

На правах рукописи

Костоева Зарета Абасовна

ДИСБИОЗЫ ВЛАГАЛИЩА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**14.01.01 - акушерство и гинекология
14.01.08 - педиатрия**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Волгоград – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Чеботарева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сависько Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления "Гинекологическая эндокринология" негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа».

Кохреидзе Надежда Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая гинекологическим отделением для подростков клиники Института перинатологии и Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

Длин Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор Института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

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

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1) С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; на сайте www.volgmed.ru, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.008.10
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Приоритет охраны здоровья детей – важнейший принцип охраны здоровья граждан в Российской Федерации (РФ). В 2017 г. стартовал проект «Десятилетие детства», педиатрическая служба принимает основную нагрузку в реализации этого масштабного начинания. Девочки – генофонд нации, остаются самой малочисленной и уязвимой частью демографии РФ (Радзинский В.Е., 2017). Большинство из них уже в периоде детства имеют соматические и гинекологические заболевания (Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н., 2018). Часто последние являются следствием экстрагенитальной патологии (Гуркин Ю.А., 2017). Междисциплинарный подход с участием как педиатрической, так и акушерско-гинекологической служб лежит в основе формирования репродуктивного здоровья современных девочек (Баранов А.А. и соавт., 2014). Диспансеризация с комплексной оценкой состояния здоровья остается основным методом управления процессами формирования индивидуального здоровья ребенка (Сависько А.А. и соавт., 2019). Ответственный за диспансеризацию – врач-педиатр участковый (Длин В.В. и соавт., 2020). Однако диспансеризация девочек – это комплекс мероприятий, включая медицинский осмотр врача-акушера-гинеколога здоровых девочек и пациенток с хроническими заболеваниями. Актуальность проводимого исследования связана с тем, что именно в структуре детской поликлиники предусмотрен акушерско-гинекологический кабинет, а в штатные нормативы введена должность врача-акушера-гинеколога.

Одной из актуальнейших аспектов современной медицины, включая педиатрию и гинекологию, является влияние микробиоты на здоровье человека. При этом для сохранения здоровья в будущем наибольшее внимание должно уделяться развитию и поддержанию детской микробиоты (Захарова И.Н., 2019). Состав микробиоты при рождении и в раннем возрасте имеет решающее значение для развития всех органов, включая репродуктивную систему.

В периоде детства часто встречаются педиатрические гинекологические проблемы, связанные с рецидивирующим течением вульвовагинита (ВВ) (Yilmaz A.E. et al., 2012; Garden A.S. et al., 2018; Loveless M., Myint O., 2018). Следует отметить ухудшение соматического здоровья современных девочек, 80% которых имеют экстрагенитальные заболевания, включая инфекции мочевых путей (ИМП) и частые острые респираторные инфекции (ОРИ) (Длин В.В. и соавт., 2017; Гуркин Ю.А., 2017; Fleisher G.R. et al., 2018). В современной педиатрии выделяют диспансерную группу часто болеющих детей (ЧБД), для которых характерны повторные острые респираторные инфекции (более 5-6 раз в год) (Альбицкий В.Ю., Шер С.А., 2016). В настоящее время отмечается рост часто болеющих ОРИ девочек, которые страдают рецидивирующими формами ВВ (Нестерова И.В. и соавт., 2018). Однако полагают, что у ЧБД из-за хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания (Самсыгина Г.А., 2019).

Патогенез рецидивирующего течения ВВ остается недостаточно ясным.

Известно, что в детском возрасте иммунная система отличается чрезвычайной чувствительностью к стрессовым факторам, ассоциированным с частыми простудными заболеваниями, дисбиотическими состояниями, острыми кишечными инфекциями или ИМП (Чеботарева Ю. Ю. и соавт., 2019).

Выявлены особенности микроэкологии влагалища в дошкольном возрасте в норме и при изолированном ВВ (Уварова Е.В. и соавт., 2015). Разработаны принципы прогноза развития ВВ, связанные со стадиями полового развития (Казакова А.В., 2019). Однако состояние влагалищного микробиоценоза при сочетанных формах ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста остается недостаточно изученным. Показано, что ВВ на фоне вирусной или бактериальной диарей отличается характерной коморбидной симптоматикой по сравнению с изолированной формой заболевания (Михайленко Е. Л., 2010). Однако проблемы дифференциальной диагностики, связанные с коморбидностью симптоматики сочетанных ВВ не решены.

Ряд авторов в лечении ВВ отдают предпочтение антибактериальным, антисептическим препаратам (Миронова А.В. и соавт., 2017). Однако такое лечение оказывается не эффективным у девочек с хроническими экстрагенитальными заболеваниями, сопровождается рецидивами ВВ (Randjelovic G. et al., 2017). Считают, что антибиотики, нарушая состояние микробиоты, депривируют некоторые штаммы бактерий, необходимые для нормальной работы иммунной системы, при этом происходит задержка развития последней, кишечника и микробиома ребенка (Захарова И.Н., 2019).

Патогенетические аспекты адьювантной терапии (АТ) хронического ВВ у девочек дошкольного возраста также остаются нерешенными. Так, при рецидивирующем течении ВВ не обосновано включение рациональной иммунокоррекции. В настоящее время человеческий рекомбинантный интерферон (ИФН) альфа-2b достаточно изучен в плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях, доказавших его высокую лечебную и профилактическую эффективность у детей (Нестерова И.В. и соавт., 2018). Однако роль ИФН в профилактике рецидивирующего течения ВВ у девочек дошкольного возраста патогенетически не обоснована. Эффективность бактериофагов показана при лечении заболеваний мочеполовой системы у детей раннего возраста (Попова В.М. и соавт., 2018). Однако практически отсутствуют исследования в области применения бактериофагов у дошкольниц с рецидивирующим течением ВВ.

Проблема лечения рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста остается междисциплинарной сложной задачей, стоящей перед врачами-акушерами-гинекологами, врачами-педиатрами участковыми, нефрологами. Необходима разработка алгоритма комплексной терапии, включающей элементы адьювантной патогенетически обоснованной коррекции. Такой подход предотвращает рецидивы ВВ, развитие менструальной и репродуктивной дисфункции в будущем.

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что микробиотические

нарушения в детском возрасте остаются междисциплинарной проблемой глобального уровня в педиатрии, патогенез рецидивирующего течения вульвовагинита остается крайне дискутабельным. В исследованиях были показаны особенности микроэкологии влагалища в дошкольном возрасте в норме и при изолированном ВВ (Батырова З.К., Уварова Е.В. и соавт., 2015). Разработаны принципы прогноза развития ВВ, связанные со стадиями полового развития, основанные на применении генетических методов (Казакова А.В., 2019). Установлена роль вирусной и бактериальной диарей в развитии ВВ, наличие коморбидной симптоматики и эффективности пробиотиков в комплексной терапии (Михайленко Е.Л., 2010). Однако особенности микробиоценоза влагалища при сочетанных формах ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста остаются недостаточно изученными с помощью молекулярно-генетического секвенирования, не уточнена роль микробиотических расстройств в становлении общей резистентности организма, связанной с изменением возрастного гормонального и иммунного статуса. Данные о коморбидной симптоматике ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста в современной литературе практически не описаны.

Патогенез рецидива ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, приводящего к частым обращениям к врачу-акушеру-гинекологу и врачу-педиатру участковому, назначению повторных курсов антибиотиков, дискутабелен, оптимальные рекомендации в области диспансерного ведения данной когорты пациенток в поликлинических условиях вызывают большие трудности (Гуркин Ю.А. и соавт., 2019).

В настоящее время адъювантная терапия приобретает актуальное значение в лечении ряда гинекологических заболеваний, включая ВВ (Кузнецова И.В. и соавт., 2019; Voss-Heine I., 2017). Предлагают физиотерапевтические методики, включая применение низкоэнергетического лазера, кавитированных растворов и т. д. (Батырова З.К. и соавт., 2017). Описано лечение ВВ с помощью комбинированной иммунотерапии (Нестерова И.В. и соавт., 2018). Однако высокие дозировки ИФН, продолжительность лечения и применение сочетания двух иммуномодулирующих препаратов могут привести к декомпенсации незрелой иммунной системы у ЧБД.

История применения бактериофагов в клинике разнообразных воспалительных заболеваний достаточно длительная, при этом многие проблемы, связанные с их эффективностью и безопасностью недостаточно изучены (Зурабов А.Ю. и соавт., 2012). Выявлено, что бактериофаги таргетно подавляют устойчивые к антибиотикам штаммы вызывающих гнойно-септические инфекции микробов (Зурабов А.Ю. и соавт., 2016). При рецидивирующем характере ВВ предлагают использовать бактериофаги как самостоятельное средство (Климова О.И. и соавт., 2018; Полищук И.С. и соавт., 2019). Однако научных изысканий по использованию фаготерапии у девочек-дошкольниц с рецидивирующим течением ВВ практически нет. Адъювантная терапия при рецидивах ВВ патогенетически не обоснована, не разработана для применения в практическом здравоохранении.

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

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, простудных заболеваний, инфекций мочевых путей у девочек-дошкольниц Республики Ингушетия в период 2013-2018 гг.
2. Выявить ведущие факторы риска развития рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.
3. Установить параметры физического и нервно-психического развития, уровень резистентности организма, состояние общего и локального иммунного статуса, закономерности структурно-функциональных преобразований репродуктивной системы у пациенток дошкольного возраста с рецидивирующим течением вульвовагинита.
4. Проанализировать особенности вагинального микробиоценоза при рецидивирующем течении вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.
5. Создать математическую модель прогнозирования рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста и оценить ее эффективность.
6. Обосновать новые патогенетические подходы к профилактике и персонафицированной адьювантной терапии вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста.
7. Провести сравнительный анализ, оценить эффективность персонафицированной адьювантной терапии при рецидивирующем течении вульвовагинита и выявить закономерности изменения вагинальной микрофлоры на фоне использования различных схем лечения.
8. Разработать и внедрить практические рекомендации по диспансерному наблюдению, прогнозированию и превенции рецидивирующего течения вульвовагинита у часто болеющих девочек и пациенток с рекуррентными инфекциями мочевых путей дошкольного возраста в условиях работы современной детской поликлиники.

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

Впервые дана комплексная оценка состояния здоровья ЧБД и пациенток с ИМП, страдающих рецидивирующим ВВ, с учетом 6 основных принципов педиатрии, включая данные анамнеза, особенности физического и нервно-

психического развития, уровня резистентности организма, функционального состояния репродуктивной системы, детального рассмотрения коморбидных клинических признаков.

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

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

Впервые изучена диагностическая значимость и приемлемость молекулярно-генетического метода в детекции спектра вагинального микробиоценоза при рецидивирующем течении ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста. Выявлено, что рецидивы ВВ у пациенток с ИМП связаны с логарифмическим ростом грамотрицательной аэробной микрофлоры на фоне нарушения иммунного статуса, что приводит к персистенции инфекции и развитию рецидива воспалительного процесса; у ЧБД рецидивирование ВВ связано с ростом коагулазопозитивных стафилококков.

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

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

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

социальным анамнезом, включая проживание в сельской местности [OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], многодетностью [OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001], отягощенным биологическим анамнезом, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [OR=21,11(14,1-60,2), p=0,001].

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

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

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

Разработаны и патогенетически обоснованы основные принципы адьювантной терапии (АТ) с использованием интерферона с включением антиоксидантов (ИФН+АО) и комплекса бактериофагов (КБФ). В практику врача акушера-гинеколога и врача-педиатра участкового детской поликлиники внедрены лечебно-диагностические алгоритмы при ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП.

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

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

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

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

Разработаны математические модели прогноза рецидивирующего течения ВВ, которые с учетом степени риска позволили определить основные принципы диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП. Установлена высокая эффективность использования прогностических моделей в снижении рецидивов ВВ в поликлинических условиях.

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

Методология и методы исследования. Методология проведенного исследования соответствовала научному направлению - репродуктивное здоровье детей и подростков, включая две современные научные платформы – репродуктивное здоровье и педиатрия. В решении проблем исследования использован междисциплинарный подход, на стыке двух специальностей, с учетом принципов доказательной медицины. Дизайн исследования получил одобрение комиссии локального этического комитета ГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №21/18 от 2018).

Были выбраны 4 научных вектора, включающих изучение состояния репродуктивного и соматического здоровья девочек дошкольного возраста, проживающих на территории РИ, выявление взаимосвязи развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с частыми простудными заболеваниями и ИМП; определение медико-социальных факторов риска развития рецидивирующего течения ВВ у дошкольниц с учетом региональной специфики; разработка и внедрение алгоритма профилактики и лечения ВВ у дошкольниц с использованием ИФН, КБФ и внедрение

предложенного алгоритма в поликлиническую практику здравоохранения РИ.

