

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

А.В. Казакова¹, Е.В. Уварова², А.А. Безрукова¹, А.О. Овчинникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Казакова А.В., Уварова Е.В., Безрукова А.А., Овчинникова А.О. Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1–2. – С. 47–53. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53>

Поступила: 17.01.2019

Одобрена: 15.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ Статья посвящена современным представлениям о факторах риска вульвовагинита у девочек и возможности его прогнозирования. Представлены данные анкетирования о гигиенических навыках, анамнеза, результаты микробиоты влагалища девочек и полиморфизма генов иммунного ответа. На основе этих данных построены многомерные прогностические модели риска развития вульвовагинита у девочек в зависимости от стадии полового развития по Таннеру.

■ **Ключевые слова:** вульвовагинит; многомерные прогностические модели; микробиота влагалища; полиморфизм генов иммунного ответа; факторы риска.

PREDICTION OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE VULVA AND VAGINA IN GIRLS DEPENDING ON THE STAGE OF SEXUAL DEVELOPMENT

A.V. Kazakova¹, E.V. Uvarova², A.A. Bezrukova¹, A.O. Ovchinnikova¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Kulakov Federal Research Centre for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

For citation: Kazakova AV, Uvarova EV, Bezrukova AA, Ovchinnikova AO. Prediction of inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls depending on the stage of sexual development. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2019;(1-2):47-53. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.47-53>

Received: 17.01.2019

Revised: 15.02.2019

Accepted: 18.03.2019

■ The article is devoted to current views on risk factors of the vulvovaginitis in girls and the possibility of its prognosis. Survey findings on hygienic skills, the anamnesis, findings of vaginal microbiota of girls and polymorphism of genes of the immune response are provided in the article. Received data allowed to create multidimensional predictive models of risk of vulvovaginitis development in girls depending on the stage of sexual maturation introduced by Tanner.

■ **Keywords:** vulvovaginitis; multidimensional predictive models; vaginal microbiota; polymorphism of genes of the immune response; risk factors.

Актуальность

В последние годы наблюдается ухудшение показателей здоровья детей и подростков, рост числа нарушений репродуктивной системы и гинекологических заболеваний. О значимости проблемы воспалительной патологии гениталий свидетельствует ее высокая распространенность у детей всех возрастов [5]. Известно, что вульвовагинит представляет собой основной вид (84,2 %) воспалительных заболеваний гениталий у девочек до 10 лет [1–4].

На современном этапе нет научных работ по всестороннему изучению факторов, способствующих развитию воспалительных процессов наружных половых органов у девочек в детском и подростковом возрасте.

Цель нашего исследования — разработка программы прогнозирования риска воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в различные периоды полового созревания у девочек.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи: провести анкетирование

девочек младшей возрастной группы и девочек-подростков города Самара для выяснения социально-гигиенических особенностей полового воспитания; исследовать состав микрофлоры нижних половых путей у девочек в различные периоды и стадии полового созревания; определить наиболее важные молекулярно-генетические маркеры, позволяющие одновременно получать информацию о полиморфизмах и активности генов иммунной системы, коррелирующих с возникновением вульвовагинита; на основании массива полученных данных определить наиболее значимые факторы риска развития бактериального вульвовагинита.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе детского поликлинического отделения № 1 ГБУЗ СО СГП № 13 с февраля 2013 г. по август 2016 г. Стартовым условием отбора в исследование было подписание добровольного информированного согласия на анкетирование и медицинское вмешательство. В исследовании приняли участие 252 здоровые девочки, проходившие профилактический осмотр на базе ГБУЗ СО СГП № 13.

Критерии включения в группу: возраст от 2 до 17 лет включительно, отсутствие субъективных жалоб, соматическое (острая и подострая стадия) и гинекологическое здоровье, соответствие физического, полового и психического развития возрастным нормативам. Критерии исключения: применение антибак-

териальных препаратов за месяц до обследования и наличие острых воспалительных заболеваний на момент осмотра и забора материала.

Наряду с анкетированием было проведено клинико-лабораторное исследование 452 образцов биологического материала: 226 соскобов отделяемого слизистой оболочки влагалища, 226 образцов буккального соскоба (табл. 1). У 26 участниц исследования не удалось определить состав микрофлоры влагалища и полиморфизмы генов иммунного ответа.

Перед исследованием проводили детальный анализ анамнестических данных девочек, включая изучение наследственной предрасположенности к заболеваниям, наличия вредных привычек и хронических заболеваний у родителей до зачатия, течения беременности и родов у матерей девочек, острых и хронических соматических и эндокринных заболеваний, перенесенных и имеющихся у девочек к моменту осмотра.

