

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ АЛЛЕРГИИ И ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ВЕРОЯТНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК

**Н. В. Спиридонова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Сазонова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков, доцент, доктор медицинских наук; **А. А. Безрукова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

## THE IMPACT OF ALLERGIC AND DRUG-INDUCED FACTORS ON THE VULVOVAGINITIS DEVELOPMENT IN GIRLS

**N. V. Spiridonova** — Samara State Medical University, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of the Institution of Postgraduate Studies, Professor, DSc; **O. V. Sazonova** — Samara State Medical University, Head of Department of Food Hygiene with the Course of Hygiene of Children and Adolescents, Associate Professor, DSc; **A. A. Bezrukova** — Samara State Medical University, Assistant of Department of Food Hygiene with the Course of Hygiene of Children and Adolescents.

Дата поступления — 3.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 20.11.2020 г.

**Спиридонова Н. В., Сазонова О. В., Безрукова А. А.** Влияние факторов аллергии и приема лекарственных препаратов на вероятность возникновения вульвовагинита у девочек. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (4): 889–894.

**Цель:** оценить взаимосвязь возникновения вульвовагинита (ВВ) и аллергии, а также приема лекарственных препаратов у девочек нейтрального периода. **Материал и методы.** В исследование включены 175 девочек в возрасте 3–6 лет с Таннер I — стадией полового развития (73 девочки с ВВ — основная группа и 102 девочки без ВВ — группа сравнения). Проанализированы данные о состоянии здоровья ребенка, включающего массоростовые показатели, сопутствующие соматические заболевания, частоту возникновения острых респираторных вирусных инфекций, наличие и вид аллергических реакций, а также сведения о приеме лекарственных препаратов матерью девочки во время беременности и приеме лекарственных препаратов ребенком. **Результаты.** У девочек наличие аллергии (ОШ=2,27; 95% ДИ: 1,18–4,36), и прежде всего сенсibilизация к продуктам питания (ОШ=2,60; 95% ДИ: 1,28–5,30), увеличивает риски возникновения ВВ. Прием поливитаминов уменьшает риски возникновения ВВ (ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,11–0,52). Простудные заболевания у девочек в количестве трех и более за последний год увеличивают риск ВВ (ОШ=3,12; 95% ДИ: 1,22–7,96). **Заключение.** Наличие аллергии у ребенка, и в первую очередь сенсibilизация к продуктам питания, увеличивает риск развития ВВ у девочек, а прием поливитаминов ребенком, наоборот, снижает риск развития ВВ.

**Ключевые слова:** вульвовагинит у девочек, аллергия, поливитамины, простудные заболевания, Таннер I — стадия полового развития.

**Spiridonova NV, Sazonova OV, Bezrukova AA.** The impact of allergic and drug-induced factors on the vulvovaginitis development in girls. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (4): 889–894.

**Objective:** to assess the relationship between the occurrence of vulvovaginitis and allergies, as well as drug intake in girls in the neutral period. **Material and Methods.** The study included 175 girls aged 3–6 years with Tanner stage I sexual development (73 girls with BB—the main group and 102 girls without BB—the comparison group). Data on the child's health status, including weight and height indicators, concomitant somatic diseases, the frequency of acute respiratory viral infections, the presence and type of allergic reactions, as well as information about the use of medications by the girl's mother during pregnancy and the use of medications by the child, were analyzed. **Results.** Girls have allergies (OR = 2.27; 95% CI: 1.18–4.36) and, first of all, sensitization to food (OR = 2.60; 95% CI: 1.28–5.30) increases the risk of vulvovaginitis; taking multivitamins by a child reduces the risk of vulvovaginitis (OR = 0.24; 95% CI: 0.11–0.52). 3 or more colds in the last year increase the risk of vulvovaginitis (OR = 3.12; 95% CI: 1.22–7.96). **Conclusion.** The presence of allergies in a child, and especially sensitization to food, increases the risk of developing BB in girls, and taking multivitamins by a child, on the contrary, reduces the risk of developing BB.