Клиническое исследование проведено в период 2012-2018 гг. на кафедрах акушерства и гинекологии №2 (заведующий кафедрой – д.м.н., проф. Петров Ю.А.), поликлинической и неотложной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., проф., Заслуженный врач Российской Федерации Сависько А.А.), в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек-подростков Ростовского государственного медицинского университета (руководитель – д.м.н. Чеботарева Ю.Ю.) и на клинических базах, включающих ГБУ «Республиканская детская поликлиника» (гл. врач - Евлоева Д.А.), ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) (гл. врач - Кодзоева Э.Б.), в женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией - Тангиева М.Ю.) г. Назрань, РИ. Применялись современные методы исследования, включая иммуноферментный анализ гормонов, ПЦР в режиме реального времени, бактериологическое исследование вагинального секрета, ряд биохимических и цитоскопических тестов.

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

снижены колонии облигатных анаэробов ($p < 0,05$).

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

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

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

Основные положения работы представлены и обсуждены на 66-67 итоговых научных конференциях молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, 2012, 2013); I Национальном форуме «Репродуктивное здоровье, как фактор демографической стабилизации» (Ростов-на-Дону, 2012); VI Региональном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012); VII Международном Конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2013); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); II, III Региональных научно-практических конференциях «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2014, 2016); Юбилейном Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); 2 Итоговой научной сессии молодых учёных Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, 2015); Юбилейной научно-практической конференции педиатров Юга

России «Актуальные вопросы педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2014); II Региональной научно-практической конференции «Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека» (Ростов-на-Дону, 2015); I Межрегиональной научно-практической конференции / ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России «Медико-гигиенические проблемы репродуктивного здоровья детей и молодёжи» (Ростов-на-Дону, 2016); XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Дни молекулярной медицины на Дону (Ростов-на-Дону, 2016); Международной научно-практической конференции «Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания» (Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, 2016); Международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П.Е. Ладана «Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины» (Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, 2018); V- VI Межрегиональной научно-практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2018, 2019); VI-XIII общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2013-2020); III-VI общероссийских конференциях с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017-2020); III Общероссийской конференции с международным участием «Flores vitae. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 29-30 ноября 2019).

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

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

Публикации автора по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 48 научных работ, в том числе 21 - из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных положений диссертации на соискание ученой степени доктора наук рекомендуемых ВАК, 7 - публикаций в журналах, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus». Получен патент РФ «Способ лечения вульвовагинита» RU

2735079 С1, заявка №2020109254.

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

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 280 источников (195 - отечественных и 85 - зарубежных). В диссертации представлено 64 таблицы, приведено 70 рисунков и фотографий.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. На I этапе было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого, на основе данных медицинского информационно-аналитического центра РИ, Министерства здравоохранения РИ за период 2013-2018 гг., был проведен сравнительный анализ распространенности ВВ, диспансерной группы ЧБД, рекуррентных ИМП (N11.0 - не обструктивный хронический пиелонефрит, N 30.1 – хронический интерстициальный цистит, первичные, без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей ИМП, более 2 случаев за 6 месяцев) у дошкольников в возрасте 3-6 лет. Проанализировано 2026 амбулаторных историй развития (учетная форма № 112/у) и медицинских карт (форма № 026/у) ребенка, из них диспансерная группа ЧБД - 806, пациентки с ИМП – 564, пациентки с ВВ – 596 и 60 - девочки 1, 2 групп здоровья с частотой ОРИ не более 5 за год. Из них в соответствии с критериями включения и исключения, рандомизировано 228 дошкольников, которых стратифицировали на группы: 1 группа (n=84) – ЧБД, страдающие ВВ; 2 группа (n=65) пациентки с рекуррентной ИМП, страдающие ВВ; 3 группа (n=39) – изолированный ВВ (N 76.1); 4 группа (n=40) - девочки 1, 2 группы здоровья.

Критерии включения в 1 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1); частые простудные заболевания, более 5-6 за год; во 2 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1); рекуррентные ИМП (N11.0, N 30.1, первичные, без наличия структурных аномалий мочевыводящих путей, с частотой более 2 случаев за 6 месяцев); в 3 группу - возраст 3-6 лет; хронический ВВ (N76.1); в 4 группу – возраст 3-6 лет; девочки 1, 2 группы здоровья, ОРИ менее 5 раз в год.

Критериями исключения в 1-3 группах явились наличие у девочки иных соматических, эндокринных, инфекционных, паразитарных заболеваний; наличие

специфических влагалищных инфекций, ОРИ менее 5 раз в год, отсутствие ИМП.

2 этап — проспективное когортное клиническое исследование, проведенное в ГБУ «Республиканская детская поликлиника» (гл. врач - Евлоева Д.А), ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) (гл. врач - Кодзоева Э.Б.), в женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией - Тангиева М.Ю.) г. Назрань, РИ в 2013-2018 гг. Всего автором лично 2013-2018 гг. были обследованы, пролечены 1563 девочки в возрасте 3-6 лет с ВВ. 539 девочек с частыми простудными заболеваниями и ВВ наблюдали совместно с врачами-педиатрами участковыми ГБУ «Республиканская детская поликлиника» и 428 девочек с ИМП и ВВ с врачами-педиатрами участковыми и нефрологами ГБУ «Республиканская детская поликлиника». Из вышеперечисленной когорты рандомизировано 149 девочек, из них были выделены следующие группы: 5 группа (n=42) – ЧБД+ВВ, 6 группа (n=45) - ИМП+ВВ, 7 группа (n=32) - изолированный ВВ (иВВ), 8 группа (n=30) – девочки 1, 2 групп здоровья.

Критериями включения в 5 группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N76.1); в анамнезе более 5 случаев ОРИ за год; наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний; в 6 группу - согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N 76.1); в анамнезе рекуррентные первичные ИМП (N11.0, N 30.1), более 2-х неосложненных случаев за 6 месяцев; наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний; в 7 группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3-6 лет; ВВ (N 76.1); наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.); отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний, указаний на наличие в анамнезе более 5 случаев ОРИ за год или ИМП (N 30.1); в 8 группу – возраст 3-6 лет; девочки 1, 2 групп здоровья с отсутствием ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения, отсутствием антибактериальной терапии в течение 1 года, наличие данных всех исследований (антропометрии, ПЦР влагалищного секрета, ИФА гормонов, фенотипирования лимфоцитов, характеристика адаптационных реакций и т.д.), информированного согласия родителей. Критериями исключения в 5-7 группах послужили наличие инфекционных, паразитарных заболеваний различной этиологии и локализации, атопического дерматита, а также отказ от участия в исследовании; в 8 группе - отказ от участия в исследовании.

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

верифицировался в условиях педиатрического участкового наблюдения, включая общедоступные методы диагностики, такие как общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, УЗИ мочевого пузыря, почек, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), бактериологическое исследование мочи, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтиграфию почек. Как материал исследования нами использованы выписки, полученные из историй развития (учетная форма №112/у) и медицинских карт (форма №026/у) ребенка, анкеты пациенток с занесенными параметрами, полученных результатов как основных, так и дополнительных методов обследования.

Эффективность внедрения модели прогнозирования рецидива ВВ оценивалась у 234 девочек в возрасте 3-6 лет из диспансерной группы часто болеющих детей, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 48 (20,5 %) пациенток, средний риск – у 94 (40,2 %), высокий риск 92(39,3%)

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

Комплексная оценка состояния здоровья пациенток проводилась с учетом 6 критериев, определяющих состояние здоровья. Первый признак, определяющий состояние здоровья, связан с учетом анамнестических данных. Проанализированы основные параметры социального анамнеза, включая полноту семьи, возраст, образование и профессию родителей, психологический климат в семье, наличие в семье вредных привычек и асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальную обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка и уход за ним. Оценивали социальный анамнез по следующим критериям: благополучный - факторы риска отсутствуют; неблагополучный – 3-4 фактора риска; группа риска по отягощенности социального анамнеза – 1-2 фактора риска. Учитывали состояние генеалогического анамнеза. Анализ данных биологического анамнеза проводили на основании полученных сведений о развитии ребенка начиная с антенатального периода. Критерии оценки биологического анамнеза: отягощенный - наличие 1 и более факторов риска; неотягощенный – отсутствие факторов риска.

Уровень физического развития ребенка – второй определяющий показатель его здоровья. Оценка проводилась с учетом антропометрических показателей ребенка (вес, рост, окружность грудной клетки) в возрастной динамике с последующим интегральным анализом с использованием центильных шкал. Тип телосложения характеризовали с помощью метода Р. Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989). Гармоничность физического развития выявлялась согласно разнице номеров коридоров двух базовых параметров антропометрии. Физическое развитие расценивали по следующим вариантам: гармоничное – разность не более 1; умеренно дисгармоничное – разность более 2; гетерохронное – 3 и более.

К третьему критерию здоровья относят нервно-психическое развитие. С

помощью модифицированной шкалы Цунга (Хашагульгова Х.У., 2010) определяли психоэмоциональные нарушения с вычислением индекса тревоги.

В педиатрии уровень резистентности организма относят к четвертому критерию здоровья ребенка. Оценивали степень резистентности (СР) – кратность ОРИ у ребенка за 1 год, предшествующий исследованию. Оценка СР по степени: высокая - до 3-х ОРИ за год; низкая – 4-7 ОРИ за год; очень низкая - равно и более 8 ОРИ за год. Учитывали характерные критерии ввода в диспансерную группу ЧБД: 4-5 лет – более или равно 6 ОРИ за год; старше 5 лет – более или равно 5 ОРИ за год. Рассчитывали инфекционный индекс (ИИ), соответствующий отношению суммы всех случаев ОРИ за год к возрасту ребенка (норма 1,1- 3,5). Определяли индекс резистентности (ИР), соответствующий отношению числа перенесенных девочкой ОРИ к числу месяцев наблюдения (норма - больше или равно 0,33).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Stat Fax 2100, с использованием тест систем ООО Вектор Бест (г. Ростов-на-Дону) проведено определение в сыворотке периферической крови концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстриола (Е₃), эстрадиола (Е₂), кортизола.

Адаптационные реакции оценивали по методике Л.Х. Гаркави и соавт. (1999).

Для оценки состояния иммунной системы использовалась оценка лейкоцитарной формулы крови, показатели СРБ, фенотипирование лимфоцитов (основные субпопуляции Т-, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток) - CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, 56). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли ИФНа, ИФНγ (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Ростов-на-Дону). Для фенотипирования лимфоцитов использовали методику проточной цитометрии с использованием моноклональных антител для идентификации и количественного определения кроветворных клеток, которые имеют специфические антигены, называемые "кластерными обозначениями" (CDs). Типичная панель маркеров, используемых для идентификации основного подмножества лимфоцитов, включала CD3, CD4, CD8, CD19/20 и CD16/56.

Пятый критерий здоровья – функционирование различных систем организма. В нашем случае – анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы девочки 1, 2 группы здоровья и как, альтернатива – ЧБД и пациентки с ИМП. Проводили специализированное гинекологическое обследование, включая осмотр наружных половых органов, девственной плевы, ректо-абдоминальный осмотр. Гинекологическая оценка девочки проводилась с учетом конкретных жалоб, симптомов. Вагинальные культуры получали до вагиноскопии. Осмотр вульвы проводился с помощью кольпоскопа. Кольпоскоп увеличивал исследуемую область и позволял фотографировать области, представляющие интерес. Мы также использовали увеличение с отоскопом (без зеркала) или камерой 35 мм с макро-объективом. Учитывали анатомические варианты девственной плевы.

Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически, бактериологически и с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени. Материалом для бактериоскопического исследования служил влагалищный секрет, который забирался из заднего свода влагалища через гименальное кольцо при помощи одноразового урогенитального зонда. Мазки окрашивали по Граму. Результаты бактериоскопии оценивали с указанием типа микробиоценоза влагалища (нормоценоз (лейкоциты до 5 в поле зрения), переходный тип (лейкоциты от 5 до 20 в поле зрения, большое количество кокковой микрофлоры), ВВ (лейкоцитов более 20 в поле зрения, большое количество кокковой микрофлоры)).

Комплексная количественная ПЦР с использованием тест-системы «Фемофлор-17» (ООО «НПО ДНК-Технология») использована для оценки микробиоценоза влагалища. Оценивали в абсолютных показателях общую бактериальную массу (ОБМ), количество *Lactobacillus spp.*, факультативно-анаэробных микроорганизмов, включая сем. *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*+*Veilonella spp.*+*Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*+*Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*), дрожжеподобные грибы (*Candida spp.*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureahlasma(urealyticum+parvum)*).

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

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

Для лечения ВВ проводилось комплексное медикаментозное лечение, с учетом стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища (приложение к приказу МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 852 н). Лечение ВВ делилось на стандартное (СТЛ), с применением антибактериальных и антисептических препаратов, и адъювантную терапию (АТ), включая использование геля, содержащего комплекс бактериофагов (КБФ) и иммуномодулирующего препарата, содержащего рекомбинантный интерферон альфа 2b и высокоактивные антиоксиданты - аскорбиновую кислоту и альфа токоферола ацетат (ИФН+АО). В зависимости от метода коррекции пациентки каждой группы были разделены на получающие СТЛ и АТ с применением КБФ и ИФН+АО. Оценка эффективности лечения проводилась по данным специализированного гинекологического обследования, оценки биоценоза

влагалища по результатам микроскопии и количественной ПЦР вагинального секрета в режиме реального времени.