Проводилась оценка жалоб, физического (рост, масса тела, индекс массы тела) и полового развития (половая формула по Таннеру, данные наружного гинекологического осмотра).

Девочек разделили на группы в соответствии с признаками полового развития согласно шкале Таннера.

Взятие материала производили со слизистой оболочки преддверия влагалища или из заднего свода влагалища через гименальные кольца с помощью универсального зонда. Выявление ДНК условно-патогенных микроорганизмов (УМП) осуществляли с помощью наборов реагентов Фемофлор-17, предна-

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные методы исследования (материал и объем)

Laboratory methods of the research (material and volume)

Биоматериал	Молекулярно-генетические маркеры	Число маркеров	Число образцов
Соскобы отделяемого слизистой оболочки влагалища	ОБМ, наличие микоплазм (<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.), дрожжеподобных грибов (<i>Candida</i> spp.), бактерий (<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp., <i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corinebacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i>), а также идентификация патогенов (<i>Mycoplasma genitalium</i>)	25	226
Буккальный соскоб	IL-1 β (T-31C), IL-1 β (T-511C), IL-1 β (C-3953T), IL-1 β (G-1473C); IL-6 (C-174G); TNF α (G-308A); IL-10 (G-1082A), IL-10 (C-592A), IL-10 (C-819T); TGF β 1 (Arg25Pro)	30	226
Всего		55	452

значенных для исследования состояния биоценоза урогенитального тракта с детекцией результатов в режиме реального времени. Определялось количество микроорганизмов в биологической пробе, пропорциональное общей обсемененности соответствующего биоценоза.

Показателем адекватности процедуры получения биоматериала было достаточное количество геномной ДНК человека — контроль взятия материала (КВМ), попадающего в пробу из эпителиальных клеток, при правильной технике взятия биоматериала. Рассчитывали абсолютные (в логарифмах полученных показателей бактериальной массы УМП — lgУМП), относительные (разница логарифмов полученных показателей общей бактериальной массы УПМ и ОБМ — lgУПМ – lgОБМ) показатели. Оценку наличия *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (urealyticum + parvum), *Mycoplasma genitalium* проводили только в абсолютных показателях.

Для выявления роли полиморфизма генов иммунного ответа в развитии и характере течения воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, исходя из иммунопатогенеза, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) были изучены особенности распределения у девочек частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов рецепторов системы врожденного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Выявляли следующие полиморфизмы: IL-1 β (T-31C), IL-1 β (T-511C), IL-1 β (C-3953T), IL-1 β (G-1473C) в гене IL-1 β ; IL-6 (C-174G) в гене IL-6; TNF α (G-308A) в гене TNF α ; IL-10 (G-1082A), IL-10 (C-592A), IL-10 (C-819T) в гене IL-10; TGF β 1 (Arg25Pro) в гене TGF β 1.

Для построения многомерных прогностических моделей использовали логистическую

регрессию. Моделирование выполняли пошаговым включением предикторов. В качестве потенциальных факторов риска рассматривали признаки, по которым на первом, одномерном этапе выделенные группы различались статистически значимо или близко к значимости (при $p < 0,1$). При окончательном выборе модели из различных схожих вариантов выбирали наиболее устойчивые и с уровнем значимости модели в целом на уровне $p < 0,05$.

Моделирование выполняли в зависимости от стадий развития по Таннеру.

Результаты и обсуждение

Для девочек с I стадией развития по Таннеру модель построена на 56 наблюдениях (табл. 2): здоровых девочек — 41, девочек с реализованным бактериальным вульвовагинитом, подтвержденным клинически и лабораторно, — 15.

Для оценки качества прогнозирования применяли построение и анализ характеристических, или ROC-кривых (рис. 1) с расчетом площади под графиком (AUC). Чем больше отличается AUC от случайного угадывания и, соответственно, площади, равной 0,5, и чем ближе к 1, тем лучше качество прогноза. Площади под графиками у девочек с I стадией полового развития составили 0,73 и 0,81 для моделей 1 и 2 соответственно. Как видно из графика, модель 2 с участием в качестве предиктора полиморфизма гена IL-10 C-819T в сочетании с микробиотой влагалища имела несколько лучшие аналитические характеристики.

Прогностическая ценность модели 1: чувствительность — 60 %, специфичность — 71 %. Прогностическая ценность модели 2: чувствительность — 80 %, специфичность — 73 %.

