формирование микробиоты в возрастном аспекте – сложный процесс, зависящий от многих факторов: уровня половых гормонов, состояния общего и локального иммунитета, наличия сопутствующих гинекологических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболеваний мочевыводящих путей, гигиенических навыков несовершеннолетней девочки и др. [3, 12, 64, 78].

Все микроорганизмы, населяющие влагалище, подразделяются на три основные группы: облигатные, факультативные и транзиторные [16]. Облигатная («основная») вагинальная микрофлора заселяет влагалище новорождённой девочки в период родов (после прохождения плода через родовой канал). Факультативные («условные») анаэробы – это микроорганизмы, чей энергетический цикл при отсутствии кислорода проходит по анаэробному пути (брожение), а при его наличии осуществляется за счёт дыхания. К представителям факультативных микроорганизмов влагалища относят *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Prevotella* spp. и *Mycoplasma hominis*, реже – *Micrococcus* spp., *Veillonella* spp., *Propionibacterium* spp.,

Eubacterium spp., *Clostridium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp. и *Ureaplasma urealyticum*. Транзиторная микрофлора – это различные непатогенные, условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) и облигатные патогены, которые попадают во влагалище случайно из окружающей среды и в условиях нормального микробиоценоза влагалища быстро элиминируются с током вагинальной жидкости [16].

Ведущее место в составе влагалищной микробиоты женщины репродуктивного возраста занимают лактобактерии (*Lactobacillus* spp.) – основные облигатные микроорганизмы [5, 7, 86, 92, 120]. Однако важно понимать, что они не всегда являются доминирующими микроорганизмами во все жизненные периоды женщины [3, 12, 16, 64, 65]. В первый месяц жизни девочки из-за снижения уровня половых гормонов (главным образом эстрогенов) меняется гистологическое строение влагалищного эпителия: он представлен только базальными и парабазальными слоями [3]. Соответственно *Lactobacillus* spp. в это время не являются доминирующими микроорганизмами ввиду отсутствия достаточного количества гликогена, необходимого для питания и дальнейшего их существования и размножения [16]. По данным проспективного когортного исследования 113 девочек в возрасте 1–3 лет, проведённого в 2010–2012 гг. в г. Москве З. К. Батыровой и др., основными представителями микробиоты влагалища у девочек 1–3 лет являются: *Eubacterium*, группа *Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., группа *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., группа *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp. [4]. Основные представители микробиоты влагалища девочек препубертатного возраста – анаэробы и микроаэрофилы (различные бактериоды, стафилококки, дифтероиды) [65, 84, 120]. *Lactobacillus* spp. в этом возрасте присутствуют в большом количестве во влагалище, так как происходит запуск овариальной функции, активно вырабатываются собственные эстрогены. Под их влиянием влагалищные эпителиоциты снова начинают вырабатывать и накапливать гликоген – эпителий влагалища становится «эстроген-стимулированным». Увеличивается его толщина, на поверхности образуется большое количество

рецепторов для адгезии лактобацилл. С этого момента *Lactobacillus* spp. вновь становятся доминирующими микроорганизмами и остаются таковыми до конца репродуктивного периода женщины; pH влагалища сдвигается в кислую сторону – 3,8–4,5, а общая бактериальная масса достигает 10^5 – 10^7 КОЕ/мл [13, 16, 139].

Согласно данным проспективного исследования девочек препубертатного возраста, проведённого и опубликованного в США в 2015 г. под руководством R. J. Niskey, именно менархе является ключевым моментом изменения состава микробиоты влагалища [140]. Подобное исследование девочек различных возрастов было проведено в Уганде в 2011 г.: авторы выяснили, что значимые изменения состава микробиоты влагалища происходят именно с началом первой менструации [110]. По данным других исследований отечественных и зарубежных авторов, проведённых в период 2016–2020 гг., с наступлением менархе у девочек-подростков общая бактериальная масса микробиоты влагалища достигает 10^4 – 10^8 КОЕ/мл. Количество *Lactobacillus* spp., которые уже являются доминирующими микроорганизмами, достигает 10^6 – 10^8 КОЕ/мл [16, 64, 65]. В значительном количестве также обнаруживаются факультативные анаэробы (до 80,2 %), в том числе коагулазоотрицательные стафилококки. Количество облигатных анаэробов доходит до 14,3 %, *Ureaplasma* – до 25,2 %, *Mycoplasma* – до 19,8 %, *Gardnerella vaginalis* – до 2,5 %. Влагалищная среда у девочек с регулярными менструациями кислая – pH= 4,0–4,5. А. В. Казакова и др., проводившие исследование микробиоценоза влагалища девочек в 2020 г. в г. Москве, установили, что с 16 лет микробиоценоз влагалища девочки-подростка идентичен таковому женщины репродуктивного периода [16]. Исследование влагалищного микробиоценоза 226 несовершеннолетних девочек, проведённое в России в 2016 г. Е. В. Уваровой и др., продемонстрировало, что у девочек после наступления менархе влагалищная микробиота меняется: увеличивается встречаемость аэробных микроорганизмов, а количество анаэробов, наоборот, уменьшается. По мнению авторов, главные изменения качественного и количественного состава микробиоты влагалища происходят

именно в препубертатном возрасте, что связано с началом полноценного функционирования пяти уровней регуляции менструального цикла [65].

1.2 Влияние неблагоприятных факторов на микробиоценоз влагалища девочек-подростков

Нормальная микробиота влагалища способствует стабильности состава, количества и соотношения микроорганизмов и предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами либо чрезмерное размножение и дальнейшее превалирование УПМ [8, 12]. Качественные и количественные изменения состава влагалищной микробиоты влекут за собой изменения нормального функционирования женской репродуктивной системы, могут приводить к осложнениям течения беременности, родов, послеродового периода [26, 43, 56, 49, 89]. Например, результаты отечественного рандомизированного проспективного исследования 152 женщин, проведённого в 2020–2022 гг., показали, что дисбиоз влагалища приводит к изменению морфологических свойств тканей промежности, что способствует появлению травмы родовых путей во время родов [49]. Ряд других отечественных и зарубежных исследований показывает, что дисбиоз влагалища, а именно бактериальный вагиноз, является фактором риска преждевременных родов [21, 66, 67]. Результаты исследования влагалищного биотопа 324 женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза и/или бесплодием, проведённого в г. Иркутске в 2008–2012 гг., демонстрируют статистически значимую связь дисбиоза влагалища и развития этих патологий репродуктивной системы [33]. Девочки-подростки не являются группой исключения по рискам развития данных осложнений при наличии у них патологических изменений микробиоценоза влагалища.

Изменения в микробиоценозе влагалища девочек-подростков могут происходить под воздействием различных эндогенных и экзогенных неблагоприятных факторов.

Удаление волос на лобке, больших половых губах и перианальной области может способствовать изменениям микробиоты влагалища [16, 79, 88].

Установлено, что у девочек-подростков и молодых женщин, удаляющих волосы в этих зонах не чаще одного раза в месяц, статистически значимо реже встречаются воспалительные процессы вульвы и влагалища [79]. Исследование, проведённое в США в 2012 г., продемонстрировало корреляцию между удалением лобковых волос женщинами, в том числе девочками-подростками 16–17 лет, и развитием осложнений в виде вульвита, дерматита вульвы [88]. Проведённое в США в 2012 г. под руководством R. P. Madan исследование генетических особенностей состояния местного иммунитета влагалища у 20 девочек-подростков в сравнении с 54 женщинами старшего возраста показало, что у девочек-подростков имеются более высокая восприимчивость к инфицированию *Escherihia coli*, меньшее количество вида *L. jensenii* во влагалище, а также высокая вероятность инфицирования вирусом папилломы человека и инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП) [76].

Многочисленные исследования в России и в мире демонстрируют, что сексуальная активность (половая жизнь) у девочек-подростков статистически значимо влияет на изменение состава микробиоты влагалища и является фактором риска развития воспалительных и дисбиотических процессов во влагалище [1, 42, 68]. В 2024 г. в России средний возраст сексуального дебюта у девочек-подростков составил 15–16 лет [1]. Тем более раннее начало половой жизни является важным неблагоприятным фактором развития нарушений репродуктивной системы [12, 120]. Дополнительными факторами риска нарушения репродуктивного здоровья девочки-подростка являются самолечение и несвоевременное обращение к врачу [16]. Зачастую девочки-подростки ввиду недостаточной просвещённости по вопросам репродуктивного просвещения, стеснения задать вопрос родителям или медицинским работникам пренебрегают барьерной контрацепцией, что также является фактором риска различных инфекций, в том числе ИППП, и других нарушений влагалищного микробиоценоза. Установлено, что влагалищная жидкость у сексуально активных девочек-подростков по сравнению со взрослыми женщинами имеет меньшее содержание белка и иммуноглобулинов G и A, что является дополнительным

фактором риска инфицирования ИППП [16, 109]. По результатам проспективного когортного исследования 650 девочек-подростков 14–19 лет, проведенного в США в 1999 г. под руководством R. E. Bunnell, наибольшая частота встречаемости ИППП (57 %) среди девочек-подростков была отмечена среди тех, кто имел 5 и более половых партнёров. Частота ИППП была достаточно высока (28 %) и среди девочек-подростков, имевших только одного полового партнёра [100].

Ряд исследований, проведенных в мире, показывает, что недостаточная интимная гигиена девочек-подростков, в особенности сексуально активных, способствует развитию вагинита [34, 79, 96, 116, 122]. Непросвещённость по вопросам интимной гигиены также демонстрируется исследованиями, проведенными в виде анкетирования школьниц и студенток учебных заведений в России [17, 34, 50]. Использование неадаптированных, агрессивных моющих средств, мыла, влажных салфеток либо нерегулярная гигиена наружных половых органов, спринцевание влагалища – всё это может стать пусковым моментом развития вульвовагинита и дисбиоза влагалища у девочек-подростков. У них также существует риск развития дисбиоза влагалища и вульвовагинита на фоне воздействия контактных аллергенов (те же неподходящие моющие средства, прокладки для менструации и ежедневные прокладки) [16, 116, 138]. Некоторые исследования показывают, что фактором риска развития воспалительного и дисбиотического процесса во влагалище является ношение нижнего белья, изготовленного из синтетических тканей, способных раздражать кожу и слизистые оболочки наружных половых органов девочки-подростка [16, 79, 120]. Интересное исследование этой проблемы было проведено в Турции в 2011 г.: по его результатам молодые девушки-студентки, пренебрегающие правилами интимной гигиены и носящие нижнее белье из синтетических материалов, более подвержены генитальным инфекциям [79]. К нарушениям нормальной микробиоты влагалища может привести и ношение девочками-подростками трусов-стрингов, так как их ткань перемещается по межягодичной

борозде, что способствует перемещению микроорганизмов из перианальной области во влагалище [16].

Менархе является началом пубертатного периода жизни девочки-подростка [3, 68]. В это время в организме девочки-подростка происходят значительные гормональные изменения, влияющие в том числе и на состав микробиоты влагалища [3, 140, 110]. Различные нарушения менструальной функции характеризуются изменением баланса эстрогенов и гестагенов в организме девочки-подростка, что может способствовать изменению количества доминирующих лактобактерий во влагалище [41]. Отечественное исследование влагалищного биотопа 92 девочек-подростков 13–17 лет с различными нарушениями менструальной функции (аномальные маточные кровотечения пубертатного периода, первичная дисменорея), проведённое А. Г. Платоновой и Н. А. Козловской в г. Санкт-Петербурге в 2020 г., показало наличие связи между заболеваниями ЛОР-органов и расстройствами менструации. Авторы подчёркивают необходимость углублённого обследования пациенток с нарушениями менструальной функции, ранней диагностики и коррекции у них изменений нормального влагалищного микробиоценоза [45]. Установлено, что недостаточно частая смена гигиенических прокладок девочкой-подростком во время менструации способствует развитию воспалительного и дисбиотического процесса во влагалище. Это связано с накоплением крови на ткани прокладки, которая является хорошей средой для роста микроорганизмов [16, 120].

На состояние микробиоценоза влагалища может влиять использование гормональной контрацепции девочками-подростками, хотя ряд различных исследований демонстрируют противоречивые данные об этом [18, 72, 89, 101, 127]. Например, в исследовании с участием 948 женщин, проведённом в Кении в 2001 г. под руководством J. Vaeten, было отмечено, что эстрогенный компонент комбинированных оральных контрацептивов способствует увеличению концентрации грибов рода *Candida* во влагалище (95%-й доверительный интервал (95% ДИ)), а также увеличению риска инфицирования хламидиозом в 1,8 раза

(95% ДИ) [102]. В то же время другие авторы утверждают, что приём комбинированных оральных контрацептивов незначительно влияет на состав микробиоты влагалища и концентрация *Lactobacillus* spp. остаётся прежней [82, 98].

Исследование психологического статуса девушек и женщин с гинекологической патологией, проведённое в Самаре в 2015 г., показало различия в психологических особенностях их эмоциональной и поведенческой сферы с различными сочетаниями гинекологических патологий. По результатам этого исследования, девушки с дисбиозом влагалища в 22 % случаев обладали умеренным уровнем тревожности и в 18 % случаев страдали субдепрессией [25]. Авторы исследования обращают внимание на то, что гинекологическая патология, в том числе нарушения микробиоценоза влагалища, находится в определённой зависимости от психоэмоционального статуса и наоборот.

Значительный интерес представляет влияние коморбидных заболеваний на состояние микробиоты влагалища: заболеваний ЖКТ, мочевыводящих путей [23, 47, 91, 131, 144]. Микробиота влагалища находится в тесной взаимосвязи с микробиотой ЖКТ и мочевыделительной системы [2, 10, 23, 39, 47]. Близкое расположение урогенитального тракта и ануса способствует обмену микроорганизмами между тремя разными системами [3]. При дисбиозе кишечной микробиоты и микробиоты мочевыводящих путей нарушается влагалищный микробиоценоз [23, 29, 38, 39]. К настоящему времени доказана и связь развития инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) на фоне дисбиоза влагалища и наоборот [13, 23, 27, 29, 91]. Воспалительные заболевания ЖКТ в настоящее время часто регистрирующиеся у подростков в России, являются фактором риска не только нарушения обмена веществ в организме, нарушения роста и развития организма, но и развития дисбиоза во влагалище, так как заселение его лактобактериями происходит именно благодаря их депо в ЖКТ [2, 32, 89].

Таким образом, гормональные изменения в организме, особенности гигиенических навыков, интимная эпиляция, сексуальная активность, особенности контрацепции, соматический статус, генетические особенности иммунитета, аллергоanamнез и даже психоэмоциональный статус – всё это может

стать причиной изменений качественного и количественного состава микробиоты влагалища и, как следствие, способствовать развитию воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, дисбиоза влагалища.

1.3 Лактобактерии и их роль в поддержании гомеостаза вагинальной микрофлоры

Ключевым элементом целостной экосистемы микроорганизмов человека является микрофлора ЖКТ – основное депо микроорганизмов, способных выходить за его пределы, тем самым попадая в слизистые оболочки других систем [32, 114, 108, 118, 129]. Это может приводить к развитию патологических процессов в репродуктивной системе женщины, так как микробиота влагалища находится в прямом взаимодействии с микробиотой ЖКТ и обеспечивает её нормальное функционирование [11, 32, 51, 57]. Большинство воспалительных и дисбиотических процессов во влагалище девочки-подростка, являются если не симптомом ИППП, то результатом аутоинфицирования патогенными микроорганизмами и УПМ, населяющими кишечник [16]. Формирование влагалищного микробиоценоза начинается ещё в интранатальном и раннем неонатальном периодах; в это же время происходит и заселение микроорганизмами ЖКТ девочки [68, 114, 118].

С момента рождения и в течение всей жизни женщины естественный путь заселения вагинального биотопа лактобациллами проходит через толстый кишечник [114]. Их нормальное количество в толстой кишке – 10^6 – 10^7 КОЕ/г фекалий. Основными представителями являются *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. Reuteri* и *L. rhamnosus* [129]. Для адекватного их поступления во влагалище необходимо два условия: нормальное функционирование кишечника и достаточное количество лактобактерий в нём. Запоры, неполноценное питание, дисбаланс микробиоты кишечника, инфекционно-воспалительные заболевания ЖКТ, метаболические расстройства, приём антибактериальных препаратов могут привести к нарушению

состава микробиоты кишечника и, как следствие, микробиоты влагалища [2, 6, 54, 125].

Микробиоценоз влагалища принято рассматривать как совокупность микробиоценозов кожи и слизистых оболочек нашего организма. Микроорганизмы, в норме живущие во влагалище, образуют различные взаимосвязи друг с другом: они могут конкурировать, находиться в нейтральных отношениях [59, 67, 104, 136]. Количественные изменения, появление и активное размножение различных видов, в норме не населяющих влагалище, сигнализируют о начале процессов адаптации и, как следствие, изменениях функционирования вагинальной микробиоты в целом [5, 59, 66]. Как уже было сказано, структура (качественный и количественный составы) нормальной вагинальной микробиоты женщины репродуктивного периода хорошо изучена [30, 37, 67]. Видовой состав представлен анаэробами и в меньшей степени – аэробами и микроаэрофилами; при этом он схож с микробиотой толстого кишечника [37, 48, 59].

Основной представитель нормальной микробиоты влагалища девочки-подростка после менархе и до конца репродуктивного периода её жизни – облигатно-анаэробные лактобактерии [57, 86, 92, 130]. В основном они представляют собой неподвижные палочки (бациллы) продолговатой формы, хотя встречаются и сферические формы. При увеличении микроскопом лактобактерии располагаются, как правило, поодиночке либо образуют цепочки. В норме их концентрация во влагалищной среде доходит до 10^7 – 10^9 КОЕ/мл [69]. История открытия этих микроорганизмов до сих пор остаётся неточной: есть данные, что первооткрыватель лактобацилл – Луи Пастер, французский учёный-химик и микробиолог (1857); есть – что открытие принадлежит Стамену Григорову, болгарскому врачу и микробиологу (1905), который выделил «болгарскую палочку» при изучении микробиологического состава айрана. Влагалищные лактобактерии по сей день называют «палочками Додерлейна» в честь Альберта Додерлейна, немецкого врача – акушера-гинеколога, профессора, который в 1895 г. выделил эти бактерии из отделяемого влагалища и впервые смог

их культивировать в искусственной среде. Типичные представители *Lactobacillus* spp. во влагалище – *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* и *L. casei* [60, 92, 94].

Главная функция вагинальных лактобактерий – защитная [5, 59, 92, 113, 124]. Она реализуется через конкуренцию с патогенными микроорганизмами и УППМ (например, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*), населяющими влагалище, и через поддержание кислой среды, что создаёт неблагоприятные условия для размножения тех же патогенных представителей [59, 130]. Лактобациллы также подавляют рост УМП и в толстом кишечнике [129]. Являясь основным колонизатором многослойного влагалищного эпителия, *Lactobacillus* spp. препятствуют контаминации половых путей патогенными микроорганизмами и ограничивают размножение УППМ, обеспечивая таким образом колонизационную резистентность. Для эффективной колонизации важна способность лактобактерий к адгезии на вагинальные эпителиоциты. Существует специфичность адгезии определённых штаммов к определённым типам клеток эпителия [69]. Доказано, что лактобациллы могут снижать жизнеспособность *Gardnerella vaginalis* в несколько тысяч раз, а продукты их жизнедеятельности (лактат, перекись водорода, ацидофилин) препятствуют развитию клиники дисбиоза влагалища [69, 78].

Лактобактерии обладают и антибактериальной активностью. В основе этой их способности лежат процессы брожения, в результате которого образуются молочная, уксусная и некоторые другие летучие кислоты. Именно их ферментированные продукты (алифатические жирные кислоты) обеспечивают поддержание кислой среды во влагалище – рН = 3,8–4,5. Существуют штаммы, способные продуцировать перекись водорода, что также является антибактериальным фактором защиты, а также лизоцим, лактацины и др. [63, 92].

Важным моментом формирования нормальной микробиоты влагалища является не только количество лактобактерий в 1 мл влагалищной жидкости, но и их видовое соотношение [78, 92]. В настоящее время идентифицировано около 20 видов вагинальных лактобацилл [87, 88, 109]. Индивидуально

доминирует, как правило, какой-то один из четырёх видов *L. acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*.

Результаты научного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, 2007–2016 гг.) продемонстрировали важные данные о состоянии вагинальной микробиоты женщин с использованием метода полногеномного секвенирования [8, 103]. Несмотря на то, что россиянки в данном исследовании не участвовали, была создана рабочая классификация, учитывающая процесс формирования доминирующих микроорганизмов, и в случае доминирования лактобактерий (показатель нормоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста и девочек-подростков после менархе) – их преобладающий вид. С учётом этой классификации выделяют пять основных вариантов состояния влагалищной микробиоты [8, 103]:

1-й вариант – доминирование лактобактерий с преобладанием *L. crispatus*;

2-й вариант – доминирование лактобактерий с преобладанием *L. gasseri*;

3-й вариант – доминирование лактобактерий с преобладанием *L. iners*;

4-й вариант – дисбиотический тип с преобладанием облигатных анаэробов;

5-й вариант – доминирование лактобактерий с преобладанием *L. jensenii*.

L. crispatus и *L. jensenii* наиболее активны в продукции перекиси водорода [7, 63], поэтому при снижении их концентрации во влагалище закономерно снижается концентрация лактата и понижается кислотность вагинальной среды. *L. crispatus* чаще всего выделяются в составе микробиоты влагалища здоровых женщин, в то время как *L. gasseri* и *L. iners* чаще встречаются у женщин с дисбиозом влагалища [7, 8, 92]. Это связано с тем, что *L. crispatus* способны поддерживать постоянство влагалищного биоценоза благодаря выраженным протективным свойствам, препятствующим размножению УПМ [7, 8, 123]. *L. crispatus* проявляет более выраженную антагонистическую активность ко всем УПМ в сравнении с *L. gasseri* [48], хотя, по данным некоторых исследований, отдельные штаммы вида *L. gasseri* способны подавлять *Escherichia coli* [85].