СТЛ: на 1 этапе проводилось промывание вагины через одноразовый катетер 0,01% раствором Мирамистина в течение 5-7 дней и интравагинальное введение эмульсии, содержащей Неомицина сульфат 35 000 МЕ, Полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, Нистатин 100 000 МЕ в течение 6 дней. 2 этап лечения заключался в репаративной коррекции и восстановлении вагинальной экосистемы. Использовали аппликации 10% метилурациловой мази на вульву 2-3 раза в день в течение 7 дней.

В АТ использовали суппозитории ректальные, содержащие интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (ИФН) 150 000 (500 000) МЕ, назначали 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Также применен гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» (свидетельство о государственной регистрации препарата № KZ.16.01.79.001. E.003055.10.13 от 30.10.2013 г., ТР ТС 009/2011), содержащий комплекс из 40 видов бактериофагов из коллекции ООО НПЦ «Микромир», подавляющих рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин», в дальнейшем КБФ, назначали по следующей схеме: 3-5 мл на область вульвы 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель наносили после введения ректальных свечей. Контроль состояния микрофлоры влагалища осуществляли сразу после лечения, через 1 месяц и 12 месяцев, частоту возникновения ВВ оценивали в течение 12 месяцев наблюдения.

При сочетании ВВ и ИМП назначали фитопрепарат на основе золототысячника.

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

Статистическая обработка исходных рядов признаков выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли отношение шансов (OR) и относительный риск (RR), которые приводили с 95% доверительным интервалом. В основу построения уравнения прогноза рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП легла линейная регрессионная модель с искомыми коэффициентами регрессии, выполненная на основе множественного регрессионного анализа. О достоверности модели свидетельствовал уровень значимости критерия Фишера – $p < 0,05$ и степень описания моделью процесса (RI). При $0,85 < RI < 0,95$ – удовлетворительная аппроксимация и модель в целом адекватна описываемому явлению.

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведения нашего исследования было установлено, что среди девочек дошкольного возраста, проживающих на территории РИ, выявляется высокая частота рекуррентных ИМП, увеличение доли ЧБД и распространенности в этих диспансерных группах ВВ. Частота диспансерной группы ЧБД находилась на стабильно высоком уровне с 2013 по 2016 гг., при этом с 2017 г. наблюдалась достоверная тенденция к снижению в 1,4 раза и 1,5 раз, соответственно (10,7%; 10,4% против 15,2% в 2013 г.) ($p < 0,05$). Установлено, что достоверное увеличение распространенности ВВ в 2015 г. коррелировало с ростом частоты ИМП ($r=0,76$; $p < 0,05$) и ЧБД ($r=0,72$; $p < 0,05$). Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г. также было взаимно связано со снижением частоты ЧБД ($r=0,78$; $p < 0,05$) и пациенток с рекуррентными ИМП ($r=0,82$; $p < 0,05$). Самсыгина Г.А. (2019) полагает, что у ЧБД основной патологией являются хронические заболевания. У девочек-дошкольниц – это рецидивы ВВ. Комплексные подходы с участием врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров участковых в профилактике и лечении сочетанных ВВ в дошкольном возрасте способствуют снижению заболеваемости.

Установлено, что у ЧБД и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ, чаще отмечается рецидивирующее течение ВВ ($p < 0,05$). Отсутствие коррекции и реабилитации ВВ в данной когорте пациенток может привести к стойким нарушениям вагинального микробиоценоза, «вагинальному бесплодию» (Гуркин Ю.А., 2017). Это определило вектор наших исследований, связанных с изучением особенностей вагинальной микробиоты у девочек дошкольного возраста с учетом экстрагенитальной патологии (ЧБД, пациентки с рекуррентными ИМП) и специфики региональных факторов риска.

При изучении медико-социальных факторов в ходе ретроспективного этапа исследования, выявлено, что пациентки с ВВ на фоне рекуррентных ИМП, в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и изолированным ВВ, чаще проживали в селе (86,2% против 22,6% и 17,9%, соответственно, $p < 0,001$). Состояние здоровья детей, проживающих в сельской местности, в настоящее время проблематично и определенные трудности возникают у многодетных семей (Хутиева М.Я., 2017). Пациентки 1 и 2 групп, с сочетанными формами ВВ, в сравнении с девочками 3 группы с изолированным ВВ, значимо чаще были из многодетных семей (61,9%, 90,8% против 7,6%, соответственно, $p < 0,001$) и чаще относились к группе не организованных дошкольников (59,5%, 81,5% против 25,6%, соответственно, $p < 0,001$). У ЧБД и пациенток с ИМП, по сравнению с пациентками с изолированным ВВ, значимо преобладал отягощенный социальный анамнез, с достоверно низкими социальным статусом и уровнем образования у родителей девочек. Это свидетельствует о связи клинических и социальных аспектов в группе ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП, страдающих ВВ.

У пациенток с сочетанными формами ВВ, по сравнению с дошкольницами с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, установлено значимое преобладание факторов риска в биологическом анамнезе. Осложнённое течение

антенатального периода значимо чаще встречалась у пациенток 1, 2 групп, по сравнению с девочками с изолированным ВВ 3 группы и девочками 4, контрольной группы. У ЧБД 1 группы в антенатальном анамнезе отмечались такие состояния как рвота беременных (16,7%), угрожающий аборт во II триместре (14,3%) и преждевременные роды в III триместре (11,9%). При этом, у пациенток с ИМП 2 группы антенатальная патология, включая гестационный пиелонефрит (21,5%), рвоту беременных (18,5%), угрожающий аборт в I триместре (13,5%) отмечалась чаще, чем у ЧБД (83,1% против 64,7%, соответственно, $p < 0,05$). Выявлено, что у девочек с сочетанными формами ВВ 1 и 2 групп продолжительность грудного вскармливания была достоверно короче, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы. Кольчугина А.Н. (2018) указывает на влияние осложнений беременности на формирование у ребенка склонности к частым простудным заболеваниям. Елгиной С.И. и соавт. (2017) показан перинатальный след в формировании нарушений репродуктивного здоровья современных девочек, включая снижение овариального резерва. В отличие от этого результаты нашего исследования показывают, что патологическое течение антенатального периода в когортах пациенток с сочетанными формами ВВ — это неблагоприятный фон, на котором в дальнейшем развивается стойкое нарушение влагалищного микробиоценоза, приводящее к рецидивирующему течению ВВ.

Ведущим клиническим признаком у обследуемых пациенток 1, 2, 3 групп являлись выделения из половых путей (89,3%, 73,8%, 100%, соответственно). Установлено, что у пациенток с ИМП 2 группы, по сравнению с пациентками 1 и 3 групп, практически в 100% случаев имела место лейкоцитурия, в 46,2% - дизурия, чаще отмечался дискомфорт в области гениталий (40% против 28,6% и 20,5%, соответственно, $p < 0,05$). Длительность заболевания ВВ у пациенток с ИМП и ЧБД была значимо выше, чем у девочек с изолированным ВВ. Установлено, что количество рецидивов ВВ у пациенток 1 и 2 групп было значимо больше, чем у пациенток 3 группы с изолированным ВВ ($p < 0,0001$). При этом у ЧБД 1 группы рецидивов было достоверно больше, чем во 2 группе, у пациенток с рекуррентными ИМП ($p = 0,002$).

Полученные нами данные свидетельствовали о тенденции к ускорению роста у дошкольниц с рекуррентными ИМП 2 группы (ВВ+ИМП), по сравнению с девочками 1, 3 и контрольной групп. В 1 группе, у ЧБД показатели роста были достоверно ниже, чем у девочек 2, 3, контрольной групп. Параметры роста пациенток 3 группы, с изолированным ВВ, соответствовали значениям, полученным у девочек контрольной группы. Выявлено, что вес у девочек 3 и 4 групп был в рамках референтных возрастных значений, при этом показатели у ЧБД 1 группы имели тенденцию к снижению. Во 2 группе, у девочек с рекуррентными ИМП, показатели массы тела были значимо выше, чем у девочек 1, 3, контрольной групп ($p < 0,05$). В исследованиях Летинова Г. М. и соавт. (2015) было показано, что у девочек-подростков с рекуррентными ИМП имелись расстройства физического развития и метаболизма. Однако наши исследования

отмечают аналогичные нарушения уже в дошкольном возрасте.

Оценка информационного веса факторов риска хронизации ВВ, проведенная в ходе ретроспективного исследования показала, что у ЧБД 1 группы на первом ранговом месте стоял такой фактор как осложненный перинатальный период [65,7%, OR=29,99 (15,12-85,23), p=0,0001], на втором - ребенок из многодетной семьи [61,9%, OR=18,22(10,05-82,88), p=0,0001] и на третьем - «неорганизованная девочка» [59,5%, OR= 16,22 (7,11-50, 4), p=0,01], при этом у пациенток с ИМП 2 группы на первом ранговом месте стоял такой социальный показатель как - ребенок из многодетной семьи [90,8%, OR=28,12(15,05-102,12), p=0,0001], на втором — проживание в сельской местности[86,2%, OR= 21,11 (14,11-80,22), p=0,001] и на третьем — осложненный перинатальный период [83,1%, OR=19,55 (14,11-80,22), p=0,0001].

В ходе проведения ретроспективного этапа исследования было выявлено, что у девочек с сочетанными формами ВВ отмечались тяжелое рецидивирующее течение воспалительного процесса, частые курсы антибактериального лечения, медико-социальные предикторы рецидивирующего течения ВВ и нарушения физического развития. Учитывая, что в ретроспективных группах были оценены традиционные факторы риска из амбулаторной истории болезни ребенка, мы не находили важных сведений, уточняющих такие особенности социального анамнеза, как психологический климат в семье, наличие вредных привычек, асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальную обеспеченность семьи, санитарно-гигиенические условия воспитания ребенка. Поэтому мы уточнили медико-социальные факторы, связанные с рецидивирующим течением ВВ у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП в ходе проспективного исследования. Также были непонятны причины нарушений физического развития, выявленные у пациенток с сочетанными ВВ ретроспективных групп наблюдения. Поэтому нами разработан проспективный этап исследования, направленный на изучение патогенетических особенностей ВВ в когортах ЧБД и пациенток с ИМП, разработку принципов поликлинического диспансерного ведения, направленных на снижение рецидивов.

При проспективном исследовании установлено, что пациентки с ВВ на фоне ИМП, в сравнении с ЧБД с ВВ, пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами контрольной группы чаще проживали в селе (82,2% против 38,1%; 15,6%, 26,7% соответственно, p<0,001). Образование родителей девочек контрольной группы (40% против 9,5%; 8,9%; 31,2%, соответственно) было значимо выше, чем в 5, 6, 7 группах (p <0,05). Пациентки с сочетанными формами ВВ, в сравнении с девочками из 7 и 8 групп, чаще были из многодетных семей (66,7%, 86,7% против 43,8%, 46,7%, p<0,001) и чаще не посещали ДОУ (72,4%, 75,6% против 12,5%, 40%, p<0,001). Полученные данные были аналогичны результатам, представленными нами в ретроспективных группах. Дополнительно установлено, что в семьях девочек с сочетанными формами ВВ, денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума, присутствовало несбалансированное неполноценное питание. Барахоева Л.Р., Арсельгова М.А.

(2017) полагают, что главным препятствием социального благополучия является ограничение по доходам, доля населения РИ с доходами ниже прожиточного минимума имеет тенденцию роста за последние 5 лет.

Установлено, что у девочек контрольной, 8 группы, по сравнению с другими группами, уровень гигиенической культуры был значимо выше. Самый низкий уровень гигиены отмечался в 7 группе, у пациенток с изолированным ВВ, при этом у 37,5% матерей практически отсутствовали знания о правилах интимной гигиены девочки, ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у 1/2 больных девочек, ежедневная смена нижнего белья была отмечена у 1/3, 84,4% девочек не имели отдельной мочалки и полотенца. Девочки контрольной, 8 группы, в 56,7% случаев пользовались индивидуальными средствами гигиены. В ряде исследований показано большое значение гигиенической культуры и практики в этиологии ВВ (Уварова Е.В. и соавт., 2017; Кохреидзе Н.А., 2018; Казакова А.В. и соавт., 2018). Однако это практически всегда легкие формы изолированного ВВ, проходящие от правильного ухода и локальной санации. При сочетанных ВВ ведущую роль играет состояние реактивности макроорганизма, это тяжелые рецидивирующие формы, нуждающиеся в антибактериальном лечении.