**Keywords:** vulvovaginitis in girls, allergies, multivitamins, colds, Tanner stage I sexual development.

Аллергические заболевания являются одной из ведущих медицинских проблем в высокоразвитых странах, где доля страдающих аллергией достига-

ет 30% и наблюдается постоянный прирост аллергических реакций [1]. Широкую распространенность аллергии связывают с так называемым «западным образом жизни»: улучшенная гигиена, частое применение антибиотиков, уменьшение размера семьи, изменение пищевых привычек (потребление продуктов

**Ответственный автор** — Безрукова Алина Андреевна  
Тел.: +7 (937) 0673857  
E-mail: bezzrukova@yandex.ru

с высокой степенью переработки), общая урбанизация и ограниченный контакт с природой [2], а также с увеличением количества кесаревых сечений [3], что формирует измененный микробиом младенца. Именно микробиологическая гипотеза является одной из последних гипотез развития аллергии. Авторы предполагают, что микробиота кишечника исходно программирует незрелую иммунную систему ребенка с момента рождения, а в последующем влияет на его здоровье в более поздние годы, в том числе, увеличивая распространенность аллергии [4].

Вульвовагинит — наиболее частая гинекологическая проблема у девочек препубертатного возраста, которая вызывает беспокойство у ребенка и его родителей. Препубертатные девочки подвергаются повышенному риску вульвовагинального воспаления из-за анатомических, физиологических и поведенческих факторов [5].

Нарушение биоценоза влагалища и развитие воспаления может быть спровоцировано множеством факторов, одним из которых является аллергия. Воспалительная реакция может возникать при непосредственном контакте с аллергеном или при попадании его в организм пероральным или парентеральным путем. В исследовании З.К. Батыровой и соавт. [6] обнаружена значимая роль аллергической реакции в развитии и рецидивировании сращений малых половых губ у девочек на фоне избыточной контактной сенсибилизации кожных покровов промежности химическими соединениями, входящими в состав несертифицированных средств. В работе А.А. Павловой и соавт. [7] выявлено, что аллергия может играть значимую роль в развитии хронического воспаления нижних отделов генитального тракта у женщин, что ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом и высокой распространенностью аллергических заболеваний в этой группе пациенток.

**Цель:** оценить взаимосвязь возникновения вульвовагинита и аллергии, а также приема лекарственных препаратов у девочек нейтрального периода.

**Материал и методы.** В исследование включены 175 девочек: 73 девочки с клиникой ВВ — основная группа и 102 клинически здоровых девочек, обследованные на плановом профилактическом осмотре в детской поликлинике без симптомов или признаков ВВ.

Критериями включения являлись: возраст от 3 до 6 лет и наличие нейтрального периода полового развития. Критерии исключения: наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний; наличие аутоиммунных заболеваний; использование антибиотиков последние 6 месяцев; наличие острого воспалительного экстрагенитального процесса; подозрение на сексуальное насилие в анамнезе; подозрение на инородное тело влагалища.

Законные представители испытуемых были проинформированы о цели исследования и дали письменное информированное добровольное согласие перед участием в исследовании. В рамках опроса законных представителей ребенка и выкопировки данных из амбулаторных карт получены сведения об акушерско-гинекологическом анамнезе матери, приеме лекарственных препаратов во время беременности (кроме одной удочеренной девочки в группе сравнения). Проанализированы данные о состоянии здоровья ребенка, включающего массо-ростовые показатели, сопутствующие соматические заболевания, частоту возникновения острых респираторных вирусных инфекций, наличие и вид аллергических

реакций, а также сведения о приеме лекарственных препаратов матерью девочки во время беременности и приеме лекарственных препаратов ребенком.

Статистический анализ проводился в среде статистического пакета SPSS21 (номер лицензии 20130626–3) и Microsoft Excel. Обработку статистических данных и установление статистической значимости проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Различия с уровнем значимости  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. В работе также использовано два методических статистических подхода: логистическая регрессия с пошаговым включением потенциальных предикторов и деревья решений. При моделировании развития ВВ мы сумели выявить, какие из изученных факторов образа жизни в большей степени влияли на развитие ВВ и оценили риск для отдельно взятой девочки с учетом изученных клинико-анамнестических данных. Оба математических метода позволяют выявить из множества факторов риска наиболее сильно влияющие на исход. При этом, при использовании метода логистической регрессии, мы получаем экспоненциальные коэффициенты регрессии, которые имеют удобную содержательную интерпретацию (отношение шансов — ОШ), по ним можно сравнить вклад различных предикторов в развитие заболевания. Положительный знак коэффициента и, соответственно, ОШ больше 1 характеризуют данный признак как фактор риска развития ВВ, а отрицательный знак коэффициента и ОШ меньше 1 — как протективный фактор. При построении деревьев решений мы получаем понятный алгоритм принятия решения для клинического врача. Оценка качества прогноза производилась по статистической значимости предикторов в моделях логистической регрессии, по показателям чувствительности и специфичности и с помощью ROC-анализа, в котором тестировались возможные точки разделения вероятности исхода. Суммарно оба метода взаимно дополнили друг друга и позволили получить устойчивый надежный результат.