В исследовании влагалищного микробиоценоза, проведённом в Екатеринбурге в 2017 г. под руководством С. В. Ворошиловой, подчёркивается,

что понятие «нормоценоз» влагалища должно учитывать не только субъективные данные опроса пациентки и отсутствие у неё жалоб, но и результаты соответствующих лабораторных методов исследования. По результатам этого исследования, вариант нормоценоза с преобладанием *L. crispatus* был характерен для 46,2 % случаев в группе исследования. Авторы подчёркивают, что клиническая оценка состояния влагалищной микробиоты без учёта современных лабораторных исследований носит субъективный характер и в ряде случаев не позволяет выявить дисбиоз влагалища [8].

У многих женщин репродуктивного периода и у девочек-подростков, имеющих дисбиоз влагалища, выявляются пищевые, медикаментозные и смешанные аллергические реакции, говорящие о сбое в работе иммунной системы [16, 68, 75]. Как показывает ряд проведённых исследований, следует помнить о том, что снижение концентрации *Lactobacillus* spp. во влагалище может отмечаться также при использовании внутриматочных контрацептивов, приёме антибактериальных препаратов, после хирургических вмешательств, медицинских аборт и при наличии доброкачественных гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы, а также при некоторых особенностях полового поведения [8, 31, 55, 72].

Количественная потеря лактобактерий, обеспечивающих влагалищный нормоценоз, всегда влечёт за собой последствия для репродуктивного здоровья девочки-подростка: возрастает риск развития вульвовагинита, дисбиоза влагалища [16, 68, 78, 92]. Эти патологические состояния ухудшают здоровье и требуют профессионального и порой долгого обследования и лечения у врача – акушера-гинеколога [12, 16, 68, 120].

1.4 Изменения микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с вульвовагинитом

Вульвовагинит (воспалительное заболевание наружных половых органов и влагалища) – одна из самых распространённых проблем гинекологии детского и подросткового возрастов [19, 20, 81, 95, 119]. По настоящее время это самая

частая причина обращения к гинекологу для несовершеннолетних [4, 12, 16, 68]. Девочки-подростки с жалобами на выделения из влагалища, зуд, покраснение кожи наружных половых органов могут составлять до 50 % среди всех, кто обращается за гинекологической помощью в детскую поликлинику [9, 16, 71]. Такие пациентки и их родители могут первично обратиться не только к врачу – акушеру-гинекологу, но и к врачам других специальностей (уролог, нефролог, дерматолог, педиатр, аллерголог). Вульвовагинит может стать причиной стресса и депрессивного расстройства у родителей девочки [143].

Вульвовагинит по своей сути, будучи воспалительным процессом вульвы и влагалища, подразумевает под собой нарушение нормального влагалищного микробиоценоза. Происходит либо патологическое размножение УМП, либо колонизация влагалища специфическими микроорганизмами, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и др.

Факторы риска развития вульвовагинита условно можно разделить на эндогенные и экзогенные. К первым относятся, главным образом, общее соматическое состояние девочки-подростка, наличие у неё очагов хронической инфекции. Доказано, что одним из ведущих факторов риска вульвовагинита является ИМВП, которая также может способствовать длительному рецидивирующему его течению [39, 52, 93, 106]. Среди различных заболеваний ЖКТ, мочевыводящих путей, ЛОР-органов, которые могут обуславливать рецидив вульвовагинита у девочек-подростков, цистит занимает второе место, а пиелонефрит – четвёртое [16]. Заболевания мочевыводящих путей часто впервые диагностируются ещё в детском возрасте [22]. Оставаясь недообследованной или не вылеченной до конца, такая девочка в раннем репродуктивном периоде будет входить в группу риска по развитию заболеваний репродуктивной системы. К другим эндогенным факторам также можно отнести: нарушения обмена веществ, ожирение, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания ЖКТ и дисбиотические состояния, вызванные приемом антибактериальных препаратов, хронические заболевания рото- и носоглотки [9, 68]. Заболевания ЖКТ также могут впервые диагностироваться

в периоде детства, а к подростковому возрасту уже перейти в хроническую стадию [6]. Экзогенные факторы обычно приводят к специфическим формам вульвовагинита, связанным с ИППП, либо к неспецифическим – из-за нарушений правил интимной гигиены, соблюдение которых является важным фактором профилактики этого заболевания [14].

Вульвовагинит по стадиям клинического течения может быть острым (длительность течения – менее 1 месяца), подострым (1–3 месяца) и хроническим (более 3 месяцев). Принято также подразделять вульвовагиниты на инфекционные (специфические и неспецифические) и неинфекционные (на фоне глистной инвазии, инородного тела во влагалище, нарушения обмена веществ в организме, травмы наружных половых органов). Неинфекционные вульвовагиниты у девочек-подростков диагностируются реже. К специфическим вульвовагинитам относят собственно вульвовагиниты, вызванные возбудителями ИППП [97]. Длительно текущие хронические рецидивирующие вульвовагиниты могут приводить к дистрофии вульвы, склероатрофическому лихену [40].

С началом пубертатного периода вульвовагинит чаще протекает малосимптомно, процесс приобретает хронический характер. При осмотре отмечается отёчность наружных половых органов, морщинистость кожи больших половых губ, гиперемия застойного цвета (пигментация кожи больших половых губ). Активно жалоб на зуд, дискомфорт, болезненность в области наружных половых органов пациентки, как правило, не предъявляют. Подобное течение вульвовагинита в этом возрасте связано с повышением уровня эстрогенов в организме, включением в работу местных защитных факторов (в частности, появление лобкового оволосения). В этом возрасте у девочки-подростка также происходит критический период формирования иммунитета [16]. Общее состояние у девочек-подростков, как правило, не изменяется. Исключением является вульвовагинит, протекающий на фоне ИМВП или обострения хронического воспалительного процесса в ЖКТ, где на первое место выходят жалобы основного заболевания. Хотя клиническая картина вульвовагинита не представляет сложностей для врача – акушера-гинеколога, возможно

и латентное течение воспалительного процесса, что требует знаний, профессионализма, грамотного сбора анамнеза, в том числе детализации образа жизни девочки-подростка [83, 105].

В пубертатном периоде причиной вульвовагинита, помимо УПМ, могут стать грибы рода *Candida* или *Ureaplasma urealyticum* [109, 142]. Размножение грибов рода *Candida* у девочек-подростков с вульвовагинитом связано с изменениями регуляции менструального цикла: ввиду увеличения концентрации эстрогенов в организме увеличивается и число промежуточных слоёв многослойного плоского неороговевающего эпителия во влагалище, что способствует увеличению концентрации глюкозы и гликогена, которые создают благоприятные условия для размножения не только лактобактерий, но и *Candida albicans* [3].

Причиной неспецифических вульвовагинитов могут являться такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella*, *Moraxella catarrhalis*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* и др. [9, 16, 100, 112, 114]. Некоторые из этих микроорганизмов, например *Escherichia coli*, способны существовать в форме биоплёнок, что значительно усложняет лечение и способствует затяжному течению заболевания [61].

В масштабном исследовании влагалищной микробиоты 6110 девочек, проведённом в 2018 г. в Казахстане, была выявлена связь развития вульвовагинита с выявлением в микробиоте представителей бактерий родов *Gardnerella* и *Eubacterium*, а также с количеством лактобацилл во влагалище и уровнем витамина D в организме девочек-подростков. Снижение количества лактобацилл во влагалище у девочек-подростков было одним из маркеров вульвовагинита [24]. По данным исследования, проведённого в США в 2014 г. и основанного на результатах бактериологического исследования микробиоты влагалища девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом, у таких пациенток во влагалище преобладали бактерии рода *Enterococcus* (79 %) или *Escherichia coli* (79 %) [77].

Качественные и количественные изменения микробиоты влагалища при вульвовагините у девочек-подростков, главным образом, связаны с ростом и превалированием УМП, снижением количества лактобактерий, которые должны быть доминирующими микроорганизмами в этом возрастном периоде. Вульвовагинит, являясь воспалительным процессом и характеризующийся нарушениями нормального микробиоценоза влагалища у девочек-подростков, является актуальной проблемой гинекологии детского и подросткового возрастов. Задачи, стоящие перед врачом – акушером-гинекологом для несовершеннолетних, в первую очередь связаны с его ранней диагностикой, профилактикой и комплексным лечением с учётом всех выявленных факторов риска, включающих в себя, в том числе, профилактику коморбидных заболеваний мочевыводящих путей и ЖКТ.

1.5 Изменения микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и гинекологической патологией

Взаимосвязь микробиоты ЖКТ, в особенности кишечника, и влагалищной микробиоты на сегодняшний день установлена в ряде исследований [51, 108, 117, 118, 126]. Учитывая анатомо-физиологические особенности женских наружных половых органов, влагалища и наружного отверстия уретры (близость его расположения к входу во влагалище, короткая длина), неизбежна и связь микробиоты влагалища и микробиоты уретры и мочеточников [3, 16, 73, 120, 132]. Есть исследования, доказывающие и трёхсторонние взаимосвязи микробиоты влагалища, ЖКТ и мочевыводящих путей одновременно [62, 99, 131]. Воспалительные заболевания мочевыводящих путей, ЖКТ могут влиять на качественный и количественный составы вагинальной микробиоты, приводить к дисбиозу влагалища, вульвовагиниту – таким образом, развивается порочный круг. Такие девочки-подростки часто не могут найти первичную причину дисбиотических нарушений во влагалище, обращаясь к врачу-педиатру, врачу-нефрологу и врачу-гастроэнтерологу несвоевременно либо не обращаясь вовсе.

ИМВП (неспецифический воспалительный процесс, затрагивающий как верхние, так и нижние мочевыводящие пути, в том числе наружное отверстие уретры) считается одной из самых часто выявляемых бактериальных инфекций и поражает около 150 млн человек в мире ежегодно, в том числе детей [131]. Частота ИМВП в 2021 г. в России составила около 18 случаев на 1000 детского населения [22]. ИМВП имеет различную этиологию: это микроорганизмы, которые в норме обитают в дистальном отделе уретры и прилежащих областях, в том числе во влагалище девочки. Ведущее место среди возбудителей ИМВП у детей занимает *Escherichia coli* (75–90 %) [15, 22]. Как подчёркивалось ранее, этот же микроорганизм может быть ассоциирован с неспецифическим вульвовагинитом и дисбиозом влагалища у девочек-подростков [141].

В клинической практике врачи – акушеры-гинекологи и врачи-нефрологи нередко видят проявления порочного круга развития урогенитальных заболеваний: пациентка для лечения ИМВП принимает антибактериальные препараты, иногда даже непрерывно, что приводит к развитию дисбиоза влагалища, вульвовагинального кандидоза, сопровождающихся жалобами на зуд, дискомфорт в области наружных половых органов, патологические выделения из влагалища [23, 52]. Заболеваемость ИМВП у девочек резко возрастает не только в периоде детства, но и в период сексуального дебюта [106, 120]. Микроорганизмы влагалища могут проникать в нижние мочевыводящие пути путём механического переноса, например, во время полового контакта. Посткоитальный цистит, представляющий собой рецидивирующую ИМВП, ассоциированную с сексуальной активностью, является социально значимой проблемой, так как может стать причиной тревожного расстройства, а иногда и отказа от половой жизни у женщины в любом возрасте [52].

Исследование микробиоты влагалища и нижних мочевых путей, проведённое в 2022 г. в Москве, показало, что только в 37,3 % случаев у женщин с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей было отмечено нормальное состояние микробиоты влагалища, в то время как в 62,7 % случаев были выявлены её нарушения. Авторы исследования подчёркивают, что дисбиоз

влагалища способствует увеличению количества рецидивов инфекций нижних мочевых путей, а следовательно, и более тяжёлому течению заболевания [13]. Хотя в данное исследование вошли девушки и женщины старше 19 лет, интерпретация результатов говорит о том, что данная проблема актуальна как для репродуктивного периода, так и для девочек-подростков, которые относятся, согласно шкале старения женщины STRAW-10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) к раннему репродуктивному периоду жизни. Диагностика ИМВП у сексуально активных девочек-подростков осложняется тем, что симптомы со стороны нижних отделов мочевыводящих путей часто пересекаются с таковыми при ИППП, что не исключает наличия как ИМВП, так и вульвовагинита, вызванного ИППП у одной пациентки [16, 46].

Инфекция мочевых путей может развиваться и на фоне имеющихся заболеваний ЖКТ, например, на фоне болезни Крона [74]. Заболевания ЖКТ, в особенности воспалительного генеза, являются не менее важным фактором риска заболеваний репродуктивной системы женщины в любом возрасте [108, 117]. В исследовании состоянии микробиоты кишечника и влагалища у женщин с вторичным бесплодием, проведённом в Перми в 2016 г., было показано, что в 70,6 % случаев у обследованных регистрировались следующие заболевания ЖКТ: хронический гастродуоденит – в 41,7 % случаев, хронический холецистит – в 33,3 %, хронический панкреатит – в 16,7 %, хронический холецистохолангит – в 16,7 %, хронический гастрит – в 8,3 % [11]. По данным некоторых других исследований, у девочек-подростков с диагностированным нарушением менструальной функции по типу олигоменореи, синдромом формирующихся поликистозных яичников также часто диагностируется хронический гастродуоденит [47, 137]. Взаимосвязь синдрома поликистозных яичников и состояния микробиоты кишечника демонстрируется и в ряде различных других работ [57, 117].

Имеются исследования, доказывающие тот факт, что дисбаланс кишечной и влагалищной микробиоты может быть также фактором риска рака шейки матки [121]. Интересные данные получены в исследовании кишечной микробиоты,

проведённом в Германии в 2016 г.: была выявлена взаимосвязь нарушений состава микробиоты кишечника и развития в последующем эндометриоза [108].

Некоторые исследования показывают, что при нарушениях микробиоты кишечника во влагалище возрастает количество микроорганизмов видов *Escherichia*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Veillonella*, а из кишечника, в свою очередь, наоборот, выделяются *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp. и *Gardnerella vaginalis*. У многих женщин, в том числе у девочек-подростков, с бактериальным вагинозом диагностируется дисбаланс микробиоты кишечника [58].

Нарушения менструальной функции (аномальные маточные кровотечения, олигоменорея) у девочек-подростков в настоящее время регистрируются довольно часто (25–30 %) [68, 120]. Нарушения, происходящие в гипоталамо-гипофизарной системе, затрагивают и органы-, и ткани-мишени, в том числе и влагалище: изменяется качественный и количественный состав его микробиоты. Авторы исследования влагалищного микробиоценоза у 82 несовершеннолетних девочек, проведённого в 2018 году в Иркутске, проследили за изменениями представительства микроорганизмов в зависимости от наличия нарушений менструальной функции у девочек-подростков 12–17 лет. Было подтверждено, что главным признаком дисбиотических нарушений у девочек-подростков с нарушениями менструальной функции является снижение количества лактобактерий. УПМ выделялась более чем в 80 % случаев, её содержание не зависело от содержания лактобактерий. Основные представители УПМ: коагулазоотрицательные стафилококки, *Escherichia coli*, непатогенные *Corynebacterium* spp. При дисменорее УПМ обнаруживалась у 83,3 % девочек, при олигоменорее – у 40 %, при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода – у 42 %. Снижение количества лактобацилл обнаруживалось у 66,6 % обследуемых с дисменореей, у 43,3 % девочек с олигоменореей и у 26,6 % пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода. У части пациенток *Lactobacillus* spp. не были обнаружены при использовании только культурального метода исследования. Авторы

подчёркивают необходимость более углублённого обследования девочек с диагностированными дисбиотическими нарушениями влагалищной микробиоты [41].

В настоящее время публикуются данные о наличии связи между нарушениями кишечного микробиома и аномальными маточными кровотечениями в подростковом возрасте [70].

1.6 Заключение и нерешённые вопросы

Таким образом, микробиоценоз влагалища девочек-подростков является динамичной микроэкосистемой, подверженной влиянию множества факторов [134]. Заболевания мочевыводящих путей, ЖКТ и гинекологическая патология могут существенно изменять состав и структуру микробиоты влагалища, что говорит о необходимости комплексного подхода к диагностике и лечению этих состояний. Понимание механизмов взаимодействия между различными патогенами и микробиотой влагалища открывает новые перспективы для разработки эффективных методов профилактики и лечения гинекологических заболеваний у девочек-подростков [107].

В настоящее время в области гинекологии детского и подросткового возрастов не сформировано единое понимание нормального микробиоценоза влагалища и его закономерных изменений, в том числе при экстрагенитальных заболеваниях. Клинические рекомендации и протоколы по ведению несовершеннолетних девочек, предъявляющих жалобы на патологические выделения из половых путей, имеющих проявления вульвовагинита или дисбиоза влагалища, также отсутствуют.

Определение нормального микробиоценоза влагалища и выявление характерных детерминант его нарушений у девочек различных возрастов, включая подростковый период, является ключевым фактором для своевременной качественной диагностики вульвовагинита и дисбиоза. Правильная интерпретация истинной этиологии вульвовагинита и дисбиоза является залогом адекватного, безопасного и эффективного лечения.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что эти вопросы остаются предметом научных исследований и требуют дальнейшего изучения. Несмотря на наличие информации о качественном и количественном составе микробиоценоза влагалища девочек-подростков и его динамике, трудности в своевременной диагностике, лечении и профилактике воспалительных и дисбиотических заболеваний вульвы и влагалища имеются у каждого врача – акушера-гинеколога, оказывающего специализированную медицинскую помощь подросткам.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика и дизайн исследования

Для решения задач и достижения поставленной цели исследования было проведено поперечное (cross-sectional) когортное исследование в параллельных группах девочек-подростков в возрасте 11–17 лет III–V стадии полового развития по Таннеру (Tanner Scale/Stages, 1969), находившихся на стационарном лечении в нефрологическом, гастроэнтерологическом и хирургическом детском отделении № 1 (гинекологический профиль) в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (Иркутск) в период с 2019 по 2022 г. в соответствии с рекомендациями по оформлению дизайна клинического исследования STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE). За указанный период времени всего было госпитализировано и пролечено с заболеваниями мочевыводящих путей 2552 девочки, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 2124, с гинекологической патологией – 1001 девочка от 1 года до 17 лет включительно.

Набор пациенток в группы исследования проводили в осенне-зимний период с исключением периодов подъёма заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями.

Исследование проведено в два этапа (Рисунок 1).

Учитывая возрастные ограничения, технические и методологические причины, наличие тяжёлой сопутствующей патологии, на первом этапе было предложено принять участие в исследовании 300 девочкам-подросткам из всех госпитализированных в профильные отделения, подходившим под критерии включения. Из них добровольно согласилась участвовать в исследовании и оформила письменное согласие (либо их законные представители – в случае возраста младше 15 лет) 151 пациентка.



Рисунок 1 – Схема этапов исследования и исключения пациенток из исследования

На втором этапе исследования исключена 61 пациентка хирургического детского отделения № 1 (гинекологический профиль), которая отказалась от дальнейшего участия в исследовании и, следовательно, которой не было проведено генетическое типирование лактобактерий, выделенных в бактериологическом посеве отделяемого влагалища.

Исключение из исследования 61 пациентки позволило создать таргетную выборку из 90 девочек-подростков, из которых сформированы три параллельные, сопоставимые по возрасту и стадии полового развития группы по 30 пациенток каждая. Равное количество участниц в трёх группах обеспечило приемлемую статистическую мощность для обнаружения средних и крупных эффектов на уровне значимости $p < 0,05$. Эти группы составили единую репрезентативную

госпитальную выборку в количестве 90 девочек-подростков; всем пациенткам выборки было проведено генетическое типирование лактобактерий (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Единая госпитальная выборка:
три параллельные группы исследования

В каждой из трёх групп были выделены подгруппы пациенток с диагнозом «вульвовагинит»: подгруппа 1.1 ($n = 16$), подгруппа 2.1 ($n = 14$) и подгруппа 3.1 ($n = 11$). Диагноз устанавливали на основании клинических симптомов, таких как патологические выделения из половых путей, зуд наружных половых органов, а также данных гинекологического осмотра, включающих гиперемия кожи и слизистой наружных половых органов, гиперемия слизистой влагалища у сексуально активных девочек-подростков. Всем девочкам-подросткам, не живущим половой жизнью, для установления диагноза «вульвовагинит» проводили вагиноскопию.

Критерии включения в исследование: девочки-подростки с III–V стадиями полового развития по Таннеру; наличие заболеваний мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и сочетанных гинекологических заболеваний.

Критерии исключения из исследования: нарушения полового развития; I–II стадия полового развития по Таннеру; сахарный диабет 1-го типа; атопический

дерматит; инфекции, передаваемые половым путём; ожирение и избыточная масса тела; инсулинорезистентность.

В рамках второго этапа исследования участницам ($n = 90$) был проведён комплексный анализ качественного и количественного состава микробиоты влагалища пациенток, включающий микроскопические, бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования. Проведено генетическое типирование лактобактерий, являющихся ключевыми представителями нормального микробиоценоза влагалища. Проанализированы нарушения микробиоценоза влагалища у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и гинекологической патологией.

Информация о научно-клинических базах исследования:

1. ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (ОГАУЗ ГИМДКБ) (Иркутск): детское хирургическое отделение № 1; нефрологическое отделение; гастроэнтерологическое отделение. Лицензия на осуществление медицинской деятельности – № ЛО-38-01-003574 от 25.06.2019.