Полученные нами данные свидетельствовали о значимом преобладании неблагоприятных факторов риска в социальном анамнезе у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы. У последних социальный анамнез сопровождался повышением частоты плохих жилищно-бытовых условий, низкой материальной обеспеченностью семьи, нарушениями со стороны санитарно-гигиенических условий воспитания ребенка и особенностей гигиенического ухода за ним.

ЧБД из 5 группы и пациентки с ИМП 6 группы, в отличие от пациенток 7 группы с изолированными формами ВВ, имели в антенатальном анамнезе указания на значимое количество случаев осложнений гестации. Так, у ЧБД 5 группы отмечались такие состояния как рвота беременных (16,7%), угрожающий аборт во I триместре (11,9%) и преждевременные роды в III триместре (11,9%). При этом, у пациенток с ИМП в 6 группе наиболее часто встречались указания на гестационный пиелонефрит (22,0%).

Отмечено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, по сравнению с пациентками 7 группы с иВВ и девочками контрольной группы, значимо чаще отмечалось родоразрешение путем кесарева сечения, было достоверно короче время грудного вскармливания ($p < 0,05$).

Данные проспективного медико-социального анкетирования позволили более подробно оценить риски и шансы развития рецидивирующего течения ВВ и свидетельствовали о том, что у ЧБД 5 группы на первом ранговом месте стоит такой фактор как отягощенный биологический анамнез, включая интранатальную асфиксию и ПП ЦНС [85,7%, OR=29,9 (8,1-36,2), $p=0,0001$], второе место принадлежит неблагоприятному социальному анамнезу, включая низкое материальное состояние, несбалансированное неполноценное питание в семье [81,0%, OR=18,2 (10,1-62,8), $p=0,001$], третье место — заняло родоразрешение

путем кесарева сечения [42,8%, OR= 16,22 (7,1-20,4), p=0,001]. На первом ранговом месте у пациенток 6 группы с ИМП стоит неблагоприятный социальный анамнез, включающий такие факторы как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизованная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания [84,4%, OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], на втором — отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [82,2%, OR= 21,11 (14,1-60,2), p=0,001] и на третьем — ребенок из многодетной семьи [86,7%, OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001].

Установлено, что у пациенток с сочетанными формами ВВ отмечалось умеренно дисгармоничное и гетерохронное физическое развитие, при этом у ЧБД с ВВ отмечалась тенденция к замедлению роста и снижению массы тела, превалировал МиМеС тип, у пациенток с ИМП имелась тенденция к ускорению роста и увеличению массы тела. У пациенток с изолированным ВВ и дошкольниц контрольной группы отмечалось гармоничное физическое развитие. Полученные нами результаты антропометрии девочек с ИМП несколько противоречат данным о пропорциональности их физического развития и требуют дальнейшего уточнения и доработки.

Выявлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, чаще наблюдалось болезненное мочеиспускание (62,2% против 7,1%, p <0,05). ВВ практически у всех девочек с ИМП сопровождался лейкоцитурией (100%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 28,6% в 5 группе и 8,8% в 7 группе, p<0,05), однако в данной когорте пациенток значимо реже, чем у пациенток 5 и 7 групп, наблюдались гнойные выделения из половых путей (55,6% против 100%, p<0,05). Fleisher G. R. (2018) связывает начало дизурической симптоматики с наличием ВВ у девочки. Однако в ряде работ нет указаний на наличие общей симптоматики при ВВ (Garden A.S., 2019). Нами установлено, что общая слабость, утомляемость, нарушение сна выявлялись только при сочетанных ВВ у девочек 5 и 6 групп.

Выявлено, что длительность заболевания ВВ у девочек с ИМП была значимо выше, чем у пациенток с ВВ на фоне простудных заболеваний и с изолированными формами ВВ. Stein R. et al. (2019) указывали на тяжелое, затяжное, рецидивирующее течение сочетанных урогенитальных инфекций у дошкольниц, при этом не проводили сравнение с ВВ у ЧБД и изолированными ВВ. Хотелось бы отметить, что длительность заболевания ВВ (в месяцах) у ЧБД также была достоверно выше, чем у девочек с изолированным ВВ (p<0,0001). Количество рецидивов ВВ у пациенток 5 и 6 групп было значимо больше, чем у девочек с изолированным ВВ (p<0,0001). При этом у ЧБД рецидивов ВВ было достоверно больше, чем у пациенток с ИМП (p <0,05). Количество госпитализаций у девочек с ВВ на фоне ИМП было достоверно больше, чем у ЧБД (p=0,0001).

С целью уточнения коморбидных симптомов рецидивирующего ВВ мы детально разобрали особенности клинических признаков, полученных в

результате проведения специализированного гинекологического обследования девочек проспективных групп. Данные клинические признаки приводятся на Рисунке 1.

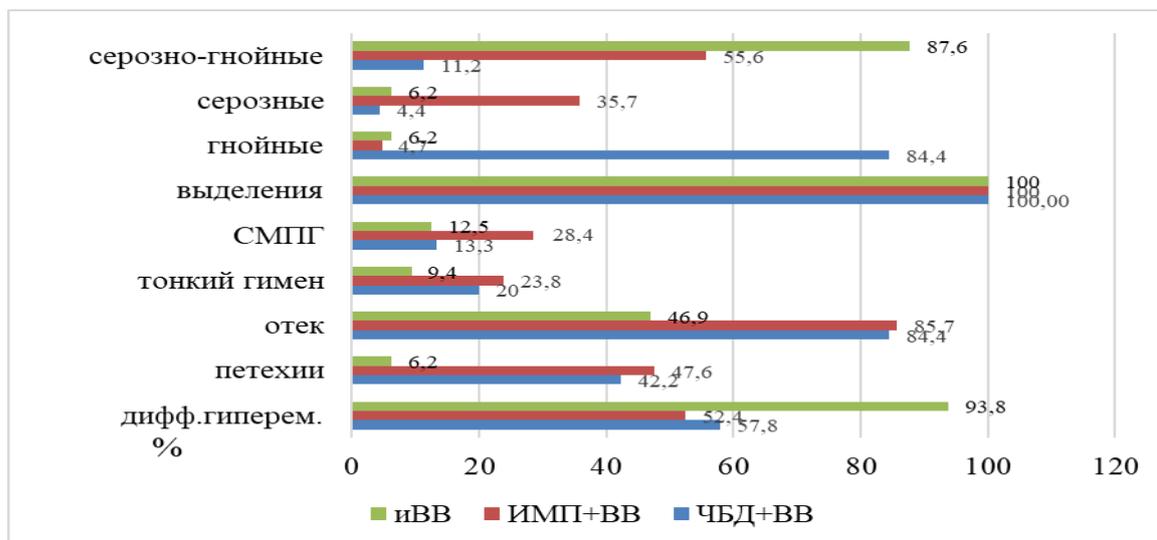


Рисунок 1 — Ведущая и коморбидная симптоматика рецидивирующего ВВ

Ведущими симптомами ВВ у пациенток проспективных групп наблюдения были выделения из половых путей, гиперемия и отек в области вульвы. Эти же симптомы отмечены в зарубежных обзорах приоритетными при ВВ в дошкольном возрасте (Beyitler İ., Kavukcu S., 2017; Bussen S. et al., 2017). Однако характер выделений, гиперемии остался практически неизученным. Мы обратили детальное внимание на характерные особенности вагинального секрета при сочетанных формах ВВ. Так, выделения из влагалища у ЧБД (84,4%) значительно чаще, чем у пациенток с ИМП (4,7%) и иВВ (6,2%) носили гнойный характер ($p < 0,05$). У пациенток с ИМП чаще отмечались слизисто-гнойные (55,6%) и серозные влагалищные выделения (35,7%). Диффузный характер гиперемии в области вульвы чаще отмечался у пациенток с иВВ, по сравнению с ЧБД и пациентками с ИМП (93,8% против 57,8%, 52,4%, соответственно). При этом, у ЧБД и пациенток с ИМП, в сравнении с пациентками с иВВ значительно чаще выявлялись петехиальные высыпания (42,2%, 47,6% против 6,2%, соответственно, $p < 0,05$) и отек в области гениталий (84,4%, 85,7%, соответственно против 46,9% у пациенток с иВВ, $p < 0,05$). СМПГ достоверно чаще встречались у девочек с ИМП, по сравнению с ЧБД и пациентками с иВВ (28,4% против 13,3%, 12,5%, соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные дополняют исследования Батыровой З.К. и соавт. (2015), которые к ведущим факторам риска СМПГ относят аллергический вульвит и нарушения правил интимной гигиены ребенка.

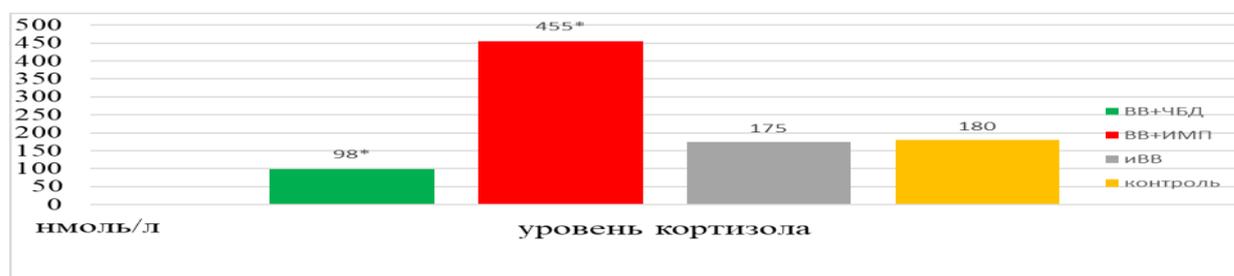
Общепризнанно, что в развитии сочетанных урогенитальных воспалений у девочек ведущая роль принадлежит анатомической смежности урогенитальной области и наличию характерного для дошкольниц анатомического укорочения уретры (Летифов Г.М. и соавт., 2018). Выявлено, что у пациенток с ВВ на фоне

ИМП часто имели место анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры ко входу во влагалище) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры. Это соответствует и вышеописанным жалобам данных пациенток на боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание и вписывается в понятие о дизурическом синдроме при рецидивах ВВ (Bitsori M., Galanakis E., 2012; Fleisher G.R. (2017)). Однако в последних работах не описана картина воспаления уретральной области при ВВ.

В ряде обзоров описана роль сексуальных действий в развитии ВВ у девочек (Girardet R., 2011; Adams J. A. et al., 2016). Сексуальное насилие, по мнению Макаровой В.Н. и соавт. (2019), одна из причин ВВ у дошкольниц. Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток 5 и 6 групп достоверно реже, чем у девочек с изолированным ВВ и контрольной группы. У ЧБД отмечались такие признаки как истончение краев гименального отверстия, при этом у пациенток с ИМП также отмечались аналогичные изменения, но и высокая частота ворсинчатого (бахромчатого) гимена.

Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек с рецидивами ВВ следует отнести к золотому стандарту диагностики (Emans S., Laufer M., 2011). Однако эхографическая картина матки и яичников при сочетанных ВВ у дошкольниц остается практически не изученной. Нами выявлено, что размеры матки у пациенток 6, 7 групп и дошкольниц 8, контрольной, группы были в пределах возрастной нормы. При этом, у ЧБД 5 группы обращала на себя внимание тенденция к снижению величины матки, включая ее длину, ширину и переднезадний размер ($p < 0,05$). Это возможно связано с нарушениями гормонального статуса у ЧБД и подтверждается рядом исследований (Чеботарева Ю.Ю. и соавт., 2014; Чупак Э.Л. и соавт., 2019). Установлено, что у пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с ЧБД 5 группы, пациентками с изолированным ВВ и дошкольницами 8, контрольной, группы имеется значимое увеличение размеров и объема яичников. Последнее мы связываем с тем фактом, что у пациенток с ИМП 6 группы в 24 (57,1%) случаях наблюдения в строме яичников имелись множественные ($4,2 \pm 0,11$) мелкокистозные образования, со средним диаметром - $3,1 \pm 0,11$ мм. Данная картина мультифолликулярных яичников характерна не только для пубертата, но и отмечается при стрессорных состояниях. Елгина С.И. и соавт. (2017) выявили увеличение фолликулярного аппарата у недоношенных новорожденных девочек. Хашагульгова Х.У. и соавт. (2012) наблюдали мультифолликулярные изменения яичников у дошкольниц с изолированным телархе. Однако отсутствуют данные о изменении структуры яичников при сочетанных ВВ у дошкольниц.

При изучении особенностей гормонального профиля выявлено, что у пациенток 5 и 6 групп, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы и дошкольницами контрольной группы отмечалось достоверное повышение концентрации кортизола (Рисунок 2).