**Результаты.** В группе девочек с ВВ (основная группа) выше процент девочек с аллергией (41,1 против 23,5% в группе сравнения,  $p = 0,021$ ) и с пищевой, в частности 34,3 против 16,7% ( $p = 0,012$ ). Суммарно у девочек без ВВ имеется 28,4% аллергий, а у девочек с ВВ — 53,5%. Частота аллергических реакций в группе сравнения и основной группе представлен на рис. 1.

Для количественной оценки вклада аллергии в риск развития ВВ были рассчитаны отношения шансов в одномерной логит-модели и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Установлено, что факт

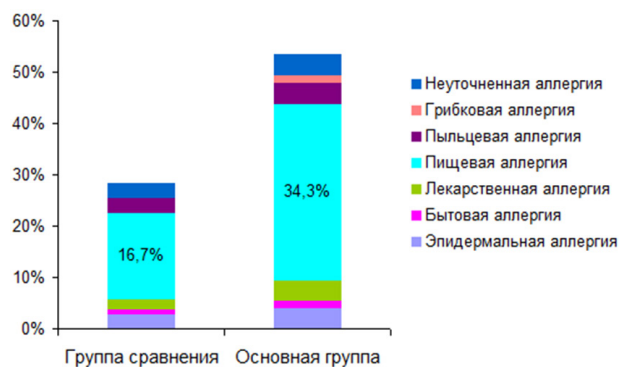


Рис. 1. Совокупная частота различных видов аллергии в группах девочек нейтрального периода, %

Таблица 1

## Частота приема лекарственных препаратов во время беременности матерью, %

Препараты		Группа				$\chi^2$	p
		сравнения		основная			
		абс.	%	абс.	%		
Прием гестагенов во время беременности	Нет	70	69,3	45	61,6	3,6	0,305
	Дидрогестерон	24	23,8	18	24,7		
	Микронизированный прогестерон	3	3,0	7	9,6		
	Сочетание дидрогестерона и микронизированного прогестерона (нарушение клинических рекомендаций)	4	4,0	3	4,1		
Прием поливитаминов во время беременности	Нет	28	27,7	12	16,4	2,4	0,118
	Да	73	72,3	61	83,6		
Прием антибиотиков матерью во время беременности	Нет	93	92,2	65	89,0	0,2	0,661
	Да	8	7,8	8	11,0		

Примечание: p — значимость различий частоты приема лекарственных средств у мам девочек группы сравнения и основной группы во время беременности.

Таблица 2

## Частота потребления ребенком витамина D, поливитаминов, препаратов железа и антибиотиков, %

Прием препаратов		Группа				$\chi^2$	p	$p_{\text{поларн}}$
		сравнения		основная				
		абс.	%	абс.	%			
Прием витамина D в настоящее время	Нет	88	86,3	62	84,9	0,2	0,895	0,975
	Да	12	11,8	10	13,7			0,880
	Затрудняюсь ответить	2	2,0	1	1,4			0,769
Прием поливитаминов в настоящее время	Нет	59	57,8	60	82,2	14,6	0,001	0,001
	Да	41	40,2	10	13,7			<0,001
	Затрудняюсь ответить	2	2,0	3	4,1			0,703
Прием препаратов железа в настоящее время	Нет	92	90,2	68	93,2	1,6	0,446	0,679
	Да	5	4,9	1	1,4			0,399
	Затрудняюсь ответить	5	4,9	4	5,5			0,860
Применение антибиотиков у ребенка когда-либо	Нет	48	47,1	24	32,9	5,0	0,082	0,085
	Да	51	50,0	43	58,9			0,312
	Затрудняюсь ответить	3	2,9	6	8,2			0,225

Примечание: p — значимость различий частоты приема лекарственных средств у девочек группы сравнения и основной группы в настоящее время; дополнительно приведены построчные сравнения каждой из выделенных категорий приема лекарственных средств в сравниваемых группах ( $p_{\text{поларн}}$ ).

наличия аллергии к любым веществам увеличивает риск развития ВВ в 2,27 раза (ОШ=2,27, 95% ДИ: 1,18–4,36); наличие пищевой аллергии увеличивало риск в 2,6 раза (ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,28–5,30).