Главный врач – д.м.н., доцент Новожилов В. А.

Заведующая клинико-диагностической лабораторией – Димова Н. Н.

Заведующая бактериологической лабораторией – врач высшей квалификационной категории Сухорева М. С.

Заведующая нефрологическим отделением – врач высшей квалификационной категории Ахмедова С. В.

Заведующая гастроэнтерологическим отделением – врач второй квалификационной категории Скурская И. К.

Заведующий хирургическим детским отделением № 1 – врач высшей квалификационной категории Петров Е. М.

2. Научно-исследовательский институт биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Директор научно-исследовательского института биомедицинских технологий – к.м.н. Зарва И. Д.

Ректор ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России – д.м.н., профессор Щербатых А. В.

В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, определённые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 21.12.2020).

Диагностические и лечебные мероприятия у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей (первая группа исследования; $n = 30$) и ЖКТ (вторая группа исследования; $n = 30$) проводились согласно утверждённым в РФ клиническим рекомендациям «Инфекция мочевых путей у детей», «Гастрит и дуоденит у детей» и «Язвенный колит у детей». Лечение и обследование пациенток с гинекологическими заболеваниями (третья группа исследования; $n = 30$) проводили согласно утверждённым в РФ клиническим рекомендациям по профилю «Акушерство и гинекология»: «Аномальные маточные кровотечения», «Аменорея и олигоменорея», «Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин».

Девочки-подростки с гинекологической патологией, госпитализированные в хирургическое детское отделение № 1, предъявляли жалобы на боль в животе, кровяные выделения из половых путей, нарушения менструальной функции. Пациентки с заболеваниями мочевыводящих путей на момент госпитализации предъявляли жалобы на повышение температуры тела, дизурические расстройства, боль в поясничной области или в нижних отделах живота. Пациентки с заболеваниями желудочно-кишечного тракта предъявляли жалобы на боль в животе и/или имели нарушения процессов пищеварения. Основной диагноз всех пациенток того или иного отделения полностью соответствовал его профилю.

В рамках комплексного обследования пациенток нефрологического и гастроэнтерологического отделений, а также девочек-подростков с гинекологической патологией было проведено гинекологическое обследование.

Обследование включало установление жалоб, оценку антропометрических данных, таких как рост и масса тела, а также определение стадии полового развития по Таннеру с учётом выраженности развития молочных желез, особенности распределения и интенсивности оволосения, наличия и характера менструаций (Tanner Scale/Stages, 1969).

Стадия развития молочных желез по Таннеру обозначается В (breast), степень развития – от 1 до 5: В1 – железистая ткань достоверно не определяется; В2 – железистая ткань чётко пальпируется под ареолой; В3 – железистая ткань пальпируется за пределами ареолы, ареолы бледные; В4 – железистая ткань пальпируется за пределами ареолы, сосок и ареола приподнимаются над остальной тканью, ареола пигментирована; В5 – выпуклым остаётся только сосок (последняя стадия развития молочной железы). Стадия появления лобковых волос по Таннеру обозначается как Р (pubarhe), степень развития от 1 до 5: Р1 – стержневых волос на наружных половых органах нет; Р2 – стержневые волосы появляются по краям больших половых губ; Р3 – волосы становятся гуще, начинают виться и появляются на лобке; Р4 – рост стержневых волос распространяется по всей поверхности лобка, появляется характерный женский «треугольник»; Р5 – рост стержневых волос переходит на внутреннюю поверхность бёдер. Характер менструального цикла по Таннеру обозначается как Ме (menarche): Ме0 – отсутствие менструаций; Ме1 – менструации в течение года после менархе; Ме2 – менструации через 1–2 года после менархе; Ме3 – менструация через 2 и более лет после менархе.

В ходе гинекологического осмотра были осмотрены молочные железы, наружные половые органы, а у сексуально активных девочек-подростков дополнительно проведён осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах. Для оценки состояния органов малого таза и брюшной полости применяли бимануальные методы (ректо-абдоминальное или влагалищно-абдоминальное исследование)

и ультразвуковую диагностику (органов брюшной полости, малого таза). Гинекологический анамнез включал в себя: возраст менархе; продолжительность менструального цикла; объём кровяных выделений во время менструации; длительность менструации; наличие болевого и предменструального синдромов.

2.2 Микроскопические и бактериологические методы исследования микробиоценоза влагалища

Для микроскопического исследования материал отделяемого влагалища забирали у девочек-подростков урогенитальным мягким зондом через отверстие в девственной плеве. У сексуально активных девочек-подростков материал забирали во время осмотра влагалища и шейки матки в зеркалах (двустворчатое зеркало Куско, размер S). После введения двустворчатого зеркала во влагалище стерильной салфеткой убирали избыток выделений и слизи. Материал собирали из заднего свода влагалища мягким урогенитальным зондом, затем им же наносили мазок в центре предметного стекла, материал распределяли равномерно тонким слоем. Далее предметное стекло с материалом транспортировали в клиническую лабораторию ОГАУЗ ГИМДКБ, где мазок фиксировали и окрашивали по Граму.

Для интерпретации результатов микроскопического анализа применяли шкалу оценки степени тяжести аэробного вагинита, разработанную International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) и адаптированную для российской медицинской практики профессором А. М. Савичевой и её коллегами [53]. Эта шкала, интегрированная в нашу методологию, позволила объективно оценить микробиоценоз влагалища с учётом ряда ключевых параметров.

Первый параметр – лактобациллярная степень – отражает количественное содержание лактобактерий, которые играют центральную роль в поддержании нормального микробиоценоза влагалища. В рамках данной классификации существуют три градации:

- LBG I (нормальная микрофлора) – характеризуется высоким уровнем лактобацилл;

- LBG IIa и IIb (промежуточная микрофлора) – отражает снижение количества лактобацилл при сохранении определённого их присутствия;

- LBG III (патологическая микрофлора) – свидетельствует о значительном дефиците лактобацилл, что указывает на дисбиоз.

Второй параметр – количество лейкоцитов – служит индикатором воспалительного процесса. Критерии оценки включают:

- 0 баллов – отсутствие или минимальное количество лейкоцитов (10 и менее в поле зрения при большом увеличении светового микроскопа);

- 1 балл – умеренное повышение количества лейкоцитов (более 10 в поле зрения) при наличии 10 и менее эпителиальных клеток;

- 2 балла – выраженное увеличение числа лейкоцитов (более 10 в поле зрения) в сочетании с более чем 10 эпителиальными клетками.

Третий параметр – доля лейкоцитов с токсической зернистостью – позволяет оценить степень активации воспалительного ответа:

- 0 баллов – отсутствие или единичные лейкоциты с токсической зернистостью;

- 1 балл – наличие токсической зернистости у 50 % и менее лейкоцитов;

- 2 балла – токсическая зернистость более чем у 50 % лейкоцитов.

Четвёртый параметр – фоновая микробиота – отражает качественный состав сопутствующей микробиоты:

- 0 баллов – не определена или цитолиз;

- 1 балл – мелкие полиморфные бактерии;

- 2 балла – кокки или цепочки кокков.

Пятый параметр – доля парабазальных клеток – служит маркером эстрогенной недостаточности:

- 0 баллов – менее 1 %;

- 1 балл – 1–10 %;

- 2 балла – более 10 %.

При суммировании баллов по каждому из пяти параметров формируется итоговая оценка, которая позволяет классифицировать состояние микробиоценоза влагалища:

- менее 3 баллов – отсутствие вульвовагинита или вагинита;
- 3–4 балла – вульвовагинит или вагинит лёгкой степени;
- 5–6 баллов – вульвовагинит или вагинит среднетяжёлой степени;
- более 6 баллов – тяжёлый или атрофический вульвовагинит.

Данная методология, основанная на принципах доказательной медицины и адаптированная к российским условиям, обеспечивает высокую точность и воспроизводимость результатов микроскопического исследования, что является ключевым аспектом в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.

Для бактериологического исследования материал забирали у пациенток также урогенитальным зондом с ватным тампоном: у сексуально не активных девочек-подростков – через отверстие в девственной плеве, у сексуально активных – тем же зондом, но после обнажения шейки матки двустворчатым гинекологическим зеркалом (размер S). Зонд после забора материала помещали в пробирку с герметичной транспортной средой. Пробирки в течение 6 часов транспортировали в бактериологическую лабораторию ОГАУЗ ГИМДКБ. Далее пробирки с питательной средой помещали на сутки в термостат при температуре 37 °С с последующим проведением посевов на среду Сабуро (агар Сабуро, SDA) и 5%-й кровяной агар. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение двух суток. Идентификация культур микроорганизмов проводилась в бактериологической лаборатории по морфологическим и культуральным свойствам под руководством заведующей лабораторией Сухоревой М. С. После инкубации в течение 5 суток в анаэроостате проводили идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность и резистентность их к антибактериальным препаратам. В случае выделения культуры лактобактерий их чистая культура с помощью бактериальной петли переносилась в специальную транспортную среду для дальнейшей транспортировки в специальном контейнере

с хладэлементами в лабораторию Научно-исследовательского института Биомедицинских технологий ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России для определения ДНК конкретного вида лактобактерий.

Забор материала у пациенток с аномальным маточным кровотечением пубертатного периода (АМК ПП) проводили после остановки кровотечения. Пациенткам с нефрологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями в случае назначения им антибактериальной терапии забор материала проводили до её начала.

2.3 Молекулярно-генетические методы исследования микробиоценоза влагалища

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе Научно-исследовательского института биомедицинских технологий ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Материалом для исследования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) послужила чистая культура лактобактерий влагалища, выделенная и идентифицированная с использованием бактериологических методов исследования.

1-й этап: видовое типирование лактобактерий осуществляли с помощью мультиплексной тест-системы «Лактоспектр_gpIК» (ООО «Нанодиагностика», Москва), в биологическом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. В одной реакции проводилась идентификация видов *L. iners*, *L. jensenii*, комплекс (*L. gasseri* + *L. johnsonii*), в другой – *L. acidophilus*, *L. crispatus*, комплекс (*L. helveticus*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum*, *L. acetotolerans* и *L. kefiranofaciens*).

ПЦР-исследование включало следующие этапы:

- а) экстракция ДНК из исследуемых образцов;
- б) амплификация с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»;
- в) анализ и интерпретация результатов.

Для экстракции ДНК использовали комплект реагентов «Рибо-преп» («АмплиСенс», Москва), рекомендованный ФБУН центральным научно-исследовательским институтом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Все этапы ПЦР-исследования выполнены согласно инструкции производителя тест-системы.

Пробирки со штаммами в транспортной среде тщательно перемешивали, а затем коротко осаждали на вортексе (FVL-2400N «BioSan», Латвия). В пробирки объёмом 1,5 мл вносили по 100 мкл исследуемых образцов в соответствии с маркировкой. К исследуемым пробам добавляли 300 мкл раствора для лизиса, тщательно перемешивали и прогревали в термостате (ТЕРМО-48, Россия) в течение 5 мин при 65 °С. К смеси добавляли по 400 мкл раствора для преципитации, перемешивали и центрифугировали на микроцентрифуге (MINISPIN, Германия) в течение 5 мин при 12 тыс. об/мин. Аккуратно отбирали надосадочную жидкость, не задевая осадок, используя вакуумный отсасыватель (ОМ-01, Россия) и отдельные наконечники для каждой пробы. Промывали осадок трижды отмывочными растворами. Затем отбирали надосадочную жидкость и полученный осадок подсушивали при 65 °С в течение 5 минут. К высушенному осадку добавляли по 50 мкл РНК-буфера, прогревали при температуре 65 °С в течение 5 минут, интенсивно перемешивая. Затем центрифугировали пробирки при 12 тыс об/мин в течение 1 минуты на микроцентрифуге. Надосадочная жидкость содержит очищенные ДНК. Выделенную ДНК хранили при -70 °С до использования.

Выделенную ДНК непосредственно использовали для постановки ПЦР с детекцией в реальном времени на амплификаторах Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия). Выявление ДНК основано на амплификации участка ДНК микроорганизма при помощи смеси олигонуклеотидных зондов, каждый из которых несёт флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции, и специфичных к данному участку ДНК праймеров. Уровень флуоресценции увеличивается пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измеряется на каждом цикле амплификации. Использование

нескольких флуоресцентных красителей позволяет одновременно регистрировать результаты разных реакций амплификации, проходящих в одной пробирке. В состав ДНК-зондов, использующихся для детекции продуктов амплификации фрагментов геномов определяемых микроорганизмов, в зависимости от количества каналов детекции, были включены флуоресцентные метки Fam, Rox, Hex, и Cy5. Приготовление реакционной смеси проводили согласно инструкции к набору реагентов. Реакция ПЦР-РВ проводилась в объёме 30 мкл. В каждую пробирку вносили по 25 мкл подготовленной реакционной смеси и добавляли по 5 мкл проб ДНК.

Программа амплификации включала этапы: удерживание температуры 95 °С – 3 минуты; циклирование – 95 °С 10 с; 60 °С 20 с, 70 °С 10 с. Число циклов – 40.

Учёт и интерпретацию результатов реакции осуществляли автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующего амплификатора.

Амплификацию осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналам HEX, ROX, FAM и Cy5. Регистрацию и учёт результатов ПЦР проводили с помощью программного обеспечения. Результаты интерпретировали на основании наличия или отсутствия пересечения кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяло наличие или отсутствие для данной пробы ДНК. Анализировали кривые накопления флуоресцентного сигнала по четырём каналам:

- по каналу для FAM регистрировался сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК *L. iners*;
- по каналу для HEX регистрировался сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации фрагмента ДНК *L. crispatus*;
- по каналу для ROX регистрировался сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации ДНК *L. jensenii*;
- по каналу для Cy5 регистрировался сигнал, свидетельствующий о накоплении продукта амплификации ДНК *L. gasseri* + *L. johnsonii*

Таким образом, ДНК *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. johnsonii* считалась обнаруженной, если для пробы по соответствующим каналам было определено значение порогового цикла $C_t < 35$ (Рисунки 3, 4, 5, 6).

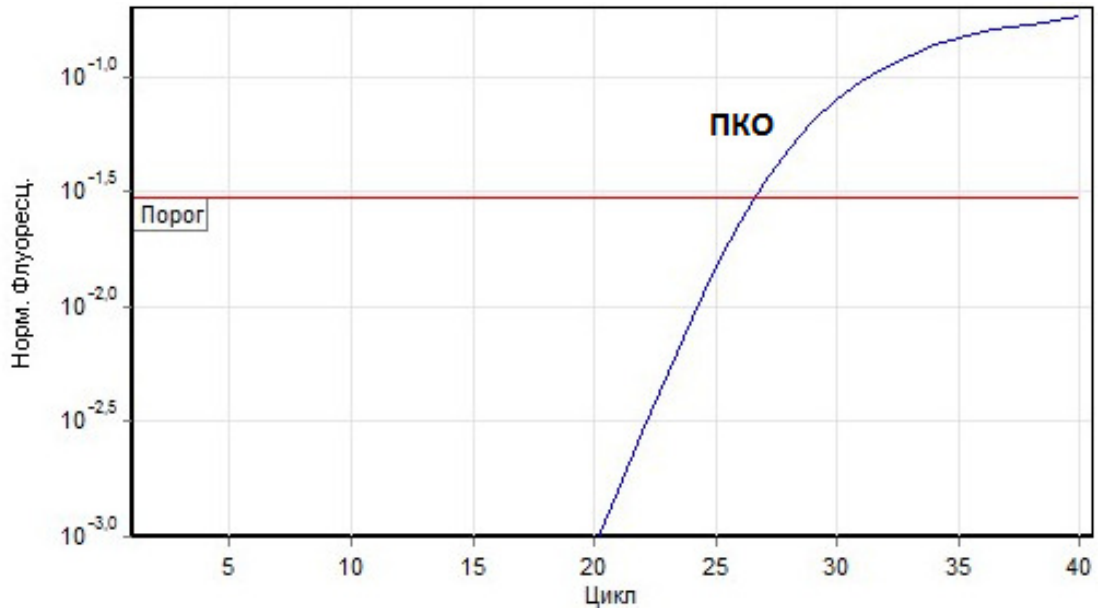


Рисунок – 3 – Анализ образцов на определение ДНК *L. iners* по каналу Green (FAM) (амплификатор Rotor-Gene Q) (ПКО)

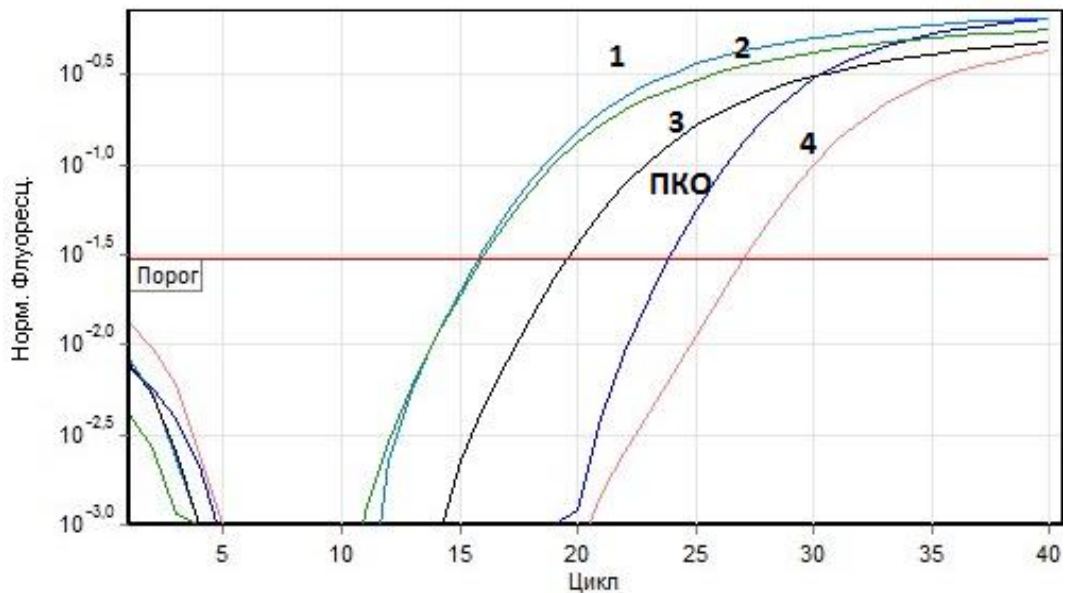


Рисунок 4 – Анализ образцов на определение ДНК *L. jensenii* по каналу Orange (ROX) (амплификатор Rotor-Gene Q), ПКО: 1, 2, 3, 4 – образцы ДНК *L. jensenii*

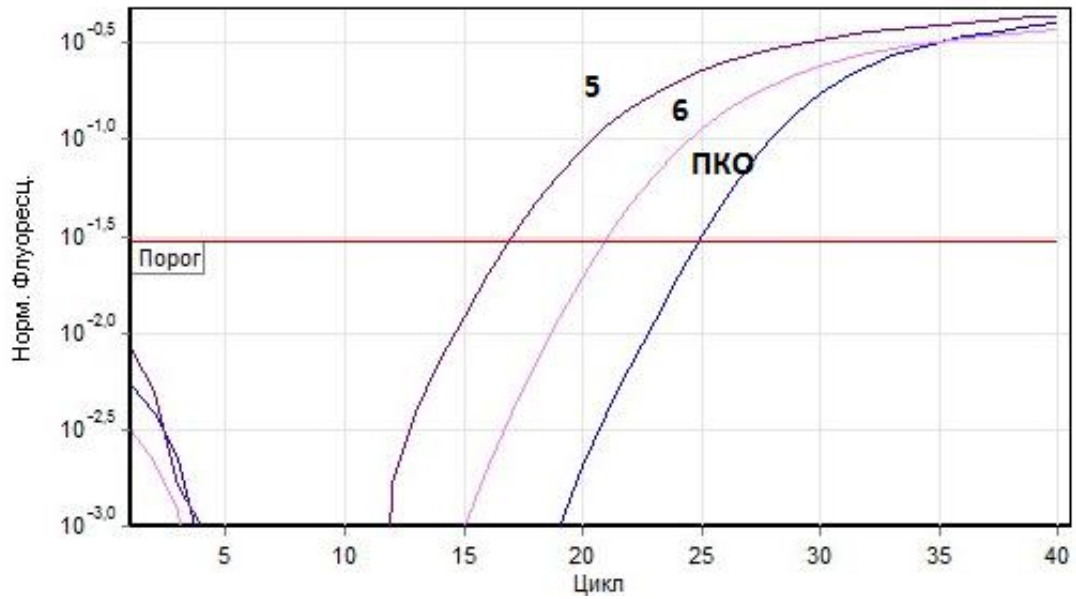


Рисунок 5 – Анализ образцов на определение ДНК *L. gasseri* + *L. johnsonii* по каналу Red (Cy5) (амплификатор Rotor-Gene Q): 5, 6 – образцы ДНК *L. gasseri* + *L. johnsonii*

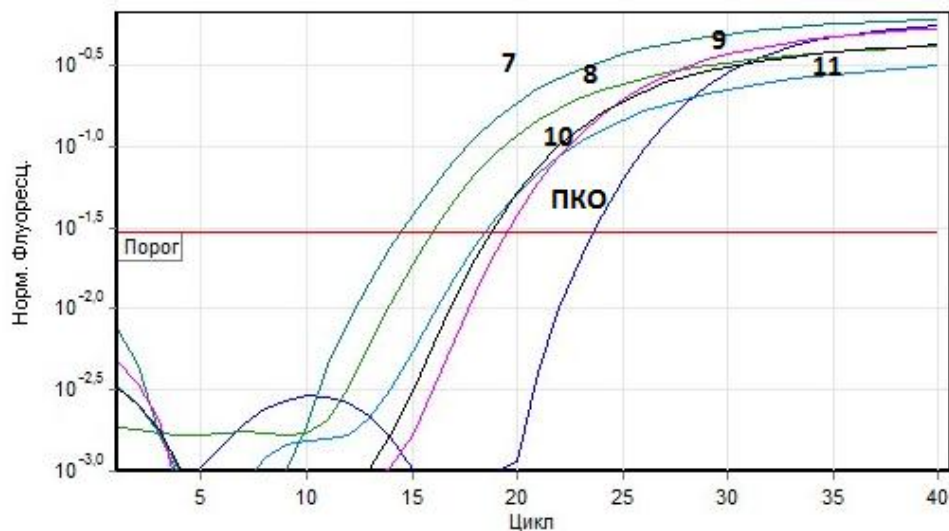


Рисунок 6 – Анализ образцов на определение ДНК *L. crispatus* по каналу Yellow (HEX) (амплификатор Rotor-Gene Q), ПКО: 7, 8, 9, 10, 11 – образцы ДНК *L. crispatus*

Результат считался статистически значимым, если были определены значения порогового цикла C_t , равные < 35 , для положительного контрольного

образца по всем каналам, а также отсутствие сигналов по всем каналам для отрицательного контрольного образца.