* $p < 0,05$

Рисунок 2 — Концентрация кортизола у дошкольниц проспективных групп наблюдения

Значимое снижение концентрации кортизола у ЧБД 5 и повышение у пациенток с ИМП 6 групп, по сравнению с пациентками с иВВ 7 группы и девочками контрольной группы, указывают на формирование напряжения адаптационно-компенсаторных реакций. У ЧБД 5 группы снижение концентрации кортизола может быть связано с частыми ОРИ, а повышение у пациенток с ИМП 6 группы – с рекуррентными инфекциями мочевых путей, провоцирующими расстройство глюкокортикоидного гормонального обмена в надпочечниках. Это отражает ряд научных трудов, в которых изучаются гормональные и метаболические нарушения у дошкольников из диспансерной группы ЧБД и пациентов с ИМП (Чупак Э. Л. и соавт., 2019; Лысенко И.М. и соавт., 2017). Однако данные работы не учитывают гендерные особенности и сочетание с ВВ. Увеличение возрастной секреции ПРЛ у пациенток с ИМП 6 группы можно связать с высоким уровнем кортизола, который обладает характерной дофамин ингибирующей функцией. Выявлено, что по сравнению с девочками других проспективных групп, у ЧБД 5 группы отмечалось значимое снижение возрастных уровней эстрадиола (E_2), эстриола (E_3), а у пациенток с ИМП 6 группы – повышение представленных показателей ($p < 0,05$).

Выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы уровень тревожности и индекс тревоги были значимо выше, чем у пациенток с иВВ 7 и дошкольниц контрольной группы ($p < 0,05$). Установлено, что у ЧБД и пациенток с ИМП имели место реакция стресса (28,6%; 35,6%, соответственно, $p^{5-6} > 0,1$) и переактивация (19,0%, 13,3%, соответственно, $p^{5-6} < 0,05$). Кроме того, в отличие от пациенток с иВВ 7 группы, у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы значимо чаще выявляли напряженные АР - РПА, РСА, тренировки, которые проходили на низких уровнях реактивности ($p < 0,05$). У пациенток с иВВ 7 группы и дошкольниц контрольной, 8 группы выявлены АР на высоком уровне реактивности: РПА (34,4 %, 30%, соответственно, $p > 0,1$); РСА (21,9% против 36,7%, соответственно, $p > 0,05$) и тренировки (33,4% против 33,3%, соответственно, $p > 0,1$). Выявление патологических АР, включая реакцию стресса, говорит о характерных нарушениях адаптации у ЧБД и пациенток с ИМП.

Рецидивирующее течение ВВ взаимосвязано с состоянием иммунной системы. Нами выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками 7 группы с изолированным ВВ и девочками контрольной группы, имелось достоверное снижение абсолютного содержания

CD3⁺CD8⁺- лимфоцитов, CD3⁻CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов, CD3⁻CD19⁺-лимфоцитов (p<0,05), определена тенденции к снижению уровня ИФНа и повышению – ИФНγ (p>0,1). Эти данные свидетельствует о неправильном, асинхронном ответе системы ИФН у ЧБД и пациенток с ИМП, страдающих ВВ.

В дошкольном возрасте существует взаимосвязь локального иммунитета влагалища и вагинального микробиоценоза, поэтому в ходе проспективного исследования мы оценили особенности вагинального микробиоценоза при сочетанных формах ВВ. Установлено, что локальная лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения) была выявлена при бактериоскопии практически у всех пациенток 5, 6, 7 групп, во всех случаях лейкоциты имели нейтрофильный характер.

Бактериологически определено, что при ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП значимо чаще, чем у пациенток с иВВ отмечались микстинфекции (95,2%; 93,3%, соответственно против 62,5%, p<0,05) и рост колоний коагулазопозитивного *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А), грамотрицательной *Esherichia coli*. При этом, у пациенток с иВВ 7 группы и девочек контрольной группы выявлено увеличение частоты выявления грамположительных коагулазонегативных стафилококков. Отмечено, что у девочек контрольной группы, по сравнению пациентками с ВВ 5, 6, 7 групп, частота встречаемости коагулазонегативного *Staphylococcus epidermidis* была достоверно выше (p <0,05). При этом частота обнаружения *Staphylococcus saprophyticus* (37,5%) была достоверно выше у пациенток 7 группы с иВВ, по сравнению с пациентками 5, 6 групп и девочками контрольной группы. У ЧБД 5 группы, в сравнении с пациентками с ИМП 6 группы, значимо чаще высевали коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* (38,1%, 20%, p <0,05), *Streptococcus pyogenes* (26,2% против 11,1%, p<0,05), *Streptococcus viridans* (21,4% против 11,1%, p<0,05). Частота выявления *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* у пациенток с изолированной формой ВВ 7 группы была значимо выше, чем у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы (p <0,05). У пациенток с ИМП 6 группы, в сравнении с пациентками с иВВ 7 группы, чаще выявляли *Esherichia coli* (55,6% против 10%, p<0,05). *Candida albicans* и *Leptotrichia spp.* встречались у ЧБД и пациенток с ИМП с аналогичными частотами и отсутствовали у пациенток с иВВ и девочек контрольной группы. При бактериологическом исследовании мочи у девочек проспективных групп наблюдения выявлялась флора практически алогичная микробному спектру влагалищного секрета.

При ПЦР выявлено, что у ЧБД 5 группы и пациенток с ИМП 6 группы абсолютное содержание облигатных и факультативных анаэробов было ниже, чем у пациенток с изолированным ВВ 7 группы. Определено, что показатель общей бактериальной массы у пациенток с ВВ 5, 6, 7 групп, по сравнению с девочками контрольной группы, был достоверно выше. У ЧБД 5 группы во влагалищном биотопе выявлено достоверное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* При этом, у пациенток с ИМП 6 группы определялось достоверное увеличение колоний

Enterobacteriaceae. Установлено, что у ЧБД 5 группы, пациенток с ИМП 6 группы были понижены колонии таких облигатных анаэробов как *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* В отличие от приведенных данных, у дошкольниц контрольной группы преобладали колонии облигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister*, *Peptostreptococcus sspp.* У ЧБД 5 группы чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, обнаруживали геномы *Streptococcus spp.* (44,4% против 6,2% и 3,3%, соответственно; $p < 0,05$) и *Staphylococcus spp.* (26,4% против 18,6% и 3,3%, соответственно; $p < 0,05$), реже *G. vaginalis*+ *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (4,4% против 12,4% и 19,8%; $p < 0,05$).

У девочек 6 группы с ИМП чаще, чем у дошкольниц 7, 8 групп, встречались геномы сем. *Enterobacteriaceae* (61,9% против 12,4% и 6,6%, соответственно; $p < 0,05$), реже представители облигатной анаэробной микрофлоры. Хотелось бы обратить внимание, на отсутствие значимых различий количественных значений выявленных групп микроорганизмов, хотя в исследованиях Батыровой З.К. и соавт. (2017) в патогенезе ВВ сделан акцент на соотношении лактобактерий и гарднерелл. При этом нами выявлены прямые корреляционные связи между показателями общей бактериальной массы влагалища и наличием вагинального трансудата при хроническом ВВ у ЧБД ($r=0,87$, $p < 0,05$) и девочек с ИМП ($r=0,79$, $p < 0,05$), что свидетельствует об активации локального иммунитета. У девочек с ИМП достоверное увеличение колоний сем. *Enterobacteriaceae* коррелировало с проявлениями дизурического синдрома ($r=0,79$, $p < 0,05$) и пролапса уретры ($r=0,89$, $p < 0,05$). У ЧБД отмечались корреляционные связи между увеличением геномов *Streptococcus spp.* и наличием продолжительной гнойной влагалищной трансудации ($r=0,84$, $p < 0,05$). Отсутствие достоверных корреляций между показателями общей бактериальной массы, повышением генов *Staphylococcus spp.* у здоровых девочек свидетельствует об автономности мукозального звена локальной иммунной защиты влагалищного микробиоценоза.

Для решения вопросов, связанных с прогнозированием и превенцией рецидивов ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, была проведена динамическая оценка коэффициентов веса факторов риска, разработана модель прогноза рецидивирующего течения ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП. На основании модели определены основные принципы диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП, страдающих ВВ, для врачей-акушеров-гинекологов и врачей-педиатров участковых в условиях современной детской поликлиники. Для решения вопросов, связанных с прогнозированием и превенцией рецидивов ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП, была проведена динамическая оценка коэффициентов веса следующих факторов риска: x_1 – отягощенный социальный анамнез; x_2 – отягощенный биологический анамнез; x_3 – дисгармоничное физическое развитие; x_4 – психоэмоциональные нарушения; x_5 – низкий уровень адаптации, включая реакции стресса; x_6 – нарушение иммунного статуса; x_7 – МФЯ при

ультразвуковом исследовании; x 8 – нарушение концентрации кортизола; x9 – нарушение возрастного уровня эстриола; x10 – наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*; x11 – наличие дисбиотических изменений влагалища с преобладанием грамотрицательных колоний сем. *Enterobacteriaceae*. Мы получили математическую модель прогнозирования рецидивирующего течения ВВ у ЧБД, которую отражает представленное ниже уравнение:

$Y=6,4+7,6x1+3,6x2+7,1x3+3,1x4+6,8x5+8,9x6+7,5x7+7,0x8+3,6x9+9,2x10+1,5 x11$, где 6,4 – свободный член уравнения, x1, x2, x3, x4, x5, x6, x7, x8, x9, x10 — факторы риска, перечисленные выше. Установлено, что при рецидивах ВВ у ЧБД значимо повышенные показатели весовых коэффициентов отмечались у таких факторов как увеличение колоний факультативно-анаэробной микрофлоры, включая *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (x10), нарушение иммунного статуса (x6), отягощенный социальный анамнез (x1). При количестве баллов до 40 степень вероятности возникновения рецидивирующего ВВ - низкая, от 40 до 60 баллов – средняя, выше 60 – высокая. Достоверность модели по уровню значимости критерия Фишера – $p < 0,05$ и степень описания моделью процесса – $0,85 < RI < 0,95$. На основании модели нами разработаны основные принципы диспансерного ведения ЧБД с ВВ в условиях современной детской поликлиники. Эффективность внедрения модели прогнозирования рецидива ВВ оценивалась у 234 девочек в возрасте 3-6 лет из диспансерной группы ЧБД, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 48 (20,5%) пациенток, средний риск – у 94 (40,2%), высокий риск 92 (39,3%) (Таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность внедрения модели прогнозирования у ЧБД в зависимости от степени риска рецидивирующего течения ВВ

Критерии	ЧБД с низким риском развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)		ЧБД со средним риском развития рецидивирующего течения ВВ (40-60 баллов)		ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)	
	Без модели 20(100%)	С моделью 28(100%)	Без модели 40(100%)	С моделью 54(100%)	Без модели 45(100%)	С моделью 47 (100%)
Рецидивы ВВ	8(40%)	-	19 (47,5%)	-	29 (64,4%) *	3(6,3%)
Рецидивы ОРИ	9(45%)	-	24(60%) *	2(3,7%)	34(75,6%) *	4(8,5%)

* $p < 0,05$

Об эффективности использования модели свидетельствует, то, что ни у одного ребенка с частыми ОРИ и низким и средним риском ВВ в отдаленном периоде наблюдения не было отмечено рецидива ВВ. Выявлено снижение частоты рецидивов в 8,9% раза при использовании модели прогнозирования у ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p < 0,05$).

Аналогично была разработана модель прогноза развития рецидивов ВВ у пациенток с ИМП, уравнение которой представлено ниже:

$Y = 5,2 + 7,1x_1 + 2,5x_2 + 6,7x_3 + 7,8x_4 + 5,1x_5 + 5,6x_6 + 5,9x_7 + 7,6x_8 + 5,3x_9 + 7,2x_{10} + 8,7x_{11}$, где 5,2 – свободный член уравнения, $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}$ – факторы риска, перечисленные выше. Установлено, что при рецидивах ВВ у пациенток с ИМП более высокие показатели весовых коэффициентов определяются у таких факторов как увеличение грамотрицательных колоний *сем. Enterobacteriaceae* (x_{11}), психоэмоциональные нарушения (x_4), высокий уровень кортизола (x_8). При количестве баллов до 40 степень вероятности возникновения рецидивирующего ВВ минимальная, от 40 до 60 баллов – средняя, выше 60 – высокая. Достоверность модели по уровню значимости критерия Фишера – $p < 0,05$ и степень описания моделью процесса – $0,85 < RI < 0,95$. На основании модели нами разработаны основные принципы ведения пациенток с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ.

Эффективность внедрения модели прогнозирования рецидива ВВ оценивалась у 148 девочек в возрасте 3-6 лет, страдающих ИМП, из них низкий риск развития ВВ отмечался у 38 (25,7 %) пациенток, средний риск – у 66 (44,6 %), высокий риск 44 (29,7%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Эффективность внедрения модели прогнозирования у пациенток с ИМП в зависимости от степени риска рецидивирующего течения ВВ

Критерии	Пациентки с ИМП с низким риском развития рецидивирующего течения ВВ (до 40 баллов)		Пациентки с ИМП со средним риском развития рецидивирующего течения ВВ (40-60 баллов)		Пациентки с ИМП с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ (выше 60 баллов)	
	Без модели 18 (100%)	С моделью 20(100%)	Без модели 30(100%)	С моделью 36(100%)	Без модели 20(100%)	С моделью 24(100%)
Рецидивы ВВ	10(55,6%)	-	14 (46,7%)	1(2,7%)	11 (55%) *	3(12,5%)
Рецидивы ИМП	8(44.4%)	-	14(46,7%) *	3(8,3%)	34(75,6%) *	4(16,7%)

* $p < 0,05$

В результате использования моделирования, ни у одного ребенка с ИМП и низким и средним риском ВВ в отдаленном периоде наблюдения не было отмечено рецидива вульвовагинита, что свидетельствует об эффективности разработанного способа прогноза. Выявлено снижение частоты рецидивов в 4,5% раза при использовании модели прогнозирования у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ ($p < 0,05$).