В процессе исследования мы не выявили взаимосвязи использования лекарственных препаратов матерью во время беременности и развитием ВВ у девочек в последующем (табл. 1).

Законные представители ребенка были опрошены на тему потребления ребенком витамина D, поливитаминов, препаратов железа, антибиотиков (табл. 2).

Обнаружено, что у детей с ВВ (основная группа) употребление поливитаминов было реже (13,7%), чем у здоровых детей (группа сравнения) (40,2%) ( $p < 0,001$ ). Отсутствовали различия в частоте употре-

бления витамина D, препаратов железа и антибиотиков.

При построении одномерной логит-модели прием поливитаминов ребенком ассоциирован с меньшим риском развития ВВ: ОШ=0,24 (95% ДИ: 0,11–0,52).

Нами анализировался факт наличия простудных заболеваний, что могло повлечь увеличение количества приема лекарственных препаратов ребенком, а соответственно, возможно, увеличение количества аллергий, и установлено то критическое количество простудных заболеваний в год у девочек, начиная с которого достоверно повышается риск ВВ (табл. 3). Для этого производилось построение ROC-кривой и анализировались ее координаты. Эта пороговая частота простудных болезней оказалась от трех и выше, ОШ=3,12 (95% ДИ: 1,22–7,96).

Таблица 3

Частота простудных заболеваний в год у девочек основной группы и группы сравнения, %

Частота простудных заболеваний в год	Группа				$\chi^2$	p
	сравнения		основная			
	абс.	%	абс.	%		
0–2 раза	46	56,8	8	29,6	4,9	0,025
3 раза и чаще	35	43,2	19	70,4		

Примечание: p — значимость различий частоты редко и часто болеющих девочек в группе сравнения и основной группе.

Таблица 4

Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-anamnestических данных

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие аллергии	1,32	3,76 (1,68–8,43)	0,001
Прием поливитаминов в настоящее время	–1,39	0,25 (0,10–0,65)	0,004
Острые респираторные вирусные инфекции $\geq 3$ раз в год	0,91	2,49 (1,15–5,40)	0,021
Возраст, лет (5–6 лет по сравнению с 3–4)	–2,15	0,12 (0,05–0,26)	<0,001
Константа	0,40	1,49	0,194

Примечание: чувствительность — 69%, специфичность — 73%, при точке разделения — 0,5.

При построении многомерного регрессионного анализа вероятности возникновения ВВ у девочек нейтрального периода на основе клинико-anamnestических данных с пошаговым включением потенциальных предикторов установлено, что наличие аллергии у девочки увеличивает вероятность возникновения ВВ в 3,76 раза и факт наличия более трех простудных заболеваний в течение года увеличивает риск возникновения ВВ в 2,49 раза. Прием поливитаминов, а также более старший возраст служили прогностическими факторами (табл. 4).

При построении деревьев решений мы получили следующий алгоритм принятия решения для клинического врача (рис. 2).

Прогнозирование осуществляли следующим образом:

1. Левая ветвь: если девочка не принимала поливитамины, у нее нет аллергии, при рождении в родовом зале ее приложили к груди и она без выраженного ожирения (<97 центиля по массово-ростовой таблице), то прогноз хороший, вероятность ВВ минимальна.

2. Если девочка не принимала поливитамины, у нее нет аллергии, при рождении в родовом зале ее приложили к груди, но она имеет выраженное ожирение (>97 центиля по массово-ростовой таблице), то есть риск развития ВВ.