2-й этап: для видового типирования *L. gasseri* и *L. johnsonii* использовали метод ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Синтез олигонуклеотидных специфичных праймеров проведён ООО «НПФ Синтол» (Москва, Россия) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160897/>) (Таблица1).

Таблица 1 – Структура и характеристики праймеров

	Название	Праймер	Sequence (5'–3')	Кол-во букв	Масса продукта
1	<i>L. gasseri</i>	F	TCA AGA GCT GTT AAG GCT GT	20	175
		R	CTA TCG CTT CAA GTG CTT TC	20	
2	<i>L. johnsonii</i>	F	AGA GAG AAA CTC AAC TTG AAA TA	23	195
		R	CCT TCA TTA ACC TTA ACA GTT AA	23	

В качестве матрицы использовали выделенную ДНК исследуемых микроорганизмов.

Амплификацию фрагментов генома проводили в реакционной смеси в объёме 12,5 мкл, содержащей готовую смесь для амплификации 5*ScreenMix-NS («Евроген», Россия), по 0,5 мкМ каждого праймера, и по 5 мкл проб ДНК. Реакцию проводили в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) по универсальному профилю амплификации, адаптированному для максимального выхода ПЦР – продукта всех исследуемых локусов генома: 95°C – 5 минут; 35 циклов: 95 °C – 15 секунд, 60 °C – 20 секунд, 72 °C – 15 секунд; 72°C – 10 минут. Число циклов – 45. Идентификацию продуктов ПЦР проводили в 1,5%-м агарозном геле с добавлением бромистого этидия. В качестве пробы для отрицательного контроля амплификации использовали буферный раствор.

Анализ электрофореграмм проводили с помощью фотосистемы. Появление в исследуемом образце чётких светящихся полос свидетельствовало о содержании нужной копии ДНК в геноме лактобактерий (Рисунок 7).

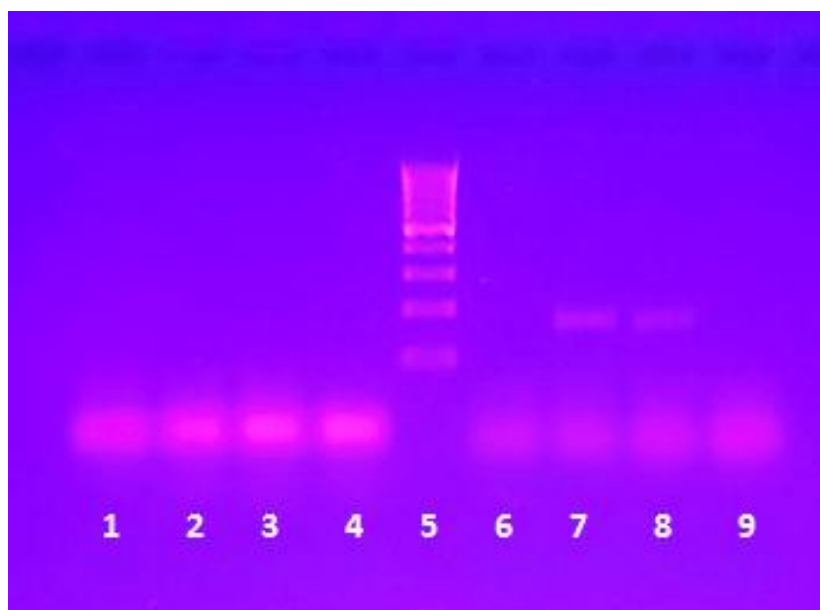


Рисунок 7 – Амплифицированные участки ДНК лактобацилл в агарозном геле: 1, 6 – ОКО; 5 – ДНК-маркер; 2, 3, 4 – отрицательные пробы на *L. johnsonii*; 7, 8 – положительные пробы на *L. gasseri*; 9 – отрицательная проба на *L. gasseri*

2.4 Методы статистического анализа

Для статистического анализа данных исследования применяли пакеты прикладных программ Statistica 10 for Windows RU (StatSoft Inc., США, серийный номер AXXR010E749701FA) и MedCalc.

Статистический анализ включал в себя: описательную и сравнительную (непараметрический критерий Манна-Уитни, χ^2) статистики. Использовали ROC-анализ, логистическую регрессию, многофакторный дискриминантный анализ.

Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. Различия качественных показателей между изучаемыми группами оценивались методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проведён с помощью критерия χ^2 . Для сравнения качественных признаков применяли метод отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

Исследование связи между качественными признаками осуществлено при помощи парного коэффициента корреляции Спирмена®, где $r = 0,7-1$ – сильная зависимость; $r = 0,69-0,3$ – умеренная зависимость; $r > 0,29$ – слабая зависимость. Для определения вклада изучаемых характеристик применяли многофакторный дискриминантный анализ и метод логистической регрессии с последующим построением математических моделей. Дискриминантный анализ обеспечил отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ). Качество выработанных правил оценивали сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице. Дискриминантному анализу была подвергнута вся госпитальная выборка ($n = 90$). С помощью дискриминантного анализа определялись: информативность признаков, включённых в линейные дискриминантные функции (ЛДФ); коэффициенты ЛКФ и классификационную матрицу с оценками чувствительности диагностики групп обучающей информации по ЛКФ; коэффициенты канонических ЛДФ были использованы при построении графика по каноническим переменным 1 и 2 для анализируемых групп. Этот метод позволил определить решающие правила в виде ЛКФ, что способствовало созданию прогностической модели развития вульвовагинита у пациенток с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией, а также модели диагностики вульвовагинита. Логистическая регрессия позволила создать математическую модель диагностики вульвовагинита в виде уравнения.

Для оптимизации прогностической модели и определения оптимального порога отсечения, а также для анализа чувствительности и специфичности использовали методику ROC-анализа. Были построены серии ROC-кривых, вычислены 95%-е ДИ для точки отсечения и площадь под кривой (AUC). Значение AUC оценивалось в соответствии с общепринятыми критериями: AUC = 0,9–1,0 указывает на отличное качество классификатора; AUC = 0,8–0,9 – на очень хорошее; AUC = 0,7–0,8 – на хорошее; AUC = 0,6–0,7 – на среднее; AUC = 0,5–0,6 – на неудовлетворительное.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика изучаемой выборки

В рамках исследования были учтены некоторые демографические характеристики пациенток (возраст, индекс массы тела (ИМТ), социальный статус), этиология и патогенез соматических и гинекологических патологий, а также проведён анализ частоты и структуры госпитализаций в зависимости от степени тяжести и характера основных заболеваний, соответствующих профилю отделений.

Средняя продолжительность госпитализации девочек-подростков в хирургическом детском № 1 (гинекологический профиль) составила 4,8 дня, в нефрологическом – 7,8 дня, в гастроэнтерологическом – 9,8 дня.

Все девочки-подростки изучаемой госпитальной выборки ($n = 90$) были сопоставимы по ИМТ: средняя масса тела составила $55,1 \pm 16,5$, $54,6 \pm 15,7$ и $53,5 \pm 10,7$ кг соответственно в каждой группе. В нашей госпитальной выборке не было пациенток с дефицитом массы тела либо с избыточной массой тела/ожирением. Средний возраст пациенток единой госпитальной выборки ($n = 90$), распределённых по трём группам, соответствующих отделениям госпитализации, также не имел статистически значимых отличий: $15,3 \pm 2,3$ года в первой группе, $14,5 \pm 1,76$ года во второй группе и $14,2 \pm 1,15$ года в третьей группе. Зарегистрирована 21 сексуально активная девочка-подросток из госпитальной выборки.

Девочки-подростки госпитальной выборки не имели различий по жилищно-бытовым условиям: все проживали в городских условиях, в квартирах с централизованным водоснабжением и стандартными коммунальными условиями и имели идентичные условия для соблюдения личной, в том числе интимной, гигиены. Все пациентки на момент проведения исследования являлись

школьницами средних и старших классов средне-общеобразовательных учреждений г. Иркутска.

В первой группе исследования ($n = 30$, нефрологический профиль) основными поводами для госпитализации пациенток стали: хронический вторичный пиелонефрит (40 %); острый пиелонефрит (26,6 %); острый катаральный цистит (16,6 %); хронический катаральный цистит (13,3 %); солитарная киста левой почки (3,3 %) (Таблица 2). Основными причинами экстренной госпитализации были острый пиелонефрит (26,6%) и цистит (29,9%). ИМВП по данным ОАМ (повышение лейкоцитов в поле зрения, появление бактерий, увеличение количества эпителиоцитов в поле зрения) выявлена у 24 девочек-подростков.

Таблица 2 – Структура заболеваний мочевыводящих путей и характер госпитализаций в нефрологическое отделение (первая группа исследования)

Структура заболеваний мочевыводящих путей	Характер госпитализации		Общее количество пациенток ($n = 30$)	
	экстренная	плановая	абс.	%
Острый пиелонефрит, обменный (N10 по МКБ-10)	8	0	8	26,6
Хронический вторичный пиелонефрит, обструктивный, рецидивирующее течение, период неполной ремиссии (N11 по МКБ-10)	0	12	12	40
Солитарная киста левой почки (N28.1 по МКБ-10)	1	0	1	3,3
Хронический катаральный цистит, период обострения (N30.1 по МКБ-10)	4	0	4	13,3
Острый катаральный цистит (N30.0 по МКБ-10)	5	0	5	16,6

У 76,6 % пациенток первой группы была диагностирована различная гинекологическая патология, в том числе нарушения менструальной функции: дисменорея неуточненная – 50 %; ретенционные образования яичников – 16,6 %; обильные менструации в пубертатном периоде – 13,3 %. Неспецифический

вульвовагинит диагностировали в 53,3 % случаев у девочек-подростков – в подгруппе 1.1 (Рисунок 8). При этом 11 из 16 девочек-подростков с вульвовагинитом имели острое заболевание мочевыводящих путей (отношение шансов (ОШ) – 3,23; 95% ДИ: 1,02–10,24). Пациентки с патологическими изменениями в общем анализе мочи также имели высокий риск развития вульвовагинита в данной группе исследования (ОШ = 4,25; 95% ДИ: 1,54–11,70).

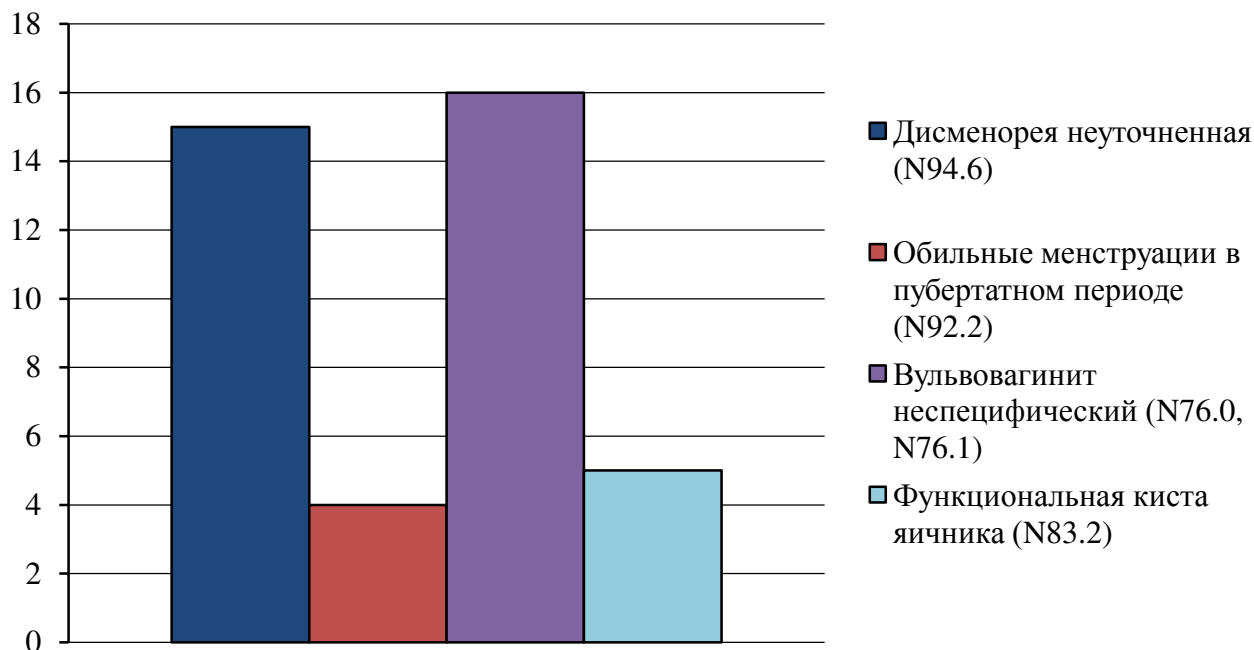


Рисунок 8 – Структура гинекологических заболеваний у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей (первая группа исследования)

Во второй группе исследования ($n=30$, гастроэнтерологический профиль) основными причинами госпитализации пациенток стали: хронический поверхностный гастрит (40 %), хронический пангастрит (33,4 %), язвенный колит (10 %), хронический неатрофический гастродуоденит (6,7 %), хронический колит (3,3 %), острый холецистит (3,3 %) и хронический илеит (3,3 %) (Таблица 3). У большинства (80 %) пациенток диагностировали воспалительные заболевания верхнего отдела ЖКТ, у 20 % пациенток – воспалительные заболевания тонкого и толстого отделов кишечника. В 50 % случаев у пациенток была выявлена сочетанная патология верхних и нижних отделов ЖКТ.

Таблица 3 – Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта и характер госпитализаций в гастроэнтерологическое отделение (вторая группа исследования).

Структура заболеваний ЖКТ у пациенток	Характер госпитализации		Общее количество пациенток (n = 30)	
	экстренная	плановая	абс.	%
Хронический пангастрит (эритематозный), период обострения или неполной ремиссии (K29.6 по МКБ-10)	2	8	10	33,4
Хронический поверхностный гастрит, период обострения или неполной ремиссии (K29.3 по МКБ-10)	4	8	12	40
Хронический неатрофический гастродуоденит, период неполной ремиссии (K29.9 по МКБ-10)	0	2	2	6,7
Хронический колит, период обострения (K52.8 по МКБ-10)	1	0	1	3,3
Язвенный колит, период обострения (K51.0 по МКБ-10)	2	1	3	10
Острый холецистит (K81.0 по МКБ-10)	0	1	1	3,3
Хронический илеит, период неполной ремиссии (K51.1 по МКБ-10)	0	1	1	3,3

В 63,3 % случаев у пациенток второй группы исследования была диагностирована гинекологическая патология, в том числе нарушения менструальной функции: дисменорея неуточнённая – 46,4 %, ретенционные образования яичников – 6,6 %, олигоменорея – 13,3 %, обильные менструации в пубертатном периоде – 10 % (Рисунок 9). Неспецифический вульвовагинит был диагностирован в 46,6 % случаев – подгруппа 2.1.

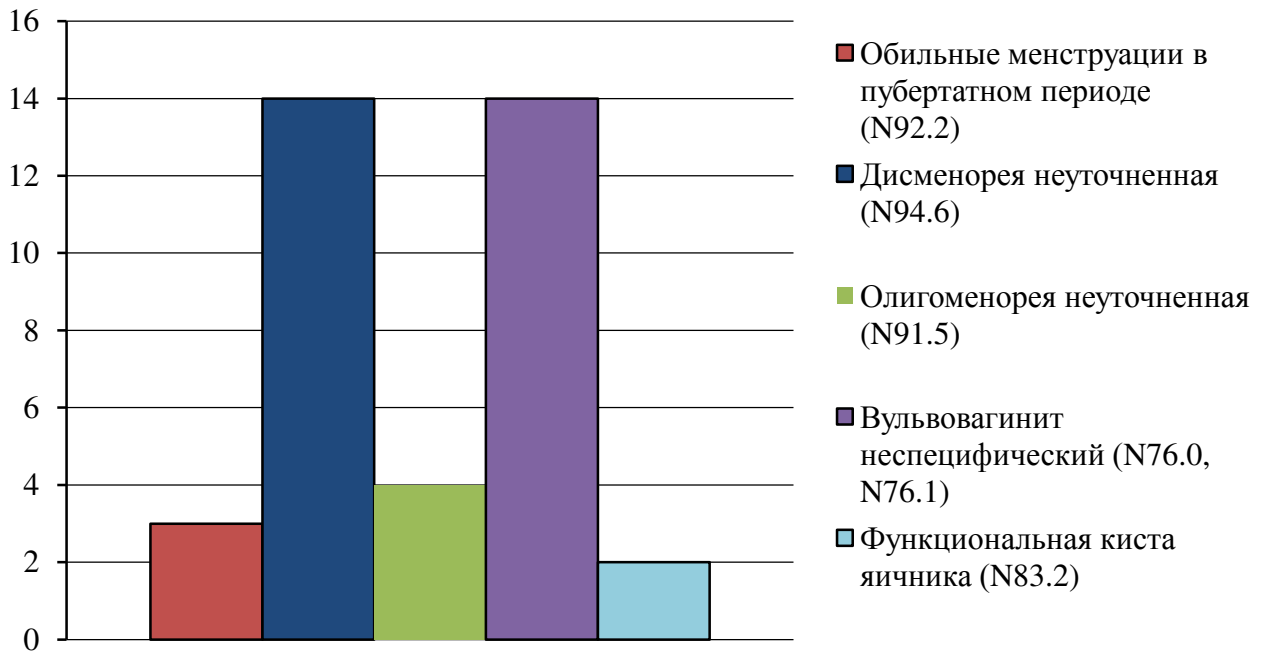


Рисунок 9 – Структура гинекологических заболеваний девочек-подростков с заболеваниями ЖКТ (вторая группа исследования)

В третьей группе исследования ($n = 30$, гинекологический профиль) диагностировали следующую гинекологическую патологию: апоплексия яичника, смешанная форма (40 %), обильные менструации в пубертатном периоде, в том числе аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (26,6 %), доброкачественное новообразование яичника (16,6 %), овуляторный синдром (13,3 %), дисменорея неуточнённая (3,3 %), олигоменорея неуточнённая (20 %), неспецифический вульвовагинит (36,6 %) – подгруппа 3.1. В данной группе исследования пациентки имели как основной диагноз заболевания, ставший причиной госпитализации, так и сопутствующие гинекологические заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура гинекологической патологии и характер госпитализаций в хирургическое отделение (гинекологический профиль)

Структура гинекологической патологии у пациенток госпитальной выборки	Характер госпитализации		Общее количество пациенток ($n = 30$)	
	экстренная	плановая	абс.	%
Апоплексия яичника, смешанная форма (N83.8 по МКБ-10)	12	0	12	40
Обильные менструации в пубертатном периоде (АМК ПП) (N92.2 по МКБ-10)	8	0	8	26,6
Доброкачественное новообразование яичника (D27 по МКБ-10)	5	0	5	16,6
Дисменорея вторичная (N94.5 по МКБ-10)	1	0	1	3,3
Овуляторный синдром (N94.0 по МКБ-10)	4	0	4	13,3
Олигоменорея неуточнённая (N91.5 по МКБ-10)	0	6	6	20
Вульвовагинит неспецифический (N76.0, N76.1 по МКБ-10)*	8	3	11	36,6

Примечание: * – вульвовагинит не являлся поводом для госпитализации в стационар, а был сопутствующей основному диагнозу патологией

Пациентки третьей группы исследования не имели сопутствующих заболеваний мочевыводящих путей и ЖКТ.

3.2 Исследование микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)

В рамках исследования был проведён всесторонний анализ микробиоценоза влагалища у девочек-подростков госпитальной выборки ($n = 90$) с использованием шкалы оценки тяжести вульвовагинита ISSVD и оценки результатов бактериологического посева, направленного на идентификацию УПМ. После определения подгрупп пациенток с вульвовагинитом ($n = 41$; подгруппы 1.1, 2.1, 3.1) мы прицельно исследовали микробиоценоз влагалища

каждой из этих пациенток. Отмечено, что 18 из 21 сексуально активных пациенток в общей госпитальной выборке имели вульвовагинит (ОШ = 12,0; 95% ДИ: 3,19–45,15).

1. Неспецифический вульвовагинит диагностировали у 16 девочек-подростков первой группы исследования (53,3 %) – подгруппа 1.1. Бактериологический посев отделяемого влагалища показал, что у 60% девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей отсутствовали лактобактерии: это указывает на наличие дисбиотических нарушений влагалищного микробиоценоза.

Далее мы соотнесли результаты микроскопии (ISSVD) с результатами бактериологического исследования (Таблица 5).