Из первой модели следовало, что нерегулярный прием душа увеличивал риски вуль-

Таблица 2 / Table 2

Факторы риска вульвовагинита по многомерным логистическим моделям у девочек при I стадии полового развития
Risk factors of the vulvovaginitis according to multidimensional logistic models in girls at the stage I of sexual development

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

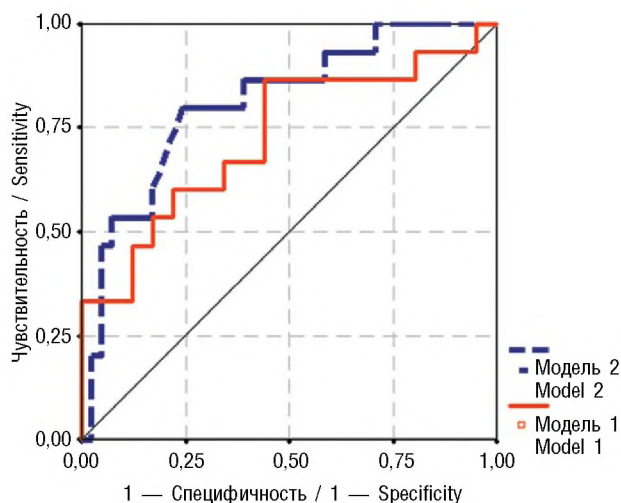


Рис. 1. Характеристические (ROC) кривые по многомерным моделям логистической регрессии для прогнозирования вульвовагинита у девочек I стадии полового развития

Fig. 1. Characteristic (ROC) curves in multidimensional models of logistic regression for the prognosis of vulvovaginitis in girls at stage I of sexual development

вагинита в 6 раз, ОШ = 6,04 (95 % ДИ: 1,09–33,38), а увлечение суммарного количества облигатных анаэробов эти риски снижало: ОШ = 0,55 (95 % ДИ: 0,31–0,97).

В построении модели 2 использовали относительное, а не абсолютное количество микроорганизмов. По результатам математического моделирования установлено, что увеличи-

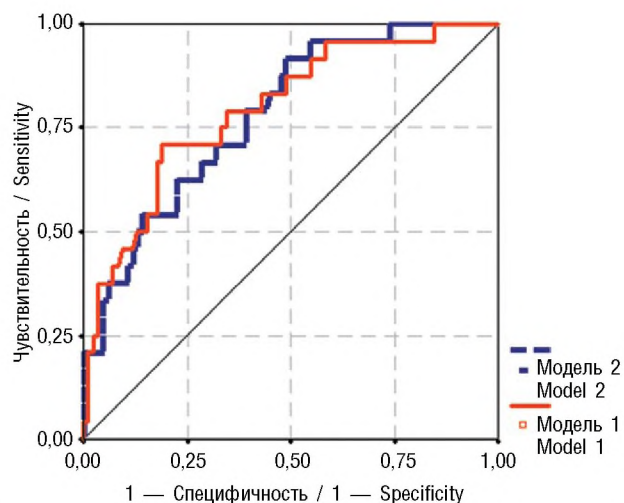


Рис. 2. Характеристические (ROC) кривые по многомерным моделям логистической регрессии для прогнозирования вульвовагинита у девочек с II–V стадиями полового развития

Fig. 2. Characteristic (ROC) curves in multidimensional models of logistic regression for the prognosis of vulvovaginitis in girls at stages II–V of sexual development

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

Объединив девочек II–V стадий развития по Таннеру по 108 наблюдениям (84 — норма,

Таблица 3 / Table 3

Факторы риска вульвовагинита по многомерным логистическим моделям у девочек со II–V стадиями полового развития
Risk factors of vulvovaginitis on multidimensional logistic models in girls at stages II–V of sexual development

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

24 — вульвовагинит) и построив модели, получили данные, которые совпадают с результатами, характерными для девочек IV–V стадии полового развития с IV–V стадиями полового развития (табл. 3).

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

Прогностическая ценность модели 1: чувствительность — 71 %, специфичность — 81 %.

Прогностическая ценность модели 2: чувствительность — 61 %, специфичность — 79 %.

Качество прогнозирования было оценено с помощью ROC-кривых (рис. 2). Площади под графиками для обеих моделей оказались очень близкими и составили 0,80 и 0,78 соответственно. Это свидетельствует о том, что использование абсолютных и относительных величин содержания микроорганизмов в комбинации с другими выявленными признакам равнозначно.