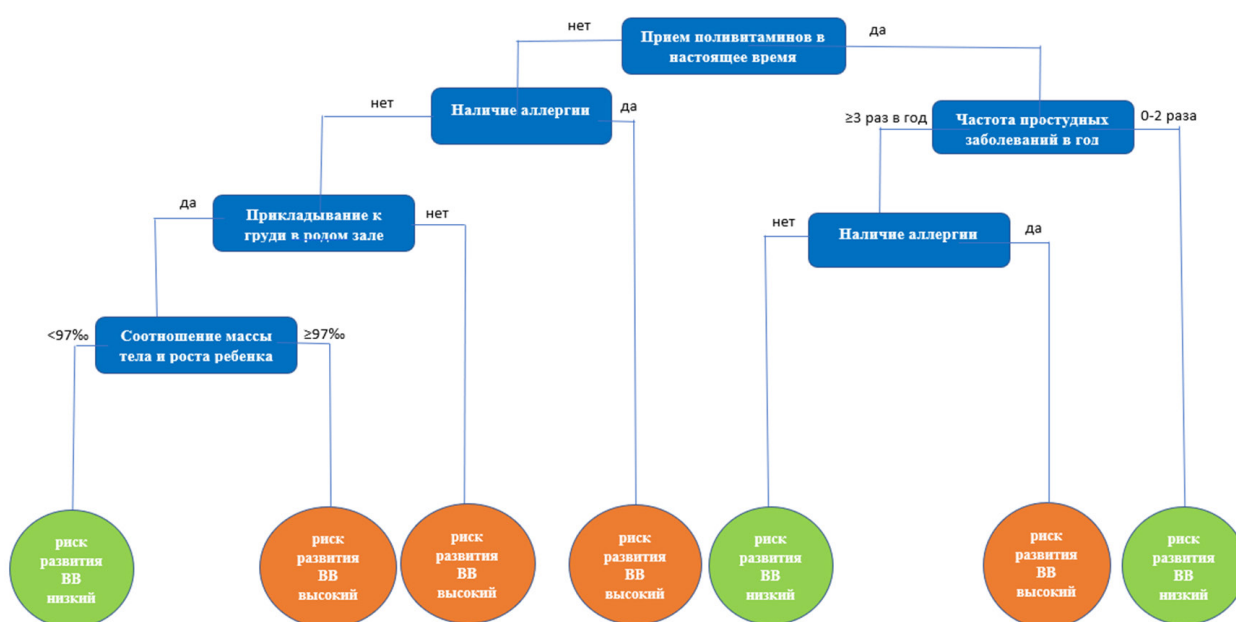


Рис. 2. Схема принятия решения у девочек нейтрального периода с риском развития вульвовагинита



3. Если девочка не принимала поливитамины, у нее нет аллергии, при рождении в родовом зале ее не приложили к груди, то риск развития ВВ высокий.

4. Если девочка поливитамины не принимала, но есть аллергия, то риск развития ВВ высокий.

По правой ветке:

5. Если девочка пьет поливитамины, болеет свыше трех раз в год, но не имеет аллергии, то риск развития ВВ низкий.

6. Если девочка пьет поливитамины, болеет свыше трех раз в год, но имеет аллергию, то риск развития ВВ высокий.

7. Если девочка пьет поливитамины и болеет реже трех раз в год, то прогноз развития ВВ низкий.

**Обсуждение.** Диагноз ВВ у препубертатных девочек обычно ставится на основании клинического анамнеза и тщательного клинического обследования, однако хронический ВВ, ассоциированный с аллергией, не имеет специфических клинических симптомов и по клиническим проявлениям не отличается от вагинальной инфекции. В исследовании А. А. Павловой [7] установлено, что пациентки с хроническим ВВ в два раза чаще страдают крапивницей и аллергическим ринитом, в три раза чаще — лекарственной аллергией, аллергическим конъюнктивитом и пищевой аллергией, в пять раз чаще — атопическим дерматитом. Они также в два раза чаще по сравнению со здоровыми пациентками имеют отягощенную аллергическую наследственность.

Нами установлена высокая частота наличия суммарной аллергии в обеих группах детей (28,4% — у девочек без ВВ и 53,5% — у девочек с ВВ), с максимальным преобладанием частоты пищевой аллергии. Столь высокая частота пищевой аллергии отмечена и в других работах, при этом доказана возрастающая распространенность аллергии в популяции детей младшего возраста с максимальным ростом частоты пищевой аллергии [8]. В нашем исследовании именно наличие аллергии как в одномерных моделях (аллергия к любым веществам увеличивает риск развития ВВ в 2,27 раза; наличие пищевой аллергии увеличивало риск в 2,6 раза), так и в многомерном логистическом анализе (ОШ 3,76; 95% ДИ 1,68–8,43) внесло наиболее значимый вклад в вероятность возникновения ВВ из совокупности клинико-anamnestических данных.

Мы также пытались выявить взаимосвязь вероятности использования матерью медикаментов во время беременности и последующим развитием ВВ. Обращает на себя внимание высокая совокупная частота использования гестагенов во время беременности: 30,7% — в группе сравнения и 38,4% — в основной группе, что безусловно настораживает и не соответствует реальной распространенности угрозы прерывания беременности у данных женщин (24