В зависимости от проводимой терапии пациентки 5 группы были разделены на 5 СТЛ – 20 девочек 5 группы, получавших стандартное лечение и 5 – 22 девочек 5 группы, получающие адьювантную терапию (АТ). В Таблице 3 представлены особенности купирования симптомов ВВ у ЧБД 5 группы в зависимости от стандартного лечения или применения АТ.

Таблица 3 — Ингибирование симптоматики ВВ (в сутках) у ЧБД 5 группы в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Клинические признаки	5 СТЛ n=20	5 АТ n=22
Выделения	7,7±0,09*	3,6±0,05
Отечность	6,7±0,05*	1,8±0,05
Дискомфорт	8,9±0,04*	1,7±0,03
Гиперемия	8,7±0,09*	1,5±0,02

Примечание: *- $p^{5\text{ СТЛ-5 АТ}} < 0,05$

Установлено, что у ЧБД 5 АТ группы статистически достоверно быстрее купировались выделения из влагалища, отечность и дискомфорт. Выявлено, что выделения, гиперемия наружных половых органов и дискомфорт в области гениталий, отечность исчезли у всех пациенток 5 АТ группы на фоне адьювантной терапии на 2 - 3 сутки. У ЧБД 5 СТЛ группы гиперемия наружных половых органов, выделения и чувство дискомфорта были купированы лишь на 8–9 сутки. При гинекологическом исследовании, проведенном через 14 дней после начала лечения, у всех пациенток 5 группы было исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета (лейкоциты не более 5 в поле зрения, эпителий 3-6 в поле зрения, кокки в незначительном количестве), отмечалась полная элиминация аэробной микрофлоры. Через месяц наблюдения двум пациенткам (4% случаев) из 5 СТЛ группы потребовалась дополнительная противовоспалительная коррекция с применением антибактериального препарата по поводу рецидива ВВ. Результаты сравнительного анализа данных ПЦР вагинального секрета после лечения ВВ у пациенток 5 АТ группы показали, что как через 1 месяц, так и через 12 месяцев отмечалось уменьшение общей бактериальной массы, логарифмического роста микробных геномов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* ($p < 0,05$). Установлено, что после стандартного лечения

у ЧБД 5 СТЛ группы также к 1 месяцу после лечения отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста микробных геномов *Сем. Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, при этом через 12 месяцев картина микробиоценоза возвращалась к исходным позициям. С этим мы связываем и наличие рецидивов ВВ у пациенток 5 СТЛ группы в ходе проспективного наблюдения. Так было выявлено, что в результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 месяцев после лечения в 5 СТЛ группе отмечались в 58% случаев. Хотелось бы отметить, что в 5 АТ группы рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры с отсутствием роста (менее 10^2 ГЭ/обр.). Было отмечено, что спустя 1, 12 месяцев после окончания лечения практически у всех пациенток 5 АТ группы при микроскопии влагалищного секрета отмечался I тип вагинального мазка, характерный для нормального микробиоценоза (число лейкоцитов не более 5 в поле зрения).

Учитывая эффективность проводимой адъювантной терапии, мы предлагаем следующий алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у часто болеющих девочек (Рисунок 3).

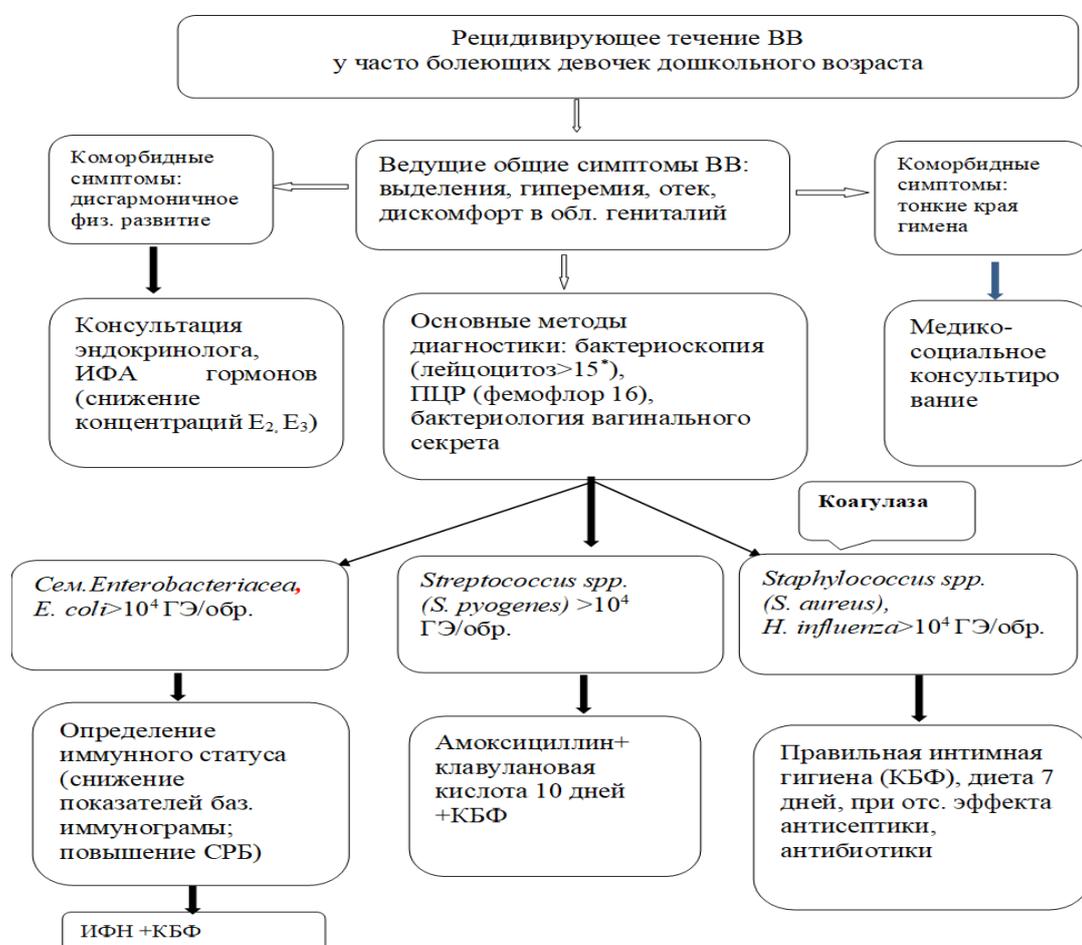


Рисунок 3 – Схема лечебно-диагностического алгоритма при ВВ у ЧБД

Пациентки с ИМП 6 группы были аналогично стратифицированы на 6 СТЛ – 20 девочек 6 группы, получавших стандартное лечение и 6 АТ – 25 девочки 6 группы, получающие адвантную терапию. В Таблице 6 представлены динамика симптомов в зависимости от стандартного лечения или применения АТ у пациенток с ИМП 6 группы.

Таблица 4 — Динамика симптоматики ВВ (в сутках) у пациенток 6 группы в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатели	6 СТЛ n=20	6 АТ n=25
Выделения	6,6±0,05	3,2±0,02*
Отечность	5,5±0,02	1,7±0,03*
Дискомфорт	10,9±0,3	3,7±0,02*
Гиперемия	8,6±0,1	1,4±0,05*
Дизурия	10,4±0,2	1,5±0,02*

Примечание: * - $p^{6\text{ СТЛ}-6\text{ АТ}} < 0,05$

Данные, представленные в Таблице 4, свидетельствуют, что выделения, гиперемия наружных половых органов, отечность, дискомфорт в области гениталий и дизурия исчезли у всех пациенток 6 группы на фоне АТ быстрее, чем у пациенток 6 СТЛ группы. При гинекологическом исследовании, проведенном через 14 дней после начала лечения, у всех 45 пациенток 6 группы исключено воспалительное состояние вульвы и влагалища, о чем свидетельствовала нормальная бактериоскопия вагинального секрета. Практически у всех пациенток 6 АТ группы отмечалось наличие облигатной анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2 ГЭ/обр.) и патогенных свойств. Установлено, что у девочек 6 АТ группы общая микробная обсемененность снижалась с $\lg 5,7 \pm 0,09; 0,2; 4,8-6,2$ до $\lg 1,9 \pm 0,03; 0,5; 1,4-2,0$ ГЭ/обр. (через 1 мес.) и $\lg 1,4 \pm 0,01; 0,4; 0,9-1,5$ ГЭ/обр. (через 12 мес) ($p < 0,05$), уменьшились микробные колонизации *сем. Enterobacteriaceae* с $\lg 4,8 \pm 0,05$ до $\lg 1,7 \pm 0,03$ (через 1 мес.) и $\lg 1,2 \pm 0,09; 0,4; 0,9-1,5$ ГЭ/обр. (через 12 мес.) ($p < 0,05$). У пациенток 6 группы СТЛ колонизации *сем. Enterobacteriaceae* через 1 месяц после лечения снижались, однако через 12 месяцев возвращались на исходные позиции. В течение 6 месяцев после лечения у пациенток 6 АТ группы рецидивов ВВ не было, при этом у 80% пациенток 6 СТЛ группы отмечались рецидивы ВВ. Приведенные данные свидетельствуют об эффективности применения АТ в профилактике рецидивов ВВ у пациенток с ИМП. Мы предлагаем следующий лечебно-диагностический алгоритм коррекции, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у девочек с ИМП (Рисунок 4).

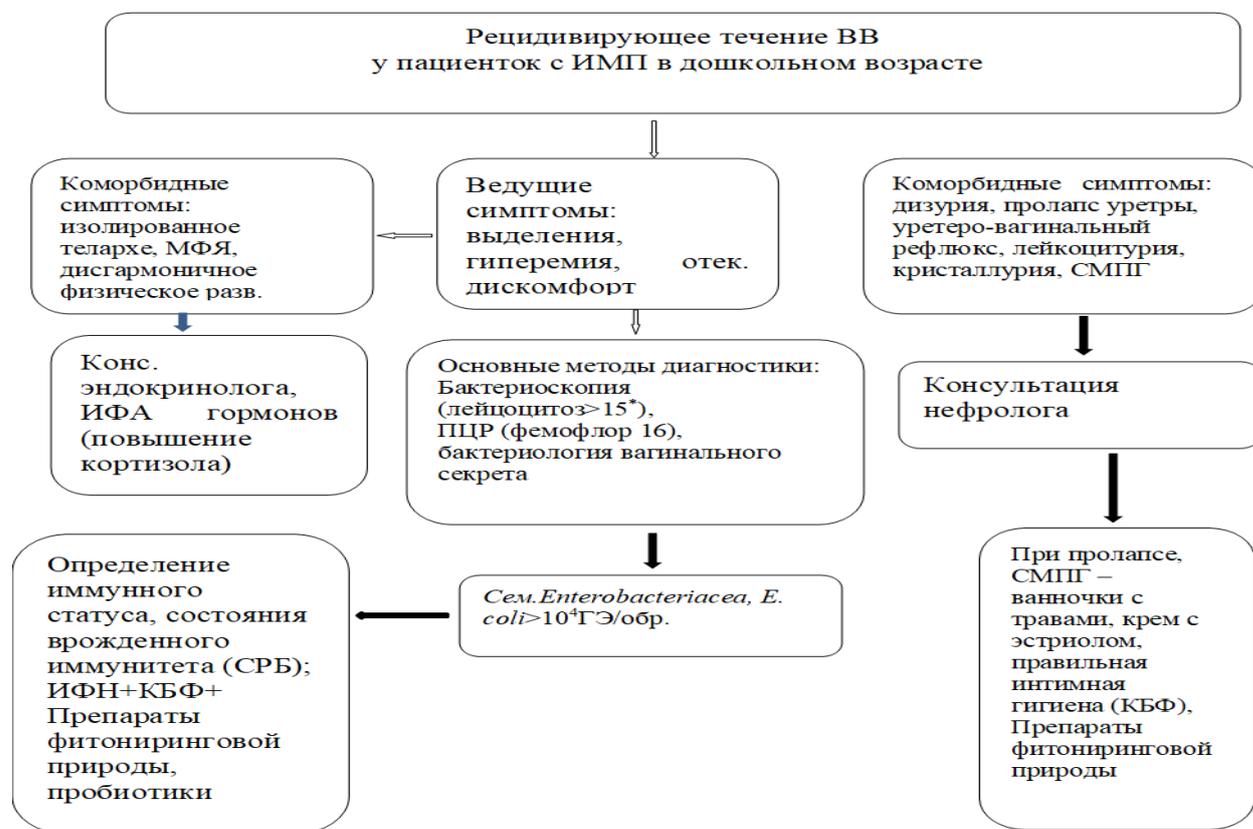


Рисунок 4 – Схема лечебно-диагностического алгоритма при ВВ у пациенток с ИМП

Установлено, что ведущими симптомами рецидивирующего ВВ у пациенток с рекуррентными ИМП являются выделения из влагалища, гиперемия, отек, дискомфорт в области гениталий. При этом особенности коморбидной симптоматики были связаны у ряда пациенток с умеренно дисгармоничным физическим развитием, наличием признаков изолированного телархе, мультифолликулярной ультразвуковой структурой яичников, что требует консультации эндокринолога и проведения ИФА, включая определение уровня кортизола. К коморбидной симптоматике можно отнести ряд симптомов, включая дизурию, пролапс уретры, наличие уретеро-вагинального рефлюкса, лейкоцитурии, кристаллурии, СМПП, что требует консультации не только врача-акушера-гинеколога, но и педиатра участкового, нефролога. К основным методам диагностики ВВ у пациенток с ИМП следует отнести традиционную бактериоскопию (лейкоцитоз > 15 в поле зрения), ПЦР в режиме реального времени, реже, и учитывая показания, бактериологию вагинального секрета. При обнаружении во влагалищном секрете *Сем. Enterobacteriaceae*, включая *E. coli* > 10⁴ ГЭ/обр. следует провести исследование иммунного статуса ребенка. При этом, снижение показателей базовой иммунограммы, повышение СРБ свидетельствуют о выраженных иммунных расстройствах, включая врожденный иммунитет. Поэтому в адьювантную терапию ВВ у пациенток с ИМП необходимо включать