В соответствии с полученными результатами одни и те же микробные ассоциации при различных стадиях полового развития в разную сторону изменяли риски возникновения вульвовагинита (рис. 3).

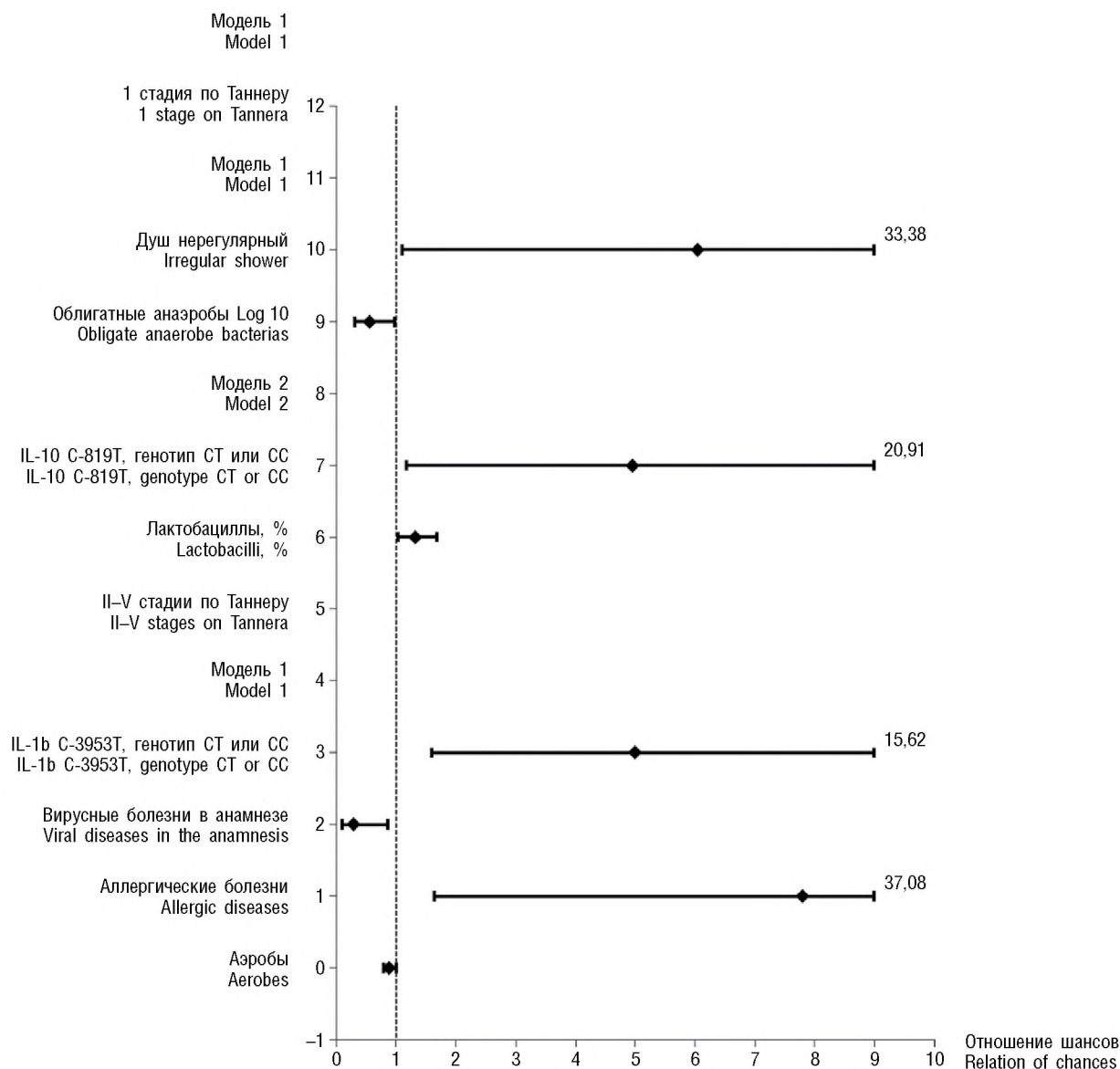


Рис. 3. Графическое представление многомерных моделей логистической регрессии для прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек на различных стадиях полового развития

Fig. 3. Graphical representation of multidimensional models of logistic regression for prognosis of the bacterial vulvovaginitis in girls at various stages of sexual development