Высокие баллы шкалы оценки тяжести вульвовагинита (5–6 баллов), соответствующие среднетяжелому вульвовагиниту, достигались в подгруппе 1.1 преимущественно за счёт высокой токсической зернистости лейкоцитов и лактобациллярной степени (LBG II–III) и, в свою очередь, коррелировали с высокими титрами роста *Escherichia coli* ($n = 4$; 44,4 %), *Enterococcus faecalis* ($n = 1$). Наличие патогенного микроорганизма *Escherichia coli* и отсутствие *Lactobacillus* spp. в бактериологическом посеве значительно повышает риск развития вульвовагинита у девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей (ОШ = 10,4; 95% ДИ: 0,90–120,2; $p = 0,03$). *Lactobacillus* spp. были обнаружены только в 18,7 % случаев у пациенток первой подгруппы, при этом в двух случаях их количество оказалось очень низким и составило 10^3 КОЕ/мл ($p = 0,07$). В 6,2 % случаев, несмотря на относительно высокий титр *Lactobacillus* spp. (10^6 КОЕ/мл), в мазке также был выявлен *Enterococcus faecalis*, что свидетельствует о дисбалансе микробиоценоза влагалища у этих пациенток.

Таблица 5 – Оценка микробиоценоза влагалища девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и вульвовагинитом двумя способами диагностики (подгруппа 1.1)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
1	Пв (1 балл)	0–1 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	3 % (1 балл)	3	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁶ КОЕ/мл
2	I (0 баллов)	20–30 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	0 (0 баллов)	3 % (1 балл)	3	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл
3	III (2 балла)	10–15 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	4 % (1 балл)	5	<i>Escherichia coli</i> 10 ³ КОЕ/мл
4	Пв (1 балл)	2–4 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл, <i>Candida</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл
5	III (2 балла)	40–50 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	5	<i>Escherichia coli</i> 10 ³ КОЕ/мл
6	III (2 балла)	6–8 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	3	<i>Escherichia coli</i> 10 ³ КОЕ/мл
7	III (2 балла)	50–60 (2 балла)	50 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
8	Пв (1 балл)	45–50 (2 балла)	48 % (1 балл)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Enterococcus faecalis</i> 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл

Таблица 5 (продолжение)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
9	III (2 балла)	80–100 (2 балла)	50 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Candida albicans</i> 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл
10	III (2 балла)	10–15–18 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	3 % (1 балл)	5	<i>Corynebacterium</i> spp. 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл
11	III (2 балла)	10–12 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Candida albicans</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
12	III (2 балла)	20–25 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Corynebacterium</i> spp. 10 ⁶ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus haemolyticus</i> 10 ³ КОЕ/мл
13	III (2 балла)	8–10–12 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁵ КОЕ/мл

Таблица 5 (продолжение)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
14	Пв (1 балл)	80–100 (2 балла)	50 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	5	<i>Candida krusei</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл
15	III (2 балла)	10–15 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
16	III (2 балла)	15–20 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	4 % (1 балл)	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл, <i>Corynebacterium</i> 10 ⁶ КОЕ/мл

2. Неспецифический вульвовагинит был диагностирован у 14 девочек-подростков второй группы исследования (46,6 %) – подгруппа 2.1. Результаты бактериологического посева показали, что у 16 девочек-подростков второй группы исследования (53,4 %) лактобактерии в микробиоценозе влагалища не были обнаружены, что может указывать на дисбиоз и возможное снижение местного иммунитета.

Далее мы соотнесли результаты микроскопии (ISSVD) с результатами бактериологического исследования у девочек-подростков подгруппы 2.1 (Таблица 6).

Высокие баллы шкалы оценки тяжести вульвовагинита (5–6 баллов), соответствующие среднетяжелому вульвовагиниту, у девочек-подростков подгруппы 2.1 достигались в основном за счёт лактобациллярной степени (LBG II–III) и, в свою очередь, коррелировали с высокими титрами *Staphylococcus aureus* ($n = 2$; 33,3 %). Наличие патогенного микроорганизма *Staphylococcus aureus* и отсутствие *Lactobacillus* spp. в бактериологическом посеве повышает риск развития вульвовагинита у девочек-подростков с заболеваниями ЖКТ в 7 раз (ОШ = 7,5; 95% ДИ: 0,61–91,8; $p = 0,18$). *Lactobacillus* spp. были обнаружены в 21,4 % случаев во второй подгруппе, при этом во всех случаях их количество было ниже критического уровня – менее 10^4 КОЕ/мл ($p = 0,003$), что указывает на значительное снижение колонизационной резистентности влагалища.

Частота возникновения вульвовагинита при заболеваниях мочевыводящих путей (у пациенток первой группы исследования) составила 53,4 %, при заболеваниях ЖКТ (у пациенток второй группы исследования) – 46,6 % и не имела статистически значимых различий (ОШ = 1,31; 95% ДИ: 0,62–2,77; $p = 0,82$).

Таблица 6 – Оценка микробиоценоза влагалища пациенток с заболеваниями ЖКТ и вульвовагинитом двумя способами диагностики (подгруппа 2.1)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
1	III (2 балла)	50–60 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ² КОЕ/мл
2	I (0 баллов)	80–100 (2 балла)	50 % (1 балл)	0 (0 баллов)	7 % (1 балл)	4	<i>Lactobacillus spp</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
3	IIb (1 балл)	2–3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	5 % (1 балл)	3	<i>Candida albicans</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл
4	III (2 балла)	2–3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Lactobacillus spp.</i> 10 ³ КОЕ/мл
5	III (2 балла)	2–3 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	7 % (1 балл)	4	<i>Candida krusei</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ² КОЕ/мл
6	III (2 балла)	6–10 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> < 10 ³ КОЕ/мл
7	IIb (1 балл)	0–1–2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	6 % (1 балл)	3	<i>Candida glabrata</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Corynebacterium spp.</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
8	III (2 балла)	70–80 (2 балла)	25 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл

Таблица 6 (продолжение)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микрофлора	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
9	III (2 балла)	50 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
10	III (2 балла)	1–2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	3	<i>Escherichia coli</i> < 10 ³ КОЕ/мл
11	IIb (1 балл)	1–2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	5 % (1 балл)	3	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл
12	IIb (1 балл)	60–90 (2 балла)	50 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	3 % (1 балл)	6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
13	III (2 балла)	0–1–2 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Corynebacterium</i> spp. 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus haemolyticus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
14	III (2 балла)	60–70 (2 балла)	43 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus aureus</i> < 10 ³ КОЕ/мл, <i>Corynebacterium</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл

У пациенток с заболеваниями ЖКТ без вульвовагинита лактобактерии определялись значимо чаще – в 68,8 % случаев ($p = 0,007$), и их количество составляло более 10^5 КОЕ/мл. Количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижало риск развития вульвовагинита в 8,3 раза у пациенток с заболеваниями ЖКТ (ОШ = 0,21; 95% ДИ: 0,02–0,63). У пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей без вульвовагинита лактобактерии определялись также статистически значимо чаще – в 64,3 % случаев ($p = 0,008$), их количество составляло в среднем 10^4 – 10^5 КОЕ/мл. Количество лактобактерий более 10^5 КОЕ/мл снижало риск развития вульвовагинита в 7,7 раза у пациенток с заболеваниями мочевыводящих путей (ОШ = 0,13; 95% ДИ: 0,03–0,65).

3. Неспецифический вульвовагинит диагностировали у 11 пациенток третьей группы исследования (36,6 %) – подгруппа 3.1.

Далее мы соотнесли результаты микроскопии (ISSVD) с результатами бактериологического исследования пациенток подгруппы 3.1 (Таблица 7).

Подгруппа 3.1 характеризовалась высокой степенью тяжести вульвовагинита (5–6 баллов) за счёт повышенного количества лейкоцитов и сниженной лактобациллярной степени (LBG II–III). Особое внимание заслуживает параметр «фоновая микробиота», средний балл которого составил 1,46. В мазках пациенток группы 3.1 выявлялись различные представители УПМ, такие как *Staphylococcus epidermidis* (36,3 %), грибы рода *Candida* (27,2 %), *Staphylococcus aureus* (18,2 %), *Enterococcus faecalis* (9 %) и *Escherichia coli* (9 %). *St. aureus* в сочетании с отсутствием *Lactobacillus* spp. – значимый маркер вульвовагинита у пациенток третьей подгруппы ($p = 0,04$). *Lactobacillus* spp. обнаружили у 6 (54,5 %) пациенток, но при этом в 66,7 % случаев их количество было ниже 10^5 КОЕ/мл, что свидетельствует о выраженном дисбиозе ($p = 0,03$). В то же время у 17 (89,5 %) пациенток без вульвовагинита титр *Lactobacillus* spp. превышал 10^5 КОЕ/мл, что подтверждает их ключевую роль в поддержании нормального микробиоценоза влагалища (ОШ = 7,08; 95% ДИ: 0,96–52,3; $p = 0,039$). Наличие *Lactobacillus* spp. в бактериологическом посеве у пациенток с гинекологической патологией снижает риск развития вульвовагинита в 7,1 раза (ОШ = 0,14; 95% ДИ: 0,02–0,91; $p = 0,04$).

Таблица 7 – Результаты микроскопического и бактериологического методов исследования микробиоценоза влагалища пациенток с вульвовагинитом, госпитализированных на гинекологические койки (подгруппа 3.1)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
1	Пв (1 балл)	80–100 (2 балла)	41 % (1 балл)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл
2	Ш (2 балла)	30–35 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	3 % (1 балл)	5	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Lactobacillus</i> spp. 10 ³ КОЕ/мл
3	Пв (1 балл)	40–45 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ³ КОЕ/мл, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
4	Ш (2 балла)	25–30 (1 балл)	50 % (1 балл)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Enterococcus faecalis</i> 10 ⁶ КОЕ/мл, <i>Lactobacillus</i> spp. 10 ³ КОЕ/мл
5	Ш (2 балла)	8–10 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
6	Пв (1 балл)	4–6 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
7	Пв (1 балл)	100 (2 балла)	50 % (1 балл)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	5	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ² КОЕ/мл, <i>Candida albicans</i> 10 ⁴ КОЕ/мл

Таблица 7 (продолжение)

№	Результат микроскопии						Результат бактериологического исследования
	лактобациллярная степень	кол-во лейкоцитов	доля лейкоцитов с токсической зернистостью	фоновая микробиота	доля парабазальных клеток	сумма баллов	
8	IIb (1 балл)	10–15 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	мелкие бактерии (1 балл)	менее 1 % (0 баллов)	3	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Candida albicans</i> 10 ³ КОЕ/мл
9	IIb (1 балл)	20–25 (1 балл)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	4	<i>Lactobacillus</i> spp. 10 ⁵ КОЕ/мл, <i>Enterococcus faecalis</i> 10 ⁴ КОЕ/мл
10	III (2 балла)	5–8 (0 баллов)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	3 % (1 балл)	5	<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁴ КОЕ/мл, <i>Candida albicans</i> 10 ³ КОЕ/мл
11	III (2 балла)	50–60 (2 балла)	отсутствуют (0 баллов)	кокки (2 балла)	менее 1 % (0 баллов)	6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ³ КОЕ/мл

3.3 Исследование видового состава лактобактерий у девочек-подростков с вульвовагинитом и коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)

Учитывая значительную роль лактобациллярной степени (LBG) в оценке тяжести вульвовагинита и признанную протективную функцию влагалищных лактобактерий, мы провели углублённое исследование лактофлоры влагалища у 49 девочек-подростков из общей госпитальной выборки, у которых были диагностированы заболевания мочевыводящих путей, ЖКТ и гинекологическая патология. Для этого были использованы современные молекулярно-генетические методы. В рамках анализа были идентифицированы три вида лактобактерий из одиннадцати возможных для используемой тест-системы: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus gasseri*.

После проведённого генетического типирования лактобактерий мы проанализировали, как соотносятся их конкретные виды с заболеваниями мочевыводящих путей, ЖКТ и гинекологической патологией. Также проанализировали соотношение у пациенток с вульвовагинитом ($n = 41$; подгруппы 1.1, 2.1, 3.1).

В Таблице 8 представлено распределение выделенного вида лактобактерий у пациенток первой группы исследования.

В первой группе исследования чаще всего был выявлен вид *L. gasseri* – в 58,3 % случаев. Вид *L. crispatus* изолированно встретился только в 25 % случаев, а его сочетание с видом *L. jensenii* отмечено в 16,7 % случаев.

Таблица 8 – Обнаруженный вид лактобактерий в зависимости от заболевания мочевыводящих путей (первая группа исследования)

Заболевания мочевыводящих путей	Обнаруженный вид лактобактерий	Общее количество пациенток, у которых были обнаружены лактобактерии (n = 12)	
		n	%
Хронический вторичный пиелонефрит	<i>L. gasseri</i>	4	33,3
	<i>L. crispatus</i>	3	25
	<i>L. crispatus</i> + <i>L. jensenii</i>	1	8,3
Хронический катаральный цистит	<i>L. crispatus</i> + <i>L. jensenii</i>	1	8,
	<i>L. gasseri</i>	2	16,7
Острый катаральный цистит	<i>L. gasseri</i>	1	8,3

В Таблице 9 представлено распределение выделенного вида лактобактерий у пациенток второй группы исследования.

Таблица 9 – Обнаруженный вид лактобактерий в зависимости от заболевания ЖКТ (вторая группа исследования)

Заболевания ЖКТ	Обнаруженный вид лактобактерий	Общее количество пациенток, у которых были обнаружены лактобактерии (n = 14)	
		n	%
Хронический пангастрит (эритематозный)	<i>L. crispatus</i>	2	14,3
	<i>L. jensenii</i> + <i>L. crispatus</i>	1	7,1
Хронический поверхностный гастрит	<i>L. crispatus</i>	3	21,4
	<i>L. jensenii</i>	1	7,1
	<i>L. gasseri</i>	1	7,1
Хронический неатрофический гастродуоденит	<i>L. crispatus</i>	1	7,1
	<i>L. gasseri</i>	1	7,1
Хронический колит	<i>L. crispatus</i>	1	7,1
Язвенный колит	<i>L. crispatus</i>	1	7,1
	<i>L. jensenii</i>	1	7,1
Острый холецистит	<i>L. crispatus</i>	1	7,1

При анализе сопутствующей гинекологической патологии и определённых видов лактобактерий у пациенток второй группы исследования выяснено следующее: вид *L. crispatus* обнаружили у 3 пациенток с обильными менструациями в пубертатном периоде; у 4 пациенток с олигоменореей лактобактерии обнаружены не были (эти пациентки имели сочетанную патологию верхних и нижних отделов ЖКТ, нерегулярные менструации с момента дебюта заболевания ЖКТ и начала его лечения).

У девочек-подростков с гинекологическими заболеваниями (третья группа исследования) в 76,6 % случаев была выделена чистая культура лактобактерий: *L. crispatus* ($n = 10$), *L. gasseri* ($n = 9$). Вид *L. crispatus* являлся эффективным защитным видом от развития вульвовагинита у пациенток третьей группы исследования (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,01–0,97; $p = 0,03$). Сочетание *L. crispatus* и *L. jensenii* также обладало протективным действием в отношении развития вульвовагинита (ОШ = 0,04; 95% ДИ: 0,002–0,71; $p = 0,008$). Титр *L. crispatus* у пациенток без вульвовагинита (в том числе в комбинации с *L. jensenii*) был высоким в 90 % случаев – 10^5 КОЕ/мл. У девочек с АМК ПП в 6 из 8 случаев выделялся вид *L. crispatus*, у девочек с олигоменореей лактобактерии отсутствовали в микробиоте влагалища в 62,5 % случаев.

В Таблице 10 представлены данные по распределению выявленных видов лактобактерий среди девочек-подростков единой госпитальной выборки, у которых были обнаружены лактобактерии ($n = 49$) в зависимости от наличия и степени тяжести вульвовагинита, что позволило нам более детально оценить взаимосвязь между микробиологическими показателями и клиническими проявлениями заболевания. Полученные результаты имели важное значение для разработки прогностической модели развития вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки.

Таблица 10 – Виды лактобактерий в микробиоте влагалища в зависимости от наличия и степени тяжести вульвовагинита

Степень тяжести вульвовагинита	Обнаруженные виды лактобактерий (n = 49)							
	<i>L. crispatus</i>		<i>L. crispatus</i> + <i>L. jensenii</i>		<i>L. jensenii</i>		<i>L. gasseri</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Вульвовагинит отсутствует	21*	42,9*	6	12,2	1	2	13*	26,5*
Лёгкая	1	2,4	1	2,4	1	2,4	2	4,8
Средняя	0	0	0	0	0	0	3	7,3
Тяжёлая	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

В ходе исследования было установлено, что вид *Lactobacillus crispatus* обнаруживается в 18 раз чаще у пациенток без клинических проявлений вульвовагинита (в 42,9 % и 2,4 % случаев соответственно; $p < 0,0001$). Аналогично вид *Lactobacillus gasseri* определяется в 2,2 раза чаще у пациенток с отсутствием вульвовагинита по сравнению с теми, у кого заболевание присутствует (26,5 % и 12,2 % случаев; $p = 0,048$).

Результаты исследования показали, что вид *Lactobacillus crispatus* является наиболее эффективным защитным фактором против развития вульвовагинита у пациенток госпитальной выборки. ОШ составляет 0,033 (95% ДИ: 0,004; 0,266), что свидетельствует о снижении риска развития заболевания в 30 раз у девочек-подростков с данным видом лактобацилл.

Вид *Lactobacillus gasseri* демонстрирует некоторый защитный эффект, снижая риск развития вульвовагинита в 2,6 раза у девочек-подростков госпитальной выборки. Однако ОШ = 0,138 (95% ДИ: 0,13; 1,15), что говорит об отсутствии статистически значимого снижения риска развития вульвовагинита. Комбинация видов *L. crispatus* + *L. jensenii* не показала статистически значимого защитного эффекта от развития вульвовагинита (ОШ = 0,18; 95% ДИ: 0,02–1,55; $p = 0,10$).

3.4 Прогнозирование и диагностика вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией)

В ходе нашего исследования установлено, что лактобактерии являются главным защитным фактором и ключевым элементом нормального микробиоценоза влагалища девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией. Возможность прогнозирования развития вульвовагинита у девочек-подростков данной когорты пациенток являлась приоритетной задачей нашего исследования.

Для создания прогностической модели развития вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки мы использовали дискриминантный анализ. Данный статистический метод можно поставить в один ряд с одномерными задачами – задачами проверки статистических гипотез. Дискриминантный анализ используется для принятия решения о том, какие переменные различают (дискриминируют) две или более возникающие (или существующие априори) совокупности (группы) [35]. В частности, в нашем исследовании мы определяли, какие переменные укажут на наличие (1) или отсутствие (0) вульвовагинита у девочек-подростков из госпитальной выборки. На практике дискриминантный анализ может быть применён как для количественных, так и для качественных (дихотомических) переменных [35]. При использовании только дихотомических переменных дискриминантный анализ демонстрирует результаты, очень близкие к логистической регрессии, и является её линейным аналогом.

Наиболее информативными для прогнозирования развития вульвовагинита стали следующие клинико-лабораторные признаки: присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида *Lactobacillus crispatus*; половая жизнь девочки-подростка (да или нет); присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида *Lactobacillus gasseri*; присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве сочетания видов *L. crispatus* + *L. jensenii*; присутствие/отсутствие признаков ИМВП по данным общего анализа мочи; наличие/отсутствие острого заболевания/обострения хронического заболевания ЖКТ (Таблица 11).

Таблица 11 – Коэффициенты линейных классификационных функций для прогнозирования развития вульвовагинита

Признак	G_1:0 ($p = 0,57317$)	G_2:1 ($p = 0,42683$)
Присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида <i>Lactobacillus crispatus</i>	5,05243	-0,68639
Половая жизнь девочки-подростка (да или нет)	-0,98153	4,15352
Присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида <i>Lactobacillus gasseri</i>	4,37704	-0,35220
Присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве сочетания видов <i>L. crispatus</i> + <i>L. jensenii</i>	5,40230	-0,12882
Присутствие/отсутствие признаков ИМВП по данным общего анализа мочи	-0,00110	2,23634
Наличие/отсутствие острого заболевания заболевания/обострения хронического заболевания ЖКТ	0,88127	2,92417
Постоянная	-2,40655	-2,56001

На основе этих данных были разработаны две ЛКФ, позволяющие отнести пациентку из госпитальной выборки к одной из двух групп: «вульвовагинит отсутствует» (G1) и «вульвовагинит присутствует» (G2). ЛКФ имеют следующий вид:

$$F0 = -2,406 + 5,05243 \times X1 - 0,98153 \times X2 + 4,37704 \times X3 + 5,40230 \times X4 + 0,00110 \times X5 + 0,88127 \times X6,$$

где F0 свидетельствует об отсутствии вульвовагинита;

$$F1 = -2,560 - 0,68639 \times X1 + 4,15352 \times X2 - 0,35220 \times X3 - 0,12882 \times X4 + 2,23634 \times X5 + 2,92417 \times X6,$$

где F1 указывает на развитие вульвовагинита.

В данном контексте X1–X6 – кодированные признаки, представленные в Таблице 11: X1 – присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида *Lactobacillus crispatus*; X2 – половая жизнь девочки-подростка (да или нет); X3 – присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве вида *Lactobacillus gasseri*; X4 – присутствие/отсутствие в бактериологическом посеве сочетания видов *L. crispatus* + *L. jensenii*; X5 – присутствие/отсутствие признаков ИМВП

по данным общего анализа мочи; X6 – наличие/отсутствие острого заболевания/обострения хронического заболевания ЖКТ.