ИФН+АО и КБФ, препараты фитониринговой природы. Эффективность последних при пиелонефритах у детей отмечена в работах Длин В.В. и соавт. (2020). Предлагаемая нами схемы лечения предопределяют снижение потребности в длительном курсе антибактериальной терапии, что является наиболее значимой проблемой педиатрии. Продолжительное назначение антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериоза слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению факультативными условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что в свою очередь, повышает риск развития хронических бактериальных инфекций.

Учитывая эффективность проводимой адьювантной терапии, мы предлагаем алгоритм коррекции рецидивирующего ВВ, основанный на вышеуказанных патогенетических особенностях ВВ у ЧБД и пациенток с ИМП дошкольного возраста (Рисунок 5).

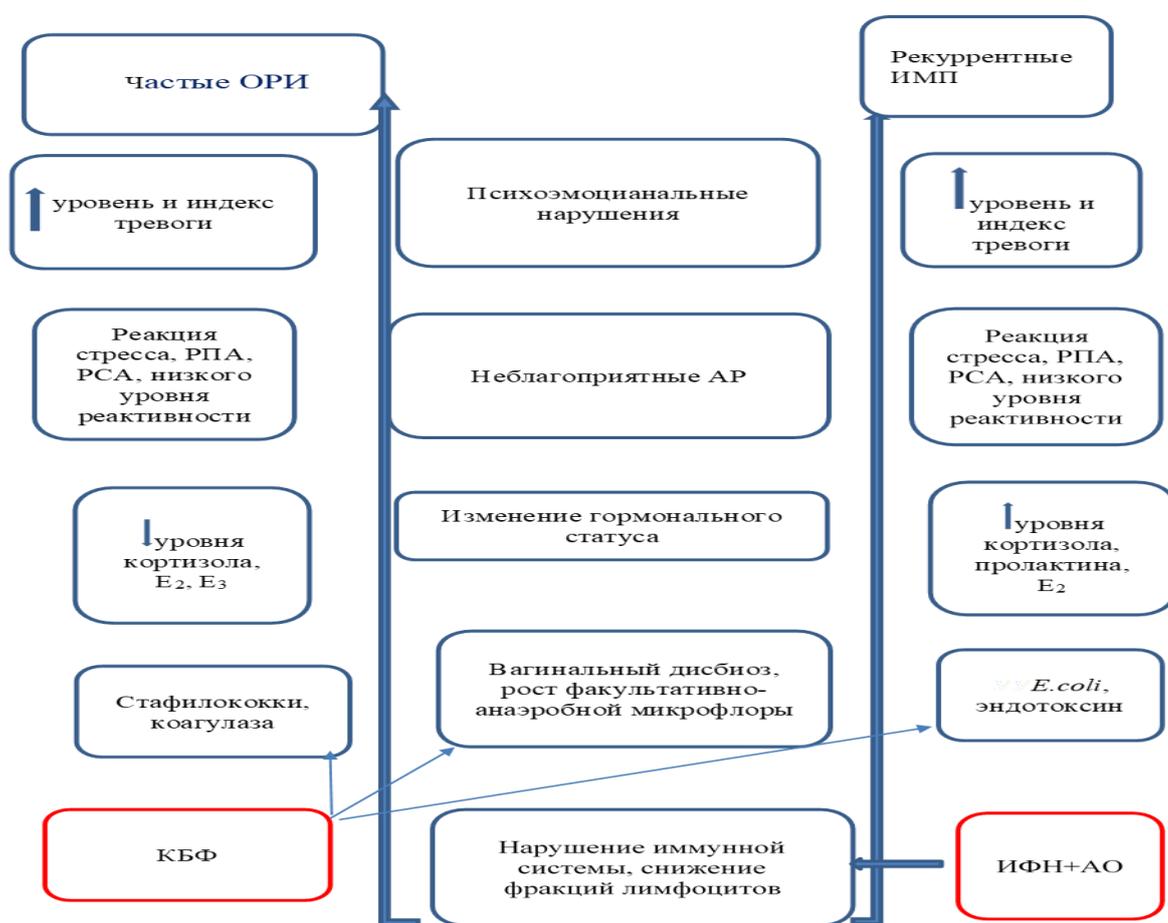


Рисунок 5 - Механизм развития рецидивирующего течения ВВ

Механизм рецидивирующего течения ВВ можно связать с тем, что частые острые респираторные инфекции или рекуррентные инфекции мочевых путей приводят к нарушению психоэмоционального статуса ребенка с высоким уровнем

тревожности и формированию у девочки негативных адаптационных реакций. Это ведет к нарушениям гормонального статуса, включая нарушения синтеза кортизола. Стрессорное колебание уровней гормонов влияет на изменение вагинального микробиоценоза с ростом колоний факультативной аэробной микрофлоры с патогенными свойствами (эндотоксин грамотрицательной кишечной палочки или коагулаза стафилококков). Логарифмический рост грамотрицательной аэробной микрофлоры, при снижении у ребенка антиэндотоксинового иммунитета, приводит к персистенции инфекции и развитию рецидива воспалительного процесса. Иммунодефицитные состояния замыкают «порочный круг» и рецидивирующее течение ВВ начинает поддерживать частые простудные заболевания или ИМП у девочек дошкольного возраста. Новые патогенетические подходы к профилактике и персонифицированной АТ вульвовагинита базируются на совместном использовании комплекса бактериофагов и препарата, содержащего ИФН+АО.

Таким образом, рецидивирующий ВВ – это поликаузальный синдром, развивающийся у девочек при экстрагенитальных заболеваниях, включая рекуррентные ОРИ и ИМП, являющейся серьезной проблемой репродуктивного здоровья. Рецидивирующее течение воспалительного процесса вульвы и влагалища связано с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов девочки дошкольного возраста, что обосновывает использование дифференцированного комплексного подхода к ведению данных пациенток с участием как педиатрической, так и акушерско-гинекологической служб первичного звена здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. В РИ в 2013-2016 гг. частота ВВ у девочек 3-6 лет регистрировалась в пределах 3,1%-4,1%, а в 2017-2018 гг. имела достоверное снижение до 2,2%-2,3% соответственно ($p < 0,05$). Распространенность диспансерной группы ЧБД и частота рекуррентных ИМП находились на стабильно высоких уровнях, к 2018 г. отмечено снижение показателей в 1,5 и 2,4 раза, соответственно (с 15,2% до 10,4%; 13,4% до 6,8%, соответственно) ($p < 0,05$).
2. Значимое снижение распространенности ВВ в 2018 г было взаимно связано со снижением частоты диспансерной группы ЧБД ($r=0,78$; $p < 0,05$) и рекуррентных ИМП у девочек дошкольного возраста ($r=0,82$; $p < 0,05$) в результате совместного участия педиатрической участковой и акушерско-гинекологической служб в диспансерном наблюдении дошкольниц с рецидивирующим течением вульвовагинита с использованием разработанных нами клинико-диагностических алгоритмов и модели прогнозирования и превенции у ЧБД и пациенток с рекуррентными ИМП.
3. Риск развития рецидивирующего течения ВВ в когорте ЧБД связан с отягощенным биологическим анамнезом, включая интранатальную асфиксию и перинатальное поражение ЦНС [OR=29,9 (8,1-36,2), $p=0,0001$], неблагоприятным социальным анамнезом, включая низкое материальное состояние, несбалансированное питание в семье [OR=18,2 (10,1-62,8), $p=0,001$] и

родоразрешением путем кесарева сечения [OR=16,22 (7,1-20,4), p=0,021]; у пациенток с ИМП - с неблагоприятным социальным анамнезом, включая проживание в сельской местности [OR=28,12 (15,05-62,12), p=0,001], ребенок из многодетной семьи [OR=19,55 (14,11-40,22), p=0,001], отягощенным биологическим анамнезом, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [OR= 21,11 (14,1-60,2), p=0,001].

4. При рецидивирующем течении вульвовагинита у девочек дошкольного возраста имеет место умеренно дисгармоничное физическое развитие, высокие уровень тревожности и индекс тревоги, неблагоприятные адаптационные реакции, включая стресс, изменения иммунного (низкое абсолютное содержания лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺CD56, CD3⁻CD19⁺) (p<0,05) и гормонального (нарушение синтеза кортизола) статусов.

5. У ЧБД, страдающих ВВ, отмечается тенденция к замедлению роста, снижению массы тела, микромезосоматотип (61,9%), микросоматотип (19%), снижение уровней E₂, E₃. У пациенток с рекуррентными ИМП, страдающих ВВ, имеет место тенденция к избыточной массе тела, мезомакросоматотип (44,4%), макросоматотип (31,1%), ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников (57,1%), изолированное телархе (33%), повышение уровней ПРЛ, E₂ (p<0,05).

6. Особенностью секвенирования влагалищного микробиоценоза у ЧБД и пациенток с ИМП с рецидивирующим течением вульвовагинита является рост колоний факультативно-анаэробных микроорганизмов и снижение колоний облигатно-анаэробных. При ВВ у ЧБД, в сравнении с пациентками с изолированными формами ВВ, бактериологически выявляются значимо чаще коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* (38,1%), *Streptococcus pyogenes* (26,2%), *Streptococcus viridans* (21,4%) (p<0,05); при ПЦР отмечается увеличение относительного количества таксонов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, при достоверном снижении относительного количества колоний облигатно-анаэробных микроорганизмов, включая *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium*. У пациенток с ИМП, страдающих ВВ - колонии грамотрицательной *Esherichia coli* (55,6%) (p <0,05); достоверное увеличение относительного количества таксонов *Enterobacteriaceae*, при снижении *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (p <0,05).

7. При прогнозировании риска и превенции развития вульвовагинита в дошкольном возрасте могут быть использованы математические модели и принципы диспансерного ведения ЧБД и пациенток с ИМП в зависимости от степени риска развития рецидивирующего течения ВВ. Отмечена высокая эффективность использования данных моделей, при снижении частоты рецидивов вульвовагинитов у ЧБД с высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ в 8,9% раза, а у пациенток с ИМП и высоким риском развития рецидивирующего течения ВВ - в 4,5% раза (p<0,05).

8. Рецидивирование воспалительного процесса вульвы и влагалища у ЧБД и

пациенток с ИМП дошкольного возраста сопряжено с дисрегуляцией гормонального и иммунного статусов, что ведет к активации роста факультативно-анаэробной микрофлоры, обладающей факторами патогенности (коагулазопозитивный *Staphylococcus aureus* у ЧБД и грамотрицательная *Esherichia coli* у пациенток с ИМП с выработкой эндотоксина). Это обосновывает использование дифференцированного комплексного подхода в лечении сочетанных форм заболевания, а также объясняет неэффективность методов стандартной терапии, имеющей относительную этиологическую направленность.