Выводы

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

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

Таким образом, на основании достоверных факторов риска, полученных в регрессионной модели, имеется возможность разработать меры профилактики воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в группе риска по развитию вульвовагинита для родителей и девочек 16 лет и старше.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. — М., 2017. — 170 с. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (Rosstat). Zdravookhraneniye v Rossii. 2017: Statisticheskiy sbornik. Moscow; 2017. 170 p. (In Russ.)]
2. Казакова А.В., Комарова М.В., Лимарева Л.В. Полиморфизмы генов цитокинов как генетические маркеры воспалительных заболеваний нижних половых путей у девочек до 18 лет / Материалы научно-практическая конференция с междуна-

родным участием «Генетика — фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции»; Ростов-на-Дону, 2-4 ноября 2017 г. — Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2017. — С. 118–119. [Kazakova AV, Komarova MV, Limareva LV. Polimorfizmy genov tsitokinov kak geneticheskie markery vospalitel'nykh zabolevaniy nizhnikh polovykh putey u devochek do 18 let. In: Proceedings of the Scientific-practical conference with international participation "Genetika — fundamental'naya osnova innovatsiy v meditsine i selektsii"; Rostov-na-Donu, 2-4 Nov 2017. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2017. P. 118-119. (In Russ.)]

3. Казакова А.В., Уварова Е.В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у девочек в пубертатном периоде // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. [Kazakova AV, Uvarova EV. Sravnitel'nyy analiz sostava mikrobioty vlagalishcha u devochek v pubertatnom periode. *Modern problems of science and education*. 2016;(6). (In Russ.)]
4. Казакова А.В., Уварова Е.В., Артюх Ю.А. Соотношение аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища в различные периоды полового развития // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 1. [Kazakova AV, Uvarova EV, Artyukh YA. Sootnosheniye aerobnoy i anaerobnoy mikroflory vlagalishcha v razlichnyye periody polovogo razvitiya. *Modern problems of science and education*. 2017;(1). (In Russ.)]
5. Казакова А.В., Уварова Е.В., Овчинникова А.О. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у детей и неменструирующих подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — № 5. — С. 39–44. [Kazakova AV, Uvarova EV, Ovchinnikova AO. Comparatiye analysis of vaginal microflora in females in the neutral and prepubertal periods. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2016;(5):39-44. (In Russ.)]
6. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2012. — 679 с. [Kokolina VF. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Medpraktika-M; 2012. 679 p. (In Russ.)]
7. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е., и др. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 60–65. [Sibirskaya EV, Adamyan LV, Koltunov IE, et al. Analysis of gynecological morbidity in girls and adolescents. *Modern reproductive technologies*. 2017;23(6):60-65. (In Russ.)]
8. Черезова Ю.М. Исходы беременности у женщин в зависимости от биоценоза влагалища в различные сроки гестации // Аспирантский вестник Поволжья. — 2012. — № 1-2. — С. 171–173. [Cherezova YM. Pregnancy outcomes in women depending on vagina biocenosis in various terms of gestosis. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2012;(1-2):171-173. (In Russ.)]
9. Уварова Е.В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. В кн.: Гинеко-

логия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 186–193. [Uvarova EV. Patologiya reproduktivnoy sistemy v detskom i podrostkovom vozraste. In: Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. by G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. p. 186-193. (In Russ.)]

10. Уварова Е.В., Казакова А.В., Артюх Ю.А. Особенности микрофлоры влагалища у девочек с простудными заболеваниями в анамнезе // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2017. — № 4-5. — С. 57–66. [Uvarova EV, Kazakova AV, Artyukh YA. Characteristics of vaginal microflora of girls with the history of catarrhal diseases. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2017;(4-5):57-66. (In Russ.)]

■ Информация об авторах

Анна Владимировна Казакова — доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: amigo14021980@yandex.ru.

Елена Витальевна Уварова — профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва. E-mail: elena-uvarova@yandex.ru.

Алина Андреевна Безрукова — ординатор 2-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: bezzrukova@yandex.ru.

Александра Олеговна Овчинникова — ординатор 2-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: aleksaov@bk.ru.

■ Information about the authors

Anna V. Kazakova — Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of IPE, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: amigo14021980@yandex.ru.

Elena V. Uvarova — Professor, Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia. E-mail: elena-uvarova@yandex.ru.

Alina A. Bezrukova — Resident of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: bezzrukova@yandex.ru.

Aleksandra Olegovna Ovchinnikova — Resident of Obstetrics and Gynecology Department of IPE, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: aleksaov@bk.ru.