Анализ коэффициентов ЛКФ позволяет оценить вклад каждого признака в математическую модель (Таблица 11). Положительный коэффициент при предикторе в функции F0 увеличивает вероятность классификации в группу девочек-подростков без вульвовагинита, а отрицательный, соответственно, уменьшает. Для функции F1 (вульвовагинит присутствует) верно обратное утверждение. Исходя из этого, присутствие в бактериологическом посеве вида *Lactobacillus crispatus* (X1) сносит сильный положительный вклад (5,05243) в функцию F0 и слабый отрицательный вклад (-0,68639) в функцию F1. Это подтверждают результаты нашего исследования: обнаружение данного вида лактобактерий в микробиоте влагалища девочек-подростков является мощным прогностическим фактором отсутствия вульвовагинита в госпитальной выборке. И наоборот, наличие половой жизни у девочки-подростка (X2) и признаков ИМВП (X5) являются ключевыми факторами, смещающими классификацию в сторону группы с вульвовагинитом, что отражено их высокими положительными коэффициентами в функции F1.

Правило классификации: для каждой пациентки из госпитальной выборки рассчитываются значения обеих функций (F0 и F1). Пациентка относится к группе, для которой рассчитанное значение ЛКФ является максимальным. То есть если $F0 > F1$, прогнозируется отсутствие вульвовагинита, если $F1 > F0$ – вульвовагинит присутствует (высокий риск его развития).

Прогнозирование развития вульвовагинита с использованием данной математической модели демонстрирует точность до 87,8 %.

Для наглядной демонстрации работы полученных ЛКФ (F0 и F1) рассмотрим два клинических примера из госпитальной выборки: один с последующим подтверждением диагноза «вульвовагинит», другой – с отсутствием вульвовагинита.

Клинический пример № 1¹

В гастроэнтерологическое отделение многопрофильного детского стационара госпитализирована девочка-подросток 15 лет. Основной диагноз: хронический колит, эрозивный проктосигмоидит, обострение. Направлена лечащим врачом-педиатром на консультацию к врачу – акушеру-гинекологу. В ходе сбора гинекологического анамнеза выяснено, что пациентка сексуально активна. По данным лабораторного обследования: в бактериологическом посеве отделяемого влагалища нет лактобактерий, в общем анализе мочи признаки ИМВП (лейкоцитурия, бактериурия).

Признаки: $X_1 = 0$; $X_2 = 1$; $X_3 = 0$; $X_4 = 0$; $X_5 = 1$; $X_6 = 1$.

Расчет ЛКФ:

$$1. F_0 = -2,41 + 5,05 \times 0 + (-0,98) \times 1 + 4,380 \times 0 + 5,400 \times 0 + (-0,001) \times 1 + 0,88 \times 1 = -2,51.$$

$$2. F_1 = -2,56 + (-0,69) \times 0 + 4,151 \times 1 + (-0,35) \times 0 + (-0,13) \times 0 + 2,241 \times 1 + 2,921 \times 1 = 6,75.$$

$F_1 (6,75) > F_0 (-2,51)$, что говорит о том, что модель прогнозирует вульвовагинит.

Клинический пример № 2²

В гастроэнтерологическое отделение многопрофильного детского стационара госпитализирована девочка-подросток 13 лет. Основной диагноз: хронический поверхностный гастрит, небактериальный, обострение. Направлена лечащим врачом-педиатром на консультацию к врачу – акушеру-гинекологу. Пациентка половую жизнь отрицает. По данным лабораторного обследования: в бактериологическом посеве отделяемого влагалища обнаружены лактобактерии, вид *Lactobacillus gasseri*, общий анализ мочи – без особенностей (лейкоциты в поле зрения не обнаружены, бактерий нет, другие показатели в пределах допустимой нормы).

¹ В данном клиническом примере продемонстрированы только те данные, которые необходимы для составления ЛКФ, другие детали анамнеза и данные объективного осмотра опущены.

² В данном клиническом примере продемонстрированы только те данные, которые необходимы для составления ЛКФ, другие детали анамнеза и данные объективного осмотра опущены.

Признаки: $X_1 = 0$; $X_2 = 0$; $X_3 = 1$; $X_4 = 0$; $X_5 = 0$; $X_6 = 1$.

Расчёт ЛКФ:

$$1. F_0 = -2,41 + 5,05 \times 0 + (-0,98) \times 0 + 4,380 \times 1 + 5,400 \times 0 + (-0,001) \times 1 + 0,88 \times 1 = -2,85.$$

$$2. F_1 = -2,56 + (-0,69) \times 0 + 4,151 \times 0 + (-0,35) \times 1 + (-0,13) \times 0 + 2,241 \times 0 + 2,921 \times 1 = 0,01.$$

$F_0 (2,85) > F_1 (0,01)$, что говорит о том, что модель прогнозирует отсутствие вульвовагинита.

Приведённые клинические примеры демонстрируют работоспособность и точность полученных ЛКФ. Модель прогнозирования вульвовагинита реагирует на изменение ключевых прогностических признаков: присутствие видов лактобактерий в микробиоте влагалища (X_1 , X_3 , X_4) увеличивает балл F_0 , способствуя распределению пациентки в группу без вульвовагинита, а наличие таких факторов риска, как половая жизнь (X_2), признаки ИМВП (X_5), обострение хронического или наличие острого заболевания ЖКТ (X_6), повышают балл F_1 , увеличивая вероятность развития вульвовагинита у пациентки. Совпадение прогноза модели с заключением врача – акушера-гинеколога в обоих случаях подтверждает её практическую ценность и доказывает удобство применения для прогнозирования вульвовагинита у данной когорты пациенток.

В настоящее время в условиях многопрофильного детского стационара единственными доступными методами оценки состояния микробиоценоза влагалища являются бактериологический и микроскопический методы исследования. Для создания оптимизированной модели ранней диагностики вульвовагинита у девочек-подростков из госпитальной выборки, включающей в себя оба метода исследования, мы использовали метод логистической регрессии. Логистическая регрессия – это статистический метод анализа набора данных, в котором есть одна или несколько независимых переменных, определяющих результат. Результат измеряется с помощью дихотомической переменной, в которой есть только два возможных результата [36]. В нашем

исследовании это наличие диагноза «вульвовагинит» или, соответственно, его отсутствие.

В ходе проведённого исследования мы получили признаки, которые являются наиболее значимыми и информативными, и их ОШ методом логистической регрессии, путём пошагового исключения переменных (Таблица 12). На основании этого разработана модель точной диагностики вульвовагинита (Z_B) у девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией.

Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$P_B = 1 / (1 + e^{-Z}) \times 100 \%,$$

где $Z_B = -4,205 + (-2,176) \times X1 + 3,294 \times X2 + 2,349 \times X3 + 4,770 \times X4$; P_B – вероятность развития вульвовагинита у девочек-подростков из госпитальной выборки (%); $X1$ – наличие лактобактерий в бактериологическом посеве отделяемого влагалища (да/нет); $X2$ – количество баллов по шкале ISSVD (количество лейкоцитов в поле зрения); $X3$ – количество баллов по шкале ISSVD (фоновая микробиота); $X4$ – количество баллов по шкале ISSVD (доля парабазальных клеток).

Значения коэффициента $X1$ в Таблице 12 демонстрируют, что наличие лактобактерий в бактериологическом посеве снижает шансы развития вульвовагинита в 8,8 раза ($OШ = 0,1135$), что подтверждает ранее описанные результаты нашего исследования.

Процент правильной классификации данной модели диагностики вульвовагинита у девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией достигает 87,78 %. AUC составила 96,3 % ($AUC = 0,963 (0,017)$; 95% ДИ: 0,900–0,991) (Рисунок 10). Данная модель статистически значима ($p < 0,001$).

Таблица 12 – Коэффициенты и отношение шансов признаков, влияющих на наличие диагноза «вульвовагинит» у девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией.

№	Признак	Коэффициент	Станд. ошибка	Вальд	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ для ОШ	
							нижняя	верхняя
1	Наличие лактобактерий в бактериологическом посеве	-2,176	0,884	6,058	0,013	0,113	0,020	0,641
2	Количество лейкоцитов (баллы ISSVD)	3,294	0,897	13,477	0,0002	26,954	4,643	156,469
3	Фоновая микробиота (баллы ISSVD)	2,349	0,859	7,468	0,006	10,482	1,943	56,544
4	Доля парабазальных клеток (баллы ISSVD)	4,770	1,496	10,162	0,001	117,951	6,279	2215,429
	Постоянная	-4,205	1,576	7,115	0,007	0,113		

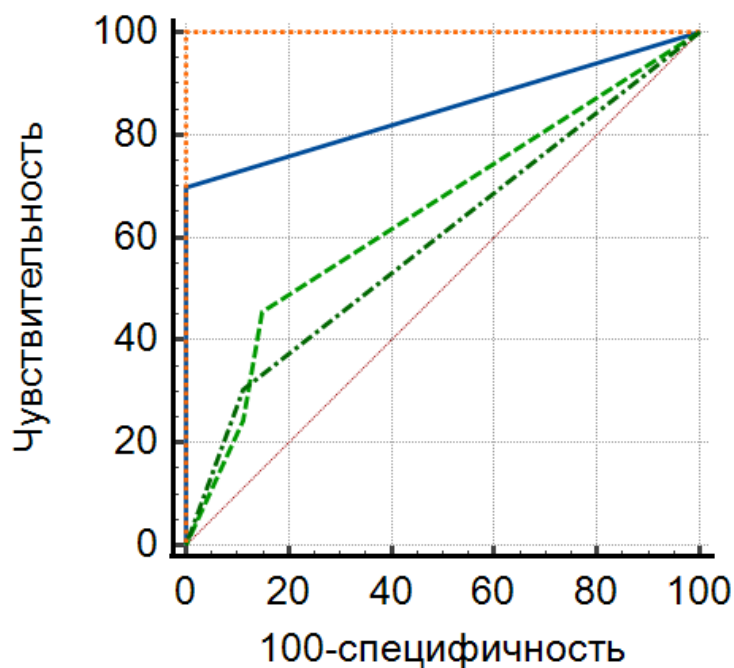


Рисунок 10 – ROC-кривые с точками отсечения и 95% ДИ вероятности наличия диагноза «вульвовагинит»

Для наглядной демонстрации работы полученного уравнения рассмотрим клинический пример из госпитальной выборки.

Клинический пример № 3³

В гастроэнтерологическое отделение многопрофильного детского стационара госпитализирована девочка-подросток 14 лет. Направлена лечащим врачом-педиатром на консультацию к врачу – акушеру-гинекологу. Пациентка половую жизнь отрицает, объективно жалоб не предъявляет. При осмотре наружных половых органов и преддверия влагалища: слизистая вульвы чистая, розовая, умеренные выделения белого цвета, без запаха.

По данным лабораторного обследования: в бактериологическом посеве отделяемого влагалища *Lactobacillus* spp. 10×5 КОЕ/мл. По данным микроскопии влагалищного отделяемого: лейкоциты единичные в поле зрения (соответствует 0 баллам по шкале ISSVD), доля парабазальных клеток – менее 5 % (0 баллов

³ В данном клиническом примере продемонстрированы только те данные, которые необходимы для составления уравнения, другие детали анамнеза и данные объективного осмотра опущены.

по шкале ISSVD), фоновая микробиота не обнаружена (0 баллов по шкале ISSVD).

Расчет Z:

$$Z = -4,205 + (-2,176) \times 1 + 3,294 \times 0 + 2,349 \times 0 + 4,770 \times 0 = -6,381.$$

Вероятность:

$$P_v = 1 / (1 + e^{6,381}) \times 100 \% = 0,17 \%$$

В данном клиническом случае вероятность наличия диагноза «вульвовагинит» крайне мала (менее 0,2 %), что подтверждается данными проведенной врачом – акушером-гинекологом консультации.

Для создания модели диагностики вульвовагинита у девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией, как и для создания модели прогнозирования, мы также использовали дискриминантный анализ. Наиболее информативными для диагностики вульвовагинита стали те же признаки, которые вошли в уравнение логистической регрессии: наличие лактобактерий в бактериологическом посеве, а также некоторые параметры шкалы ISSVD для оценки микроскопии отделяемого влагалища (Таблица 13).

Таблица 13 – Коэффициенты линейных классификационных функций для диагностики вульвовагинита

Признак	G_1:0 (p = 0,54444)	G_2:1 (p = 0,45556)
Количество баллов по шкале ISSVD (количество лейкоцитов в поле зрения)	0,57236	4,05466
Присутствие лактобактерий в бактериологическом посеве отделяемого влагалища	5,25013	3,07297
Количество баллов по шкале ISSVD (доля парабазальных клеток)	1,29620	6,40884
Количество баллов по шкале ISSVD (фоновая микробиота)	2,59430	4,40890
Постоянная	-3,65398	-7,38916

На основе этих данных были разработаны две ЛКФ:

1. $F_0 = -3,65 + 0,57236 \times X_1 + 5,25013 \times X_2 + 1,29620 \times X_3 + 2,59430 \times X_4$,
где F_0 указывает на отсутствие критериев диагноза «вульвовагинит»;

2. $F_1 = -7,38 + 4,05466 \times X_1 + 3,07297 \times X_2 + 6,40884 \times X_3 + 4,40890 \times X_4$,
где F_1 свидетельствует о наличии диагноза «вульвовагинит».

В данном контексте X_1 обозначает количество баллов по шкале ISSVD (количество лейкоцитов в поле зрения), X_2 – присутствие лактобактерий в бактериологическом посеве отделяемого влагалища, X_3 – количество баллов по шкале ISSVD (доля парабазальных клеток), X_4 – количество баллов по шкале ISSVD (фоновая микробиота). Диагностика вульвовагинита с использованием данной математической модели демонстрирует точность до 88,8 %.

Для наглядной демонстрации работы полученных ЛКФ (F_0 и F_1) рассмотрим клинический пример из госпитальной выборки.

Клинический пример № 4⁴

В нефрологическое отделение многопрофильного детского стационара госпитализирована девочка-подросток 15 лет. Направлена лечащим врачом-педиатром на консультацию к врачу – акушеру-гинекологу. Пациентка половую жизнь отрицает, объективно жалоб не предъявляет. При осмотре наружных половых органов и преддверия влагалища: слизистая вульвы умеренно гиперемирована, умеренные выделения белого цвета, без резкого запаха.

По данным лабораторного обследования: в бактериологическом посеве отделяемого влагалища нет лактобактерий, по данным микроскопии влагалищного отделяемого: количество лейкоцитов в поле зрения – 40–50 (соответствует 2 баллам по шкале ISSVD), доля парабазальных клеток – 25 % (2 балла по шкале ISSVD), фоновая микробиота – кокковая флора, лактобактерии отсутствуют (2 балла по шкале ISSVD).

Признаки: $X_1 = 2$; $X_2 = 0$; $X_3 = 2$; $X_4 = 2$.

Расчет ЛКФ:

$$1. F_0 = -3,65 + 0,57236 \times 2 + 5,25013 \times 0 + 1,29620 \times 2 + 2,59430 \times 2 = 5,275.$$

⁴ В данном клиническом примере продемонстрированы только те данные, которые необходимы для составления ЛКФ, другие детали анамнеза и данные объективного осмотра опущены.

$$2. F1 = -7,38 + 4,05466 \times 2 + 3,07297 \times 0 + 6,40884 \times 2 + 4,40890 \times 2 = 22,364.$$

$F1 (22,364) > F0 (5,275)$, что свидетельствует о наличии вульвовагинита.

Таким образом, обе комплексные модели диагностики вульвовагинита с применением логистической регрессии и многофакторного дискриминантного анализа показали высокую точность (87,8 % и 88,8 %) и могут быть применены в практике врача – акушера-гинеколога, работающего с данной когортой пациенток. Разработанные модели диагностики позволяют комплексно подходить к диагностике вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией, применяя одновременно и анализируя результаты микроскопического и бактериологического исследований отделяемого влагалища.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние десятилетия наблюдается значительный интерес к изучению микробиоценоза влагалища девочек-подростков, обусловленный его ключевой ролью в поддержании репродуктивного здоровья. Также активно изучается влияние различных патологических состояний на состав вагинальной микробиоты, включая заболевания мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и гинекологические заболевания.

Микробиоценоз влагалища представляет собой сложную экосистему, включающую разнообразные микроорганизмы, среди которых после менархе доминируют лактобациллы (*Lactobacillus* spp.). Эти бактерии играют главную роль в поддержании гомеостаза вагинальной микрофлоры, создавая кислую среду, препятствующую колонизации патогенных микроорганизмов и роста УПМ. Для формирования нормальной микробиоты влагалища важным является не только количество лактобактерий (КОЕ/мл), но и их видовое соотношение [78, 92]. В настоящее время идентифицировано около 20 видов вагинальных лактобацилл [87, 88, 109]. Индивидуально доминирует, как правило, какой-то один из четырех видов *Lactobacillus acidophilus*: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*. При воздействии неблагоприятных факторов, таких как использование антибактериальных препаратов, гормональные нарушения, дисфункции внутренних органов, инфекции происходит нарушение баланса микрофлоры, что может привести к развитию различных патологических состояний, таких как вульвовагинит или дисбиоз.

Своевременная диагностика и корректная интерпретация этиологии вульвовагинита или дисбиоза влагалища являются неотъемлемыми компонентами обеспечения адекватного, безопасного и эффективного лечения, а также предотвращения репродуктивных нарушений в долгосрочной перспективе.

Однако в России по настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по ведению девочек-подростков, предъявляющих жалобы на патологические выделения из половых путей, проявлениями вульвовагинита или дисбиоза влагалища.

Неуклонно растёт частота инфекций мочевыводящих путей среди детей и подростков России [22]. Инфекции мочевыводящих путей, в особенности цистит и пиелонефрит, часто сопровождаются восходящей инфекцией, которая может затрагивать влагалище. Патогенные микроорганизмы, например, *Escherichia coli*, способны колонизировать влагалище, изменяя его микробиологический профиль. Это может привести к снижению численности лактобацилл и превалированию количества УПМ, что способствует развитию воспалительного процесса. В последние десятилетия в России также отмечен рост заболеваемости желудочно-кишечного тракта среди детей и подростков [54]. Желудочно-кишечный тракт также играет важную роль в поддержании нормального гомеостаза вагинальной микрофлоры [99, 118, 126, 131]. Изменения состава кишечной микробиоты, вызванные антибиотикотерапией, аутоиммунными процессами или воспалительными заболеваниями кишечника, могут привести к транслокации патогенных микроорганизмов в вагинальную среду. В результате этого происходит изменение состава вагинальной микробиоты, что может способствовать развитию бактериального вагиноза и других дисбиотических и воспалительных процессов.

Гинекологические заболевания, такие как вульвовагинит, бактериальный вагиноз и цервицит, также оказывают значительное влияние на микробиоценоз влагалища. Эти заболевания часто сопровождаются нарушением нормальной микрофлоры и увеличением численности УПМ во влагалище. В частности, при бактериальном вагинозе наблюдается снижение численности лактобацилл и увеличение количества *Gardnerella vaginalis*, что приводит к изменению кислотности влагалищной среды и развитию клинических симптомов. Вульвовагинит к настоящему времени остаётся ведущей проблемой гинекологии детского и подросткового возраста и самым частым поводом для обращения

за медицинской помощью к врачу – акушеру-гинекологу [16, 19, 29, 83, 120]. Следует понимать, что для оценки степени тяжести вульвовагинита у девочек-подростков нужно учитывать не только клиническую картину (жалобы на патологические выделения из половых путей, зуд и болезненность в области наружных половых органов и влагалища), но и результаты лабораторных методов исследования, таких как микроскопия и бактериологический посев отделяемого влагалища. Это обусловлено высокой частотой латентных и малосимптомных форм воспалительного процесса вульвы и влагалища в подростковом возрасте, обусловленных повышением уровня эстрогенов в организме, включением в работу местных защитных факторов (появления лобкового оволосения) и критическим периодом формирования иммунитета [16]. К настоящему времени до сих пор нет единого норматива интерпретации влагалищных мазков как у женщин репродуктивного возраста, так и у девочек-подростков. Отсюда появляются спорные моменты в диагностике воспалительного процесса или дисбиоза во влагалище. Недооцененность некоторых показателей микроскопии либо же, наоборот, чрезмерное внимание к параметрам, которые для девочек-подростков могут быть нормой, может стать ошибкой в постановке диагноза и, как следствие, привести к неправильному лечению.

Проведённый анализ литературных данных по теме исследования подтвердил, что эти вопросы остаются предметом научных исследований, дискуссий, споров и нуждаются в дальнейшем углублённом анализе. Несмотря на наличие некоторой информации о качественном и количественном составе микробиоценоза влагалища девочек-подростков и его динамике [50], трудности в своевременной диагностике, лечении и профилактике воспалительных и дисбиотических заболеваний вульвы и влагалища имеются у каждого врача – акушера-гинеколога, оказывающего специализированную медицинскую помощь подросткам. Это определило цель и задачи нашего исследования.

Для достижения поставленной цели исследования и решения задачи мы провели комплексное обследование 90 девочек-подростков, госпитализированных в многопрофильный детский стационар

с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией. На первом этапе мы предложили принять участие в исследовании 300 девочкам-подросткам из всех госпитализированных в профильные отделения, подходившим под критерии включения. Из них добровольно согласилась участвовать в исследовании и оформила письменное согласие (либо их законные представители, в случае возраста младше 15 лет) 151 пациентка. На втором этапе исследования была исключена 61 пациентка из-за отказа от участия в исследовании и отсутствия генетического типирования влагалищных лактобактерий; это позволило создать таргетную выборку из 90 девочек-подростков, из которых были сформированы три параллельные, сопоставимые по возрасту (11–17 лет), ИМТ и стадии полового развития группы по 30 пациенток каждая. Обследованные девочки-подростки из госпитальной выборки также не имели каких-либо различий по жилищно-бытовым условиям и на момент проведения исследования являлись школьницами средних и старших классов средне-общеобразовательных учреждений города. Равное количество участниц в трёх группах обеспечило нам приемлемую статистическую мощность для обнаружения средних и крупных эффектов на уровне статистической значимости $p < 0,05$. В каждой из трёх групп в ходе исследования мы выделили подгруппы пациенток с диагнозом «вульвовагинит»: подгруппа 1.1 ($n = 16$), подгруппа 2.1 ($n = 14$) и подгруппа 3.1 ($n = 11$).