9. Персонифицированная адьювантная терапия вульвовагинита с применением ИФН+АО, КБФ у часто болеющих девочек и пациенток с ИМП дошкольного возраста высокоэффективна и практически полностью исключает рецидивы заболевания. Адьювантная терапия, по сравнению с традиционным антибактериальным лечением, у ЧБД в 2,14 раз быстрее устраняет влагалищные выделения, в 5,2 раза - дискомфорт в области гениталий, в 5,8 раз - гиперемию в области вульвы ($p < 0,05$); у пациенток с ИМП в 6,9 раз быстрее купируется дизурия, в 2,1 раза - выделения из влагалища, в 3,2 раза - отек вульвы и в 2,9 раза - дискомфорт в области гениталий ($p < 0,05$). После проведения адьювантной терапии рецидивов ВВ не было, в то время как традиционная терапия приводила к рецидивам у 80% ЧБД и 58% пациенток с ИМП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и ИМП рекомендовано обращать внимание на наличие коморбидной симптоматики. У девочек с ИМП нередко отмечаются признаки изолированного телархе. Таких пациенток следует относить в группу риска по развитию ранних репродуктивных нарушений, включая преждевременное половое развитие.
2. У пациенток с ВВ на фоне ИМП обращать внимание на такие признаки как пролапс уретры, СМПГ, кристаллурию, истончение краев гимена.
3. У девочек с неспецифическим ВВ обращать внимание на анатомическое строение гимена, с последующим исключением сексуального вмешательства
4. Для уточнения особенностей вагинального микробиоценоза использовать методику ПЦР в режиме реального времени.
5. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus aureus*), *H. influenza* $>10^4$ ГЭ/обр. начинать терапию с применения геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин».
6. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*) $>10^4$ ГЭ/обр. терапию амоксициллин+клавулановая кислота перорально в дозировке 250 мг 3 раза в день - 10 дней
7. При обнаружении в микробиоценозе влагалища ЧБД и девочек с ИМП таксонов *Enterobacteriaceae*, включая *Esherichia coli* $>10^4$ ГЭ/обр. проводить адьювантную терапию с включением в адьювантную терапию лекарственный препарата ВИФЕРОН свечи (суппозитории) 150 000 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней и геля с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» по 3-5 мл (в зависимости от возраста и веса ребенка) на область вульвы 2 раз в сутки

в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель рекомендуется наносить после введения ректальных свечей Виферон.

8. Использовать разработанные нами лечебно-диагностические алгоритмы по следующим схемам адвантного лечения: свечи ректальные Виферон 150 000 МЕ 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней; гель с бактериофагами для интимной гигиены «Фагогин» по 3-5 мл (в зависимости от возраста и веса ребенка) на область вульвы 2 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Гель наносится после введения ребенку свечей Виферон.

Перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Проведение катарестического исследования, направленного на определение результативности использования разработанных рекомендаций.
2. Разработка АТ при ВВ у дошкольниц с использованием мультивалентных пробиотиков.
3. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и исследование особенностей концентраций трансплацентарных IGG, антител к условно-патогенным бактериям у новорожденных детей в зависимости от инфекционного анамнеза их матерей
4. Исследование уровней эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры как маркеров генитальной воспалительной патологии у девочек дошкольного возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности репродуктивной системы часто болеющих девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы VI Регионарного форума «Мать и дитя». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 246-247.
2. Чеботарева, Ю. Ю. Варианты физического развития и гормональный статус часто болеющих девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы первого национального форума «Здоровье как фактор демографической стабилизации». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 14.
3. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности клинико-гормонального статуса при вульвовагинитах у часто болеющих девочек / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2013. – С. 283-284.
4. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального статуса при хронических вульвовагинитах девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // В сборнике: Материалы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – Сочи, 2013. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2013. – С. 70-71.
5. *Чеботарева, Ю. Ю. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2013. – № 1. – С. 125-129.

6. *Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального статуса при вульвовагинитах у часто болеющих детей / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Сависько, З. А. Костоева // **Медицинский вестник Юга России.** – 2014. – №1. – С. 102-105.
7. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормональной регуляции при хронических рецидивирующих вульвовагинитах / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // В сборнике: Материалы II региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения». – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 129.
8. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности эстрогенной регуляции при воспалительной генитальной патологии у часто болеющих девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // В сборнике: Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – М., 2014. – С. 219-220.
9. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности эстрогенемии при хронических вульвовагинитах у часто болеющих девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Сависько, Ю. А. Петров, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. – Сочи, 2014. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2014. – С. 114-115.
10. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2014. – С. 277-278.
11. Чеботарева, Ю. Ю. Влияние хронических рецидивирующих вульвовагинитов на показатели гормонального статуса в дошкольном возрасте / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева, А. А. Карапетян-Миценко, И. И. Калашникова // В сборнике: Материалы Юбилейной научно-практической конференции педиатров Юга России «Актуальные вопросы педиатрии». – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 231-233.
12. Чеботарева, Ю. Ю. Некоторые аспекты адаптации при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева, А. А. Григорян // В сборнике: Материалы 2-й итоговой научной сессии молодых учёных. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 148-150.
13. Чеботарева, Ю. Ю. Клинические особенности вульвовагинитов у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы II региональной научно-практической конференции «Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека». – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 45.
14. *Чеботарева, Ю. Ю. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов,

А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2015. – Т. 154, № 5. – С. 114-119.

15. *Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии**. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 56-61.

16. *Карапетян-Миценко, А. Г. Некоторые особенности патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы / А. Г. Карапетян-Миценко, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // **Репродуктивное здоровье детей и подростков**. – 2016. – Т. 68, № 3. – С. 30-31.

17. *Чеботарева, Ю. Ю. Клинические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с хроническим пиелонефритом / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева, А. А. Григорян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 219-220.

18. Чеботарева, Ю. Ю. Клинические особенности хронической воспалительной патологии у девочек дошкольного возраста / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». – Прага: «Социосфера», 2016. – С. 204-207.

19. Чеботарева, Ю. Ю. Проблемы лечения хронической воспалительной генитальной патологии у девочек / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». – Прага: «Социосфера», 2016. – С. 292-295.

20. Костоева, З. А. Клинико-гормональные особенности воспалительной генитальной патологии у часто болеющих девочек дошкольного возраста / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Е. В. Ветрова // В сборнике: Материалы XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону». – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 42-44.

21. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с хроническим пиелонефритом / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы III региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения». – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 29-30.

22. Чеботарева, Ю. Ю. Клинические особенности сочетанной воспалительной урогенитальной патологии у девочек дошкольного возраста / Ю. Ю. Чеботарева, А. Г. Карапетян-Миценко, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы I региональной научно-практической конференции «Медико-гигиенические

- проблемы репродуктивного здоровья детей и молодёжи». – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 26-29.
23. Григорян А. А. Фитоуросептики в лечении вульвовагинита у дошкольниц с хроническим пиелонефритом / А. А. Григорян, Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания». – 2016. – С. 273-276.
24. Чеботарева, Ю. Ю. Препараты пробиотической направленности в лечении хронического рецидивирующего вульвовагинита у девочек / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные направления инновационного развития животноводства и современные технологии производства продуктов питания». – 2016. – С. 325-329.
25. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности адаптационного статуса при рецидивирующих вульвовагинитах у девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, А. А. Григорян, З. А. Костоева, Е. Ю. Гречко, Е. П. Евдокимова // Молодой ученый. – 2016. – №18-1(122). – С. 54-58.
26. Чеботарева, Ю. Ю. Современные аспекты хронического рецидивирующего вульвовагинита у часто болеющих девочек / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике: Материалы X Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – Сочи, 2017. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – С. 46-47.
27. *Летифов, Г. М. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // **Нефрология**. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 59-64.
28. Чеботарева, Ю. Ю. Обоснование коррекции хронического вульвовагинита у дошкольниц с использованием рекомбинантного интерферона / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике статей: Материалы V межрегиональной научно-практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». – 2018. – С. 104-106.
29. Былева, Е. А. К вопросу о коррекции психоэмоционального состояния в ходе лечения вульвовагинита у девочек / Е. А. Былева, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике статей: Материалы V межрегиональной научно-практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». – 2018. – С. 107-111.
30. Шаталов, А. Е. Современные факторы риска развития вульвовагинита у девочек / А. Е. Шаталов, А. Ю. Зелёнкина, Т. А. Беляшкина, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике статей: Материалы международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П. Е. Ладана «Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины». – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 80-84.

31. Былева, Е. А. Психосоматические нарушения при гинекологических заболеваниях у дошкольниц / Е. А. Былёва, А. Е. Шаталов, А. Д. Купина, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // В сборнике статей: Материалы международной научно-практической конференции посвященной 110-й годовщине со дня рождения П.Е. Ладана «Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины». – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 18-22.
- 32.* Летифов, Г. М. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, Е. Г. Горбань, З. А. Костоева // **Нефрология**. – 2018. – Т. 22, № 5. – С. 77-82.
33. **Chebotaryova, Yu. Yu. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in young women / Yu. Yu. Chebotaryova, Z. A. Kostoeva, D. A. Sultanova // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 22-27.
34. *Чеботарева, Ю. Ю. Междисциплинарный подход к решению проблем бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // **Медицинский совет**. – 2018. – № 13. – С. 124-129.
35. **Чеботарева, Ю. Ю. Особенности иммунного статуса при воспалительных урогенитальных заболеваниях у девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, А. А. Григорян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 286-287.
36. **Летифов, Г. М. Иммунологические аспекты лечения хронического вульвовагинита у девочек с инфекцией мочевыделительной системы / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 219.
37. *Чеботарева, Ю. Ю. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // **Нефрология**. – 2018. – Т. 22, № 5. – С.71-76.
38. **Letifov, H. M. Some aspects of adjuvant therapy of recurrent vulvovaginitis in girls with urinary tract infection / H. M. Letifov, Yu. Yu. Chebotareva, Z. A. Kostoeva // *ADC.BMJ*. – 2019. – Vol. 104, N 3. – P. 387-388. [https:// adc.bmj.com](https://adc.bmj.com)
39. Шаталов А. Е. Оптимизация питания при хроническом вульвовагините у дошкольниц / А. Е. Шаталов, А. А. Григорян, Е. О. Филимонова, З. А. Костоева // В сборнике статей: Материалы международной научно-практической конференции «Инновации в производстве продуктов питания: от селекции животных до технологии пищевых производств». – Ростов-на-Дону, 2019. – С.99-103.
- 40.*Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева, Е. Г. Горбань // **Нефрология**. – 2019. – Т. 23, № 3. – С.71-76.

41. *Летифов, Г. М. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева // **Нефрология**. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 49-53.
42. **Чеботарева, Ю. Ю. Рецидивирующий вульвовагинит у дошкольниц с инфекциями мочевыводящих путей, особенности адъювантной терапии / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2019. - Т. 64, № 4.- С. 247-248.
43. **Летифов, Г. М. Характеристика гормонального статуса у девушек-подростков с инфекциями мочевыводящих путей / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, Е. Г. Горбань, З. А. Костоева // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2019. – Т. 64, № 4. - С. 240-241.
44. Способ лечения вульвовагинита / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Сависько, В. Г. Овсянников, Э. И. Логинова // **Патент на изобретение РФ 2735079 С1** опубликовано 28.10.2020. Бюл. 31. Заявка №2020109254 от 26.09.2020.
45. **Чеботарева, Ю. Ю. Особенности иммунного статуса при воспалительных урогенитальных заболеваниях у девочек-дошкольниц / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, З. А. Костоева, А. А. Григорян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2020. – Т. 65, № 4. – С.214-215.
46. **Летифов, Г. М. Психоэмоциональные особенности у девочек с рецидивирующим течением вульвовагинита / Г. М. Летифов, Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, А. А. Григорян // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2020. – Т. 65, № 4 - С. 350-351.
47. *Костоева, З. А. Медико-социальные факторы риска рецидивирования вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевых путей / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Л. Н. Богатырева, Т. Б. Имиева // **Нефрология**. - № 5. – 2020. - С. 72-76.
48. * Костоева, З. А. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей / З. А. Костоева, Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, Т. Б. Имиева, Л. Н. Богатырева // **Нефрология**. – Т. 25, № 1. – 2021. - С. 90-95.
- * работа опубликована в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
- ** работа представлена в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования на момент их публикации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТ – адьювантная терапия
АО – антиоксиданты (аскорбиновая кислота+токоферол)
ВВ - вульвовагинит
Е₂ – эстрадиол
Е₃ – эстриол
ИИ - инфекционный индекс
ИМП – инфекции мочевых путей
ИР - индекс резистентности
ИФН - интерферон (человеческий рекомбинантный ИФН альфа-2)
МКБ – международная классификация болезней
МФЯ – мультифолликулярные яичники
КБФ - комплекс бактериофагов
ОБМ – общая бактериальная масса
ОРИ – острые респираторные инфекции
ПРЛ – пролактин
РИ - Республика Ингушетия
РФ - Российская Федерация
СМПГ - синехии малых половых губ
СТЛ – стандартное лечение
УВР- уретеро-вагинальный рефлюкс
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПМ - условно-патогенный микроорганизм
ЧБД – часто болеющие девочки(дети)
σ – стандартное отклонение