При выборе участниц исследования в качестве критериев включения использовали следующие: III–V стадия полового развития по Таннеру; наличие заболеваний мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и гинекологической патологии соответственно профилю отделения. Критериями исключения из исследования являлись: нарушения полового развития; I стадия полового развития по Таннеру; сахарный диабет 1-го типа; атопический дерматит; инфекции, передаваемые половым путём; избыточная масса тела или ожирение; инсулинорезистентность.

Основными нефрологическими заболеваниями девочек-подростков изучаемой выборки были: хронический вторичный пиелонефрит (40 %), острый

пиелонефрит (26,6 %), острый катаральный цистит (16,6 %), хронический катаральный цистит (13,3 %), солитарная киста левой почки (3,3 %). Основные гастроэнтерологические заболевания девочек-подростков изучаемой выборки: хронический поверхностный гастрит (40 %), хронический пангастрит (33,4 %), язвенный колит (10 %), хронический неатрофический гастродуоденит (6,7 %), хронический колит (3,3 %), острый холецистит (3,3 %) и хронический илеит (3,3 %). Высокая частота встречаемости пиелонефрита и гастрита в подростковом возрасте у девочек, по данным нашего исследования, подтверждает актуальность и важность изучения состояния влагалищного микробиоценоза у данной когорты. Гинекологические заболевания, с которыми девочки-подростки были госпитализированы в стационар: апоплексия яичника, смешанная форма (40 %); обильные менструации в пубертатном периоде, в том числе аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (26,6 %); доброкачественное новообразование яичника (16,6 %); овуляторный синдром (13,3 %); дисменорея неуточнённая (3,3 %); олигоменорея неуточнённая (20 %).

В рамках второго этапа исследования 90 девочкам-подросткам был проведён комплексный анализ качественного и количественного состава микробиоты влагалища, включающий микроскопические, бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования: было проведено генетическое типирование лактобактерий, являющихся ключевыми представителями нормального микробиоценоза влагалища – в нашем исследовании с помощью современных молекулярно-генетических методов были идентифицированы *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* и сочетания некоторых видов друг с другом.

Мы проанализировали нарушения микробиоценоза влагалища у пациенток с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией), которой, по результатам нашего исследования, часто сопутствует вульвовагинит – в 53,4 %, 46,6 % и 36,6 % случаев соответственно. Полученные результаты диагностики вульвовагинита у данной когорты пациенток подтверждают коморбидность данных состояний.

По данным однофакторного анализа, высокий относительный риск развития вульвовагинита имели девочки-подростки из госпитальной выборки, живущие половой жизнью (ОШ = 12,0; 95% ДИ: 3,19–45,15), имеющие признаки ИМВП по данным общего анализа мочи (ОШ = 4,25; 95% ДИ: 1,54–11,70), имеющие острое заболевание мочевыводящих путей (ОШ = 3,23; 95% ДИ: 1,02–10,24). Для интерпретации результатов микроскопического анализа и определения степени тяжести вульвовагинита мы применяли шкалу оценки, разработанную International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) и адаптированную для российской медицинской практики профессором А. М. Савичевой и её коллегами [53]. Мы интегрировали данную шкалу в нашу методологию, что позволило нам объективно проанализировать состояние микробиоценоза влагалища девочек-подростков с учётом ряда ключевых параметров: лактобациллярная степень; общее количество лейкоцитов в поле зрения; доля лейкоцитов с токсической зернистостью; фоновая микробиота; доля парабазальных клеток. Использование этой шкалы обеспечило объективную оценку течения вульвовагинита в подростковом возрасте, когда клиническая картина может быть стёртой, а активные жалобы – отсутствовать.

В нашем исследовании продемонстрирована связь развития вульвовагинита со снижением количества (либо с полным отсутствием) лактобактерий, колонизацией влагалища УПМ на фоне имеющихся нефрологических, гастроэнтерологических заболеваний и гинекологической патологии ($p < 0,05$). По результатам нашего исследования, у 44,4 % девочек-подростков с заболеваниями мочевыводящих путей и вульвовагинитом средней степени тяжести был выявлен рост *Escherichia coli* при общем снижении количества *Lactobacillus* spp. У 33,3 % девочек-подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и вульвовагинитом средней степени тяжести во влагалищной микробиоте определялись диагностически значимые титры патогена *Staphylococcus aureus*; при этом *Lactobacillus* spp. определялись только в 21,4 % случаев и в статистически значимо низком количестве (менее 10^4 КОЕ/мл). У девочек-подростков с гинекологическими заболеваниями и вульвовагинитом

при низком содержании *Lactobacillus* spp. определялись *Staphylococcus epidermidis* (36,3 %), *Staphylococcus aureus* (18,2 %) и *Enterococcus faecalis* (9 %).

Нашими выводами подкрепляется ряд зарубежных и отечественных исследований, которые свидетельствуют о том, что доминирование *Lactobacillus* spp. в микробиоценозе влагалища женщин репродуктивного возраста является ключевым фактором, обеспечивающим защиту от воспалительного процесса и дисбиоза [92, 104, 123, 130]. Наше исследование, проведённое на госпитальной выборке, подтверждает, что и у девочек-подростков достаточное количество *Lactobacillus* spp. (более 10^5 КОЕ/мл) и доминирование конкретного вида *Lactobacillus crispatus* играют протективную роль, предотвращая развитие вульвовагинита ($p < 0,0001$). Вид *Lactobacillus crispatus* был выявлен в микробиоте влагалища у девочек-подростков из нашей госпитальной выборки без клинических проявлений вульвовагинита в 18 раз чаще, а вид *Lactobacillus gasseri* – в 2,2 раза чаще. Согласно результатам исследования, проведённого в 2021 г. в Санкт-Петербурге группой учёных под руководством О. Е. Пунченко, при доминировании вида *Lactobacillus gasseri* у женщин после менопаузы повышается риск развития бактериального вагиноза [48]. В нашем же исследовании вид *Lactobacillus gasseri*, аналогично виду *Lactobacillus crispatus*, продемонстрировал протективное действие, препятствуя развитию вульвовагинита и поддерживая нормоценоз влагалища в подростковом периоде ($p = 0,048$). Мы доказали на нашей госпитальной выборке из 90 девочек-подростков, что вид *Lactobacillus crispatus* является самым эффективным защитным фактором от развития вульвовагинита и снижает риск развития заболевания в 30 раз, а вид *Lactobacillus gasseri* – в 2,6 раза, хотя статистически значимого результата этот вид не показал.

По результатам нашего исследования, у девочек-подростков с олигоменорей и отсутствием нефрологических и гастроэнтерологических заболеваний лактобактерии отсутствовали в микробиоте влагалища в 62,5 % случаев. Это говорит о том, что нарушения менструальной функции по типу олигоменореи у девочек-подростков сопровождаются нарушением нормального микробиоценоза

влагалища. Полученным нами данным вторит исследование девочек-подростков 12–17 лет с нарушениями менструальной функции, проведённое в 2018 г. в Иркутске [41]. Было подтверждено, что главным признаком дисбиотических нарушений у девочек-подростков с олигоменореей является снижение количества лактобактерий в 43,3 % случаев. Авторы также подчёркивают необходимость более углублённого обследования состояния микробиоценоза влагалища у девочек-подростков с выявленным дисбиозом влагалища.

Возможность прогнозирования вульвовагинита среди девочек-подростков из группы повышенного риска остаётся одной из ключевых задач в области гинекологии детского и подросткового возрастов. В 2020 г. группа отечественных исследователей под руководством А. В. Казаковой впервые применила метод логистической регрессии для разработки прогностических моделей вульвовагинита в различных возрастных периодах девочек с учётом стадии полового развития по Таннеру [16]. На основе полученных данных авторы предложили практические рекомендации по профилактике данного заболевания. Для девочек-подростков, достигших II–V стадии полового развития по Таннеру, в модели прогнозирования вульвовагинита ключевыми параметрами были количество аэробных микроорганизмов в микробиоте влагалища, частота гигиенических процедур в течение дня, а также генетические изменения в экспрессии генов *IL-1 β* и *IL-10* [16]. Эти данные позволяют глубже понять патогенетические механизмы развития вульвовагинита и разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения данного заболевания у девочек в период полового созревания.

В рамках нашего исследования для создания прогностической модели развития вульвовагинита у девочек-подростков госпитальной выборки мы использовали дискриминантный анализ. С учётом полученных данных были разработаны ЛКФ, обеспечивающие точность прогноза вульвовагинита 87,8 %. Модель включает в себя ключевые клинико-диагностические признаки, которые врач – акушер-гинеколог может определить в ходе сбора анамнеза, осмотра пациентки и оценки данных проведённого обследования. Все параметры,

вошедшие в нашу модель прогнозирования, легко определяемы в условиях многопрофильного детского стационара, где оказывается специализированная гинекологическая помощь подросткам. Данный подход не требует значительных финансовых и технических ресурсов, что делает его доступным для внедрения и дальнейшего широкого применения в акушерско-гинекологической практике.

Также в рамках исследования была разработана комплексная модель диагностики вульвовагинита, включающая в себя результаты как бактериологического, так и микроскопического метода. Мы объединили два привычных для врача – акушера-гинеколога метода исследования оценки состояния микробиоценоза влагалища, подтвердив их важность и неотъемлемость друг от друга. Для создания комплексной модели использовали метод логистической регрессии и дискриминантный анализ, в результате получив высокоточные модели диагностики вульвовагинита (87,8 % и 88,8 %).

Таким образом, проведённое нами исследование состояния микробиоценоза влагалища девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) и выявленные характерные клинико-микробиологические детерминанты вульвовагинита позволяют сделать представленные далее выводы.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая частота вульвовагинита у девочек-подростков, госпитализированных с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией: 53,4 %, 46,6 % и 36,6 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

2. Девочки-подростки с нефрологическими заболеваниями и вульвовагинитом в 56,2 % случаев имели высокие баллы по шкале ISSVD (5–6 баллов), соответствующие среднетяжелому течению вульвовагинита. Ключевыми факторами, детерминирующими среднетяжелую степень течения вульвовагинита, являлись токсическая зернистость лейкоцитов и значительные отклонения лактобациллярной степени (LBG II–III), характеризующиеся избыточным ростом *Escherichia coli* в 44 % случаев и *Enterococcus faecalis* – в 11 % и дефицитом *Lactobacillus* spp. в 18,7 % случаев с менее чем 10^3 КОЕ/мл в 12,5 % случаев ($p = 0,07$).

3. Девочки-подростки с гастроэнтерологическими заболеваниями и вульвовагинитом в 42,8 % случаев имели среднетяжелую степень вульвовагинита, соответствующую 5–6 баллам по шкале ISSVD, что обусловлено отклонениями лактобациллярной степени (LBG II–III), высоким уровнем колонизации влагалища *Staphylococcus aureus* (33,3 %) и сниженным количеством *Lactobacillus* spp., не достигающим 10^4 КОЕ/мл в 21,4 % случаев ($p = 0,003$).

4. Девочки-подростки с гинекологической патологией (при отсутствии нефрологических и гастроэнтерологических заболеваний) в 54,5 % случаев имели высокие баллы по шкале ISSVD (5–6 баллов) из-за повышенного количества лейкоцитов и изменения параметра лактобациллярной степени (LBG II–III). В данной подгруппе *Lactobacillus* spp. обнаружены более чем у половины пациенток (54,5 %), но у большинства (65 %) их количество было ниже 10^5 КОЕ/мл ($p = 0,03$).

5. Вид *Lactobacillus crispatus* в 18 раз и вид *Lactobacillus gasseri* в 2,2 раза чаще встречается у девочек-подростков без вульвовагинита – 42,9 % против 2,4 % ($p < 0,0001$) и 26,5 % против 12,2 % ($p = 0,048$) соответственно. Доминирование во влагалищном микробиоценозе *Lactobacillus crispatus* снижает риск вульвовагинита в 30 раз (ОШ = 0,033; 95% ДИ: 0,004–0,266; $p < 0,0001$) у девочек-подростков с нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией.

6. Содержание *Lactobacillus* spp. более 10^5 КОЕ/мл во влагалищном микробиоценозе снижает риск вульвовагинита у девочек-подростков: с нефрологическими заболеваниями в 7,7 раза (ОШ = 0,13; 95% ДИ: 0,03–0,65), с гастроэнтерологическими заболеваниями – в 8,3 раза (ОШ = 0,21; 95% ДИ: 0,02–0,63), с гинекологической патологией – в 7,1 раза (ОШ = 0,14; 95% ДИ: 0,02–0,91).

7. Высокий относительный риск развития вульвовагинита имели девочки-подростки из госпитальной выборки, живущие половой жизнью (ОШ = 12,0; 95% ДИ: 3,19–45,15), имеющие признаки ИМВП по данным общего анализа мочи (ОШ = 4,25; 95% ДИ: 1,54–11,70), имеющие острое заболевание мочевыводящих путей (ОШ = 3,23; 95% ДИ: 1,02–10,24).

8. Прогностическая модель развития вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией), созданная с использованием многофакторного дискриминантного анализа, демонстрирует точность прогноза 87,8 %. Прогностическая модель включает в себя как клинико-anamnestические, так и лабораторные параметры.

9. Комплексные модели диагностики вульвовагинита у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией), созданные с использованием логистической регрессии и многофакторного дискриминантного анализа, демонстрируют точность диагностики 87,8 % и 88,8 %. Модели диагностики включают в себя данные микроскопического и бактериологического методов исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Девочки-подростки с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) при госпитализации в профильные отделения нуждаются в комплексной оценке состояния микробиоценоза влагалища, включающей микроскопическое и бактериологическое исследование, с использованием шкалы оценки степени тяжести аэробного вагинита, разработанной International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD).

2. Рекомендуется определять видовой состав лактобактерий с помощью ПЦР-исследования при обнаружении повышенного количества лейкоцитов, изменении параметра лактобациллярной степени (LBG II–III) в микроскопии влагалищного мазка, оценённого по шкале оценки степени тяжести аэробного вагинита ISSVD, и уменьшении количества *Lactobacillus* spp. ($< 10^5$ КОЕ/мл) в бактериологическом посеве.

3. Девочки-подростки с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией) должны находиться на диспансерном учёте у врача – акушера-гинеколога: необходимы гинекологический осмотр и оценка состояния микробиоценоза влагалища 1 раз в 3 месяца

4. После впервые перенесённых нефрологических и гастроэнтерологических заболеваний девочкам-подросткам должны быть рекомендованы консультация врача – акушера-гинеколога и дополнительные исследования по оценке состояния микробиоценоза влагалища.

5. Разработанные математические модели позволяют прогнозировать развитие вульвовагинита и осуществлять его комплексную раннюю диагностику у девочек-подростков с коморбидной патологией (нефрологическими, гастроэнтерологическими заболеваниями и гинекологической патологией),

и могут широко применяться в условиях многопрофильного детского стационара, где оказывается специализированная гинекологическая помощь подросткам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

AUC – площадь под кривой (area under curve)

ISSVD – International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

ROC – receiver operating characteristic

STRAW-10 – Stages of Reproductive Aging Workshop

STROBE – STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology

АМК ПП – аномальное маточное кровотечение пубертатного периода

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путём

КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛДФ – линейная дискриминантная функция

ЛКФ – линейная классификационная функция

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОГАУЗ ГИМДКБ – ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница»

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИНЦ – Российский индекс научного цитирования

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адилова, Г. Р. Современные способы контроля репродуктивного здоровья девочек-подростков / Г. Р. Адилова // Экономика и социум. – 2024. – № 1(116). – С. 715–718.
2. Ассоциации клинических проявлений функциональных кишечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование / А. И. Романица, У. М. Немченко, А. В. Погодина [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 6-2. – С. 73–81. – DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8
3. Баряева, О. Е. Анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы женщины в возрастном аспекте. Факторы риска заболеваний репродуктивной системы женщины: учебное пособие / О. Е. Баряева. – Иркутск : ИГМУ, 2018. – 92 с.
4. Батырова, З. К. Особенности микробиоценоза слизистой оболочки влагалища у девочек с вульвовагинитом при использовании молекулярно-генетических методов диагностики / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова // Ремедиум. – 2014. – № 4. – С. 42–48.
5. Биоценоз влагалища. Норма. Нарушения. Восстановление / В. Е. Радзинский, А. М. Савичева, С. В. Воробьёв [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Савичевой. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. – 360 с.
6. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / С. В. Бельмер, А. Ю. Разумовский, А. И. Хавкин [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2017. – 536 с.
7. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях / О. В. Будилова, Е. В. Шипицына, Е. Н. Герасимова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 2. – С. 24–32.

8. Ворошилина, Е. С. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения / Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников, Е. Э. Плотко // Вестник РГМУ. – 2017. – № 2. – С. 42–46.

9. Вульвовагиниты у девочек с сопутствующей патологией / И. В. Бабенко-Сорокопуд, А. А. Савченко, С. Г. Демишева [и др.] // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи. – 2022. – С. 183–184.

10. Выявление патогенетически значимых показателей микробиома при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями / Л. И. Колесникова, Е. А. Кунгурцева, М. А. Даренская [и др.] // Патогенез. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 66–71. – DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.68-73

11. Годовалов, А. П. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта / А. П. Годовалов, Н. С. Карпунина, Т. И. Карпунина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 6(130). – С. 109–113.

12. Гуркин, Ю. А. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей / Ю. А. Гуркин, Н. Н. Рухляда. – М. : МИА, 2019. – 392 с.

13. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / И. В. Косова, В. А. Барсегян, Л. А. Синякова [и др.] // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 34–41. – DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-34-41

14. Женская интимная гигиена как актуальное дополнение профилактики вульвовагинитов / И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, И. Р. Сафарян [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 1. – С. 46–50.

15. Инфекции мочевыводящих путей у детей / И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая, О. В. Шаталова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2020. – № 2(74). – С. 3–8. – DOI: 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-3-8

16. Казакова, А. В. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование профилактика: монография / А. В. Казакова,

Е. В. Уварова, Л. В. Лимарева ; под ред. Е. В. Уваровой. – Чебоксары : ИД «Среда», 2020. – 184 с. – DOI: 10.31483/a-117

17. Казакова, А. В. Знания и навыки интимной гигиены по данным анкетирования у девочек младшей возрастной группы / А. В. Казакова, Н. В. Спиридонова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 4–5(75–76). – С. 85–90.

18. Камалова, К. А. Комбинированные оральные контрацептивы и вагинальное здоровье / К. А. Камалова, А. Г. Ящук // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 3(63). – С. 71–74.

19. Караченцова, И. В. Вульвовагиниты в практике гинеколога детского и юношеского возраста / И. В. Караченцова, Е. В. Сибирская, М. М. Фомина // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 247–251. – DOI: 10.15690/pf.v20i3.2583

20. Кириллова, Е. Н. Вульвовагинит у детей / Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова, Н. С. Акулич // Медицинский журнал. – 2017. – Т. 60, № 2. – С. 151–153.

21. Клинические рекомендации: Бактериальный вагиноз. – М. : Минздрав РФ, 2022. – 32 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/789_2 (дата обращения: 20.05.2024).

22. Клинические рекомендации: Инфекция мочевых путей у детей. – М. : Минздрав РФ, 2024. – 65 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/689_2 (дата обращения: 20.05.2024).

23. Кульчавеня, Е. В. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии / Е. В. Кульчавеня, А. А. Бреусов // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 17–21. – DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200275

24. Кушкарлова, А. А. Особенности течения вульвовагинита у девочек и девушек-подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе / А. А. Кушкарлова // Global Science and Innovations 2018 : Материалы международной научной конференции (г. Егер, 28 февраля 2018 г.). – Егер : Евразийский центр инновационного развития DARA, 2018. – С. 547–553.

25. Ларина, Д. М. Практический анализ психосоматического состояния пациенток с сочетанной доброкачественной пролиферативной и инфекционно-ассоциированной невоспалительной патологией репродуктивной системы / Д. М. Ларина, М. Е. Шляпников // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17, № 2-2. – С. 342–348.
26. Лещенко, О. Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии / О. Я. Лещенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 166–176. – DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-166-176
27. Малаева, Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота / Е. Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 5–14. – DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
28. Меджидова, М. К. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние / М. К. Меджидова, З. С. Зайдиева, А. А. Вересова // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 118–125. – DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125
29. Медико-социальные факторы риска рецидивирования вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Л. Н. Богатырева [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 72–79. – DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-72-79
30. Микробиота: монография / под ред. Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. – М. : Медиа Сфера, 2019. – 255 с.
31. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение / Н. М. Воропаева, Н. Л. Белькова, У. М. Немченко [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 17–30. – DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.2
32. Микрoэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников / С. М. Попкова, Е. Б. Ракова,

Е. Е. Храмова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 77–84.

33. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции / Е. А. Кунгурцева, О. Я. Лещенко, И. Н. Данусевич [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2013. – № 2(2). – С. 197–201.

34. Милушкина, О. Ю. Актуальные вопросы гигиены девочек и девушек-подростков (обзор литературы) / О. Ю. Милушкина, Е. В. Сибирская, П. Ф. Курбанова // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 2. – С. 119–125.

35. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением ППП STATISTICA 6.1): пособие для врачей / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 45 с.

36. Михалевич, И. М. Логистическая регрессия и ROC-анализ в ППП MedCalc при анализе медико-биологической информации: учебное пособие / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2021. – 87 с.

37. Молчанов, О. Л. Микроэкология влагалища. Особенности функционирования в норме / О. Л. Молчанов, Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 1. – С. 65–68.

38. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, Е. Г. Горбань [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 54–58. – DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-54-58

39. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 90–95. – DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-90-95

40. Особенности микробиоценоза влагалища у девочек в возрасте от 3 до 8 лет со склерозирующим лихеном вульвы / А. К. Джангишиева,

В. В. Муравьева, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – № 4. – С. 31–36.

41. Особенности микроэкологии вагинального биотопа девочек-подростков с расстройствами менструаций / Н. М. Воропаева, У. М. Немченко, Е. В. Григорова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 1. – С. 37–44.

42. Особенности репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девушек, проживающих в Тофаларии / Л. В. Рычкова, Т. А. Астахова, О. В. Бугун [и др.] // Экология человека. – 2023. – № 5. – С. 352–361. – DOI: 10.17816/humeco109241

43. Патогенный потенциал микробиоты различных биотопов женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом / Е. А. Кунгурцева, Л. И. Колесникова, М. А. Даренская [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № S2-1. – С. 67.

44. Пестрикова, Т. Ю. Вопросы междисциплинарного подхода к тактике ведения пациенток с воспалительной цервикальной патологией и инфекциями нижнего отдела мочевыводящих путей (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, А. С. Астафьева, Е. А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 112–118. – DOI: 10.35177/1994-5191-2022-3-18

45. Платонова, А. Г. Состояние вагинального биотопа у девочек-подростков с нарушением менструального цикла / А. Г. Платонова, Н. А. Козловская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 53–60. – DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-53-60

46. Плешков, П. В. Инфекции мочевыводящих путей у девочек-подростков на фоне выделения потенциальных возбудителей инфекций, передающихся половым путем / П. В. Плешков // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 31–39.

47. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения / Е. Н. Веселова, А. М. Асланов,

Ю. Ю. Чеботарева [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 40–45. – DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-40-45

48. Пунченко, О. Е. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции / О. Е. Пунченко, Е. А. Березницкая, Е. И. Ермоленко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 18–24. – DOI: 10.18565/aig.2021.3.18-24

49. Рецидивирующий вагинит как главный предиктор акушерской травмы промежности: поиск доказательств / Л. Р. Токтар, Л. М. Михалева, К. И. Ли [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – № S. – С. 74–84. – DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-74-84

50. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Н. В. Спиридонова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 1. – С. 79–95.

51. Роль микробиоты кишечного и репродуктивного тракта в прогрессировании и рецидивировании наружного генитального эндометриоза / О. А. Мелкозерова, Е. П. Браславская, А. А. Михельсон [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 4. – С. 68–74. – DOI: 10.17116/repro20232904168

52. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему / А. В. Зайцев, И. А. Аполихина, Л. А. Ходырева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 40–46. – DOI: 10.18565/aig.2021.5.40-46

53. Савичева, А. М. Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023): Информационный бюллетень / А. М. Савичева, В. С. Москвичёва, М. А. Мартынова ; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2024. – 20 с.

54. Сапожников, В. Г. Хеликобактерассоциированные гастродуодениты у детей / В. Г. Сапожников // Медицинская газета. – 2014. – № 42. – С. 9.

55. Селихова, М. С. Рационализация терапии вагинальных инфекций – выбор гинеколога / М. С. Селихова, Т. И. Костенко, А. А. Смольянинов // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 41–45. – DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-41-45

56. Синдром патологических выделений из половых путей женщины: клинический протокол. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2024. – 112 с.

57. Синдром поликистозных яичников и их взаимосвязь с микробиотой кишечника и влагалища (обзор литературы) / А. С. Толстова, М. В. Морозов, О. В. Родин [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 5. – С. 206–214. – DOI: 10.37882/2223-2966.2021.05.29

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

59. Соловьева, А. В. Нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста / А. В. Соловьева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – № 2(38). – С. 61–66.

60. Состояние биоценоза влагалища в зависимости от видового разнообразия лактобактерий / К. С. Федорова, К. А. Абрамовских, А. Ю. Савочкина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 544–550. – DOI : 10.15789/2220-7619-TSO-16754

61. Способность к биопленкообразованию у возбудителей инфекций, выделенных от пациентов крупного многопрофильного детского стационара / Е. Д. Савилов, Ю. А. Маркова, У. М. Немченко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 32–35. – DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-32-35

62. Существует ли взаимосвязь между микробиотой мочи, влагалища и кишечника при инфекции верхних мочевых путей? / Ю. Л. Набока, М. И. Коган, И. А. Гудима [и др.] // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 38–45. – DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-38-45

63. Товстановская, В. А. Оценка микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом после проведенного лечения с целью определения его эффективности / В. А. Товстановская, А. Е. Алаторских, Ф. Парсай // *Health of Woman*. – 2016. – № 1(107). – С. 154–159.

64. 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.

65. Уварова, Е. В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у детей и неменструирующих подростков / Е. В. Уварова, А. В. Казакова, А. О. Овчинникова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2016. – № 5. – С. 39–44.

66. Хрянин, А. А. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы / А. А. Хрянин, Г. Ю. Кнорринг // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2022. – Т. 98, № 1. – С. 13–18.

67. Чапанова, В. Д. Микрофлора влагалища в норме и при патологии / В. Д. Чапанова, А. Ф. Янгельдина, Н. Н. Митрофанова // *Вестник ПензГУ*. – 2024. – № 1 (45). – С. 21–27.

68. Чеботарева, Ю. Ю. Детская и подростковая гинекология / Ю. Ю. Чеботарева, Ю. А. Петров. – М. : Медицинская книга, 2022. – 248 с. –

69. Чилова, Р. А. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза / Р. А. Чилова, Г. Ф. Проклова, Н. В. Гончаренко // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 39–43. – DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43

70. Шогирадзе, Л. Д. Кишечный микробиоценоз у девочек с аномальными маточными кровотечениями / Л. Д. Шогирадзе, А. А. Суворова // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. – 2019. – № 1. – С. 57–61.

71. Этиологическая картина неспецифического вульвовагинита у девочек / Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, Е. В. Сибирская [и др.] // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2016. – Т. 67, № 2. – С. 12–13.

72. Эффекты комбинированной оральной контрацепции на микробиоту влагалища / Р. И. Габидуллина, Р. Р. Багирли, А. М. Шарапова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 106–110. – DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-106-110

73. A child's urine is not sterile: A pilot study evaluating the pediatric urinary microbiome / D. W. Storm, H. L. Copp, T. M. Halverson [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2022. – Vol. 18, N 3. – P. 383–392. – DOI: 10.1016/j.jpurol.2022.02.025

74. Adverse clinical outcomes among inflammatory bowel disease patients treated for urinary tract infection / O. Ukashi, Y. Barash, E. Klang [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, N 5. – Art. 1359. – DOI: 10.3390/jcm11051359

75. Allergic vulvovaginitis: A systematic literature review / A. S. Oliveira, J. Rolo, C. Gaspar [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2022. – Vol. 306, N 3. – P. 593–622. – DOI: 10.1007/s00404-021-06332-z

76. Altered biomarkers of mucosal immunity and reduced vaginal *Lactobacillus* concentrations in sexually active female adolescents / R. P. Madan, C. Carpenter, T. Fiedler [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 7. – e40415. – DOI: 10.1371/journal.pone.0040415

77. Altered perineal microbiome is associated with vulvovaginitis and urinary tract infection in preadolescent girls / I. Gorbachinsky, R. Sherertz, G. Russell [et al.] // Therapeutic Advances in Urology. – 2014. – Vol. 6, N 6. – P. 224–229. – DOI: 10.1177/1756287214542096

78. Amabebe, E. The vaginal microenvironment: The physiologic role of lactobacilli / E. Amabebe, D. O. C. Anumba // Frontiers in Medicine. – 2018. – Vol. 5. – Art. 181. – DOI: 10.3389/fmed.2018.00181

79. An evaluation of the relationship between genital hygiene practices, genital infection / S. Sevil, O. Kevser, U. Aleattin [et al.] // Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Vol. 3, N 6. – Art. 1000187. – DOI: 10.4172/2161-0932.1000187

80. Analysis of characteristics of vulvo-vaginal infections in 14- to 18-year-old girls in late puberty / L. Xu, Z. Hu, F. Yu [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2020. – Vol. 48, N 8. – P. 1–11. – DOI: 10.1177/0300060520946506

81. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: A 10-year retrospective study in the Netherlands / M. J. Bruins, C. O. dos Santos, R. A. M. J. Damoiseaux [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 40. – P. 2123–2128.

82. Batashki, I. Effect of oral contraceptives on vaginal flora / I. Batashki // *Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 45, N 3. – P. 49–51.

83. 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, N 2. – P. 101–105. – DOI: 10.1007/s12519-016-0078-y

84. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis / X. Wang, L. Jing, P. Yuchen [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 40. – P. 1253–1261. – DOI: 10.1007/s10096-021-04152-2

85. Characterization of a *Lactobacillus gasseri* strain as a probiotic for female vaginitis / J. Zhang, K. Li, T. Cao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, N 1. – Art. 14426. – DOI: 10.1038/s41598-024-65550-y

86. Chee, W. J. Y. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health / W. J. Y. Chee, S. Y. Chew, L. T. L. Than // *Microbial Cell Factories*. – 2020. – Vol. 19, N 1. – Art. 203. – DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4

87. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis / J. M. Macklaim, A. D. Fernandes, J. M. Di Bella [et al.] // *Microbiome*. – 2013. – Vol. 1, N 1. – Art. 12. – DOI: 10.1186/2049-2618-1-12

88. Complications related to pubic hair removal / A. L. DeMaria, M. Flores, J. M. Hirth [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 210, N 6. – P. 528.e1–528.e5. – DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.036

89. Contraception: Influence on vaginal microbiota and identification of vaginal lactobacilli using MALDI-TOF MS and 16S rDNA sequencing / S. E. Fosch,

C. A. Ficoseco, A. Marchesi [et al.] // The Open Microbiology Journal. – 2018. – Vol. 12. – P. 218–229. – DOI: 10.2174/1874285801812010218

90. Decrease in incidence of *Streptococcus pyogenes*-induced vulvovaginitis among prepubertal girls after COVID-19 outbreak / C. Fang, Z. Zhou, M. Zhou [et al.] // Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 54, N 12. – P. 947–950.

91. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes / Y. M. Komesu, D. L. Dinwiddie, H. E. Richter [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 222, N 2. – P. 151–154. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.011

92. Demkin, V. V. Lactoflora species diversity in the vaginal microbiome of Russian women / V. V. Demkin, S. I. Koshechkin // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2024. – Vol. 39. – P. 124–130. – DOI: 10.3103/S0891416824700149

93. Description of the voided urinary microbiota in asymptomatic prepubertal children – A pilot study / L. Fredsgaard, K. Thorsteinsson, C. Bundgaard-Nielsen [et al.] // Journal of Pediatric Urology. – 2021. – Vol. 17, N 4. – P. 545.e1-545.e8. – DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.03.019

94. Evaluation of the inhibitory effects of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* on the adhesion of seven common lower genital tract infection-causing pathogens to vaginal epithelial cells / Y. He, X. Niu, B. Wang [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – Art. 284. – DOI: 10.3389/fmed.2020.00284

95. Garden, A. S. Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions / A. S. Garden // Archives of Disease in Childhood – Education and Practice Edition. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 73–78.

96. Genital hygiene behaviors and associated factors in women living in rural areas of Turkey / D. Adibelli, N. Ö. Kılınc, Y. K. Akpak, D. Kılıç // Elective Medicine Journal. – 2014. – Vol. 2, N 3. – P. 210–214. – DOI: 10.18035/emj.v2i3.163

97. Goje, O. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it / O. Goje, J. L. Munoz // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 84, N 3. – P. 215–224. – DOI: 10.3949/ccjm.84a.15163

98. Gupta, K. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: A prospective evaluation / K. Gupta, S. Hillier, T. Hooton // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 181, N 2. – P. 595–601. – DOI: 10.1086/315267

99. Gut, vaginal, and urinary microbiota as potential biomarkers of sensitization in women with chronic pelvic pain / C. Cardaillac, C. Trottier, C. Brochard [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 233, N 2. – P. 103.e1–103.e18. – DOI: 10.1016/j.ajog.2025.01.013

100. High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females despite moderate risk behaviors / R. E. Bunnell, L. Dahlberg, R. Rolfs [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1999. – Vol. 180, N 5. – P. 1624–1631. – DOI: 10.1086/315080

101. Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial / C. Balle, I. N. Konstantinus, S. Z. Jaumdally [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, N 1. – Art. 5578. – DOI: 10.1038/s41467-020-19382-9

102. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study / J. M. Baeten, P. M. Nyange, B. A. Richardson [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 185, N 2. – P. 380–385. – DOI: 10.1067/mob.2001.115862

103. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium // *Nature*. – 2012. – Vol. 486, N 7402. – P. 207–214. – DOI: 10.1038/nature11234

104. Human vaginal pH and microbiota: An update / K. Godha, K. M. Tucker, C. Biehl [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2018. – Vol. 34, N 6. – P. 451–455. – DOI: 10.1080/09513590.2017.1407753

105. Itriyeva, K. Evaluation of vulvovaginitis in the adolescent patient / K. Itriyeva // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. – 2020. – Vol. 50, N 7. – Art. 100836. – DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100836

106. Jackson, E. C. Urinary tract infections in children: Knowledge updates and a salute to the future / E. C. Jackson // *Pediatrics in Review*. – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 153–164. – DOI: 10.1542/pir.36-4-153

107. Kalia, N. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review / N. Kalia, J. Singh, M. Kaur // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2020. – Vol. 19, N 1. – Art. 5. – DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4

108. Laschke, M. W. The gut microbiota: A puppet master in the pathogenesis of endometriosis? / M. W. Laschke, M. D. Menger // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215, N 1. – P. 68.e1–68.e4. – DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.036

109. Linhares, I. M. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli / I. M. Linhares, P. R. Summers, B. Larsen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 204, N 2. – P. 120.e1–120.e5. – DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.010

110. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by Gram stain among never sexually active pre- and postmenarcheal adolescents in Rakai, Uganda / M. E. Thoma, R. H. Gray, N. Kiwanuka [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 42–47. – DOI: 10.1016/j.jpag.2010.07.002

111. Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis / S. Baka, S. Demeridou, G. Kaparos [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 181. – P. 4149–4155.

112. Microbiological findings of symptomatic vulvovaginitis in Chinese prepubertal girls / B. F. Hu, C. Z. Hua, L. Y. Sun [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2021. – Vol. 34. – P. 799–804.

113. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity / J. A. Dols, D. Molenaar, J. J. Van Der Helm [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – P. 180–193. – DOI: 10.1186/s12879-016-1513-3

114. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / K. E. Fujimura, A. R. Sitarik, S. Havstad [et al.] // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – P. 1187–1191. – DOI: 10.1038/nm.4176

115. Patterns of pediatric and adolescent female genital inflammation in China: An eight-year retrospective study of 49,175 patients in China / H. Gao, Y. Zhang, Y. Pan [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – Art. 1073886. – DOI: 10.3389/fpubh.2023.1073886

116. Personal hygiene and vulvovaginitis in prepubertal children / F. Cemek, D. Odabaş, Ü. Senel [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2016. – Vol. 29, N 3. – P. 223–227.

117. Polycystic ovary syndrome and gut microbiota: Phenotype matters / L. Suturina, N. Belkova, I. Igumnov [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – Art. 7. – DOI: 10.3390/life13010007

118. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, N 29. – P. 8787–8803. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

119. Romano, M. E. Prepubertal vulvovaginitis / M. E. Romano // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 63, N 3. – P. 479–485. – DOI: 10.1097/GRF.0000000000000536

120. Sanfilippo's textbook of pediatric and adolescent gynecology ; 2nd ed. / ed. by J. S. Sanfilippo, E. Lara-Torre, V. Gomez-Lobo. – 2019. – 358 p. – DOI: 10.1201/9781315147659

121. Shin, N. R. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota / N. R. Shin, T. W. Whon, J. W. Bae // *Trends in Biotechnology*. – 2015. – Vol. 33, N 9. – P. 496–503. – DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011

122. Tegegne, T. K. Menstrual hygiene management and school absenteeism among female adolescent students in Northeast Ethiopia / T. K. Tegegne, M. M. Sisay // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – Art. 1118. – DOI: 10.1186/1471-2458-14-1118

123. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: A cross-sectional descriptive study across groups of African women / V. Jespers, J. van de Wijgert, P. Cools [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15. – Art. 115. – DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z
124. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis / X. Chen, Y. Lu, T. Chen [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 631972. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972
125. The genetics of eating disorders / S. E. Trace, J. H. Baker, E. Penas-Lledo [et al.] // Annual Review of Clinical Psychology. – 2013. – Vol. 9. – P. 589–620. – DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185546
126. The gut microbiome and female health / R. Siddiqui, Z. Makhlof, A. M. Alharbi [et al.] // Biology. – 2022. – Vol. 11, N 11. – Art. 1683. – DOI: 10.3390/biology11111683
127. The healthy female microbiome across body sites: Effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle / M. C. Krog, L. W. Hugerth, E. Fransson [et al.] // Human Reproduction. – 2022. – Vol. 37, N 7. – P. 1525–1543. – DOI: 10.1093/humrep/deac094
128. The human vaginal microbiota: From clinical medicine to models to mechanisms / S. Ottinger, C. M. Robertson, H. Branthoover [et al.] // Current Opinion in Microbiology. – 2024. – Vol. 77. – Art. 102422. – DOI: 10.1016/j.mib.2023.102422
129. The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term: a pilot study / C. L. Karlsson, G. Molin, C. M. Cilio [et al.] // Pediatric Research. – 2011. – Vol. 70. – P. 282–286. – DOI: 10.1203/PDR.0b013e318225f765
130. The presence of *Lactobacillus* spp. and its effect on the occurrence of other microorganisms in the reproductive tract of Polish women / A. Kiecka, K. Rak, J. Białecka [et al.] // Polish Journal of Microbiology. – 2024. – Vol. 73, N 3. – P. 265–273. – DOI: 10.33073/pjm-2024-024

131. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: From bench to bedside / T. Meštrović, M. Matijašić, M. Perić [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 7. – DOI: 10.3390/diagnostics11010007
132. The urinary, vaginal, and perineal microbiome: Commonalities and differences / A. Nasse, M. F. Noronha, L. Brubaker [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2025. – Vol. 36, N 6. – P. 1173–1186. – DOI: 10.1007/s00192-025-06144-8
133. The vaginal microbiome and preterm birth / J. M. Fettweis, M. G. Serrano, J. P. Brooks [et al.] // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1012–1021. – DOI: 10.1038/s41591-019-0450-2
134. The vaginal microbiome and reproductive health in adolescents and adults / S. Malave-Ortiz, M. E. Calvert, M. I. Hood-Pishchany [et al.] // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2025. – Vol. 38, N 2. – P. 117–123. – DOI: 10.1016/j.jpag.2024.12.008
135. The vaginal microbiome: II. Vaginal dysbiotic conditions / A. Lev-Sagie, F. De Seta, H. Verstraelen [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2022. – Vol. 26, N 1. – P. 79–84.
136. The vaginal microbiota and behavioral factors associated with genital *Candida albicans* detection in reproductive-age women / S. E. Brown, J. A. Schwartz, C. K. Robinson [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2019. – Vol. 46, N 11. – P. 753–758. – DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001066
137. Thursby, E. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochemical Journal*. – 2017. – Vol. 474, N 11. – P. 1823–1836. – DOI: 10.1042/BCJ20160510
138. Upashe, S. P. Assessment of knowledge and practice of menstrual hygiene among high school girls in Western Ethiopia / S. P. Upashe, T. Tekelab, J. Mekonnen // *BMC Women's Health*. – 2015. – Vol. 15. – Art. 84. – DOI: 10.1186/s12905-015-0245-7

139. Vaginal microbiome: Normalcy vs dysbiosis / V. S. Saraf, S. A. Sheikh, A. Ahmad [et al.] // *Archives of Microbiology*. – 2021. – Vol. 203, N 7. – P. 3793–3802. – DOI: 10.1007/s00203-021-02414-3

140. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women / R. J. Hickey, X. Zhou, M. L. Settles [et al.] // *mBio*. – 2015. – Vol. 6, N 2. – e00097-15. – DOI: 10.1128/mBio.00097-15

141. Vehapoglu, A. Clinical symptoms and microbiological findings in prepubescent girls with vulvovaginitis / A. Vehapoglu, M. C. Kıyak // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – 2022. – Vol. 35, N 6. – P. 629–633. – DOI: 10.1016/j.jpag.2022.07.005

142. Vulvovaginitis in a pediatric population: Relationship among etiologic agents, age and Tanner staging of breast development / S. Giugno, P. Risso, D. Ocampo [et al.] // *Archivos Argentinos de Pediatría*. – 2014. – Vol. 112. – P. 65–74.

143. Xie, Q. The risk factors for negative emotions in parents of children with bacterial vulvovaginitis and its impact on prognosis: A retrospective cohort study / Q. Xie, L. Wang, M. He // *Translational Pediatrics*. – 2023. – Vol. 12, N 4. – P. 670–680. – DOI: 10.21037/tp-23-183

144. Zare, M. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections / M. Zare, M. J. G. T. Vehreschild, F. Wagenlehner // *BJU International*. – 2022. – Vol. 129, N 6. – P. 668–678. – DOI: 10.1111/bju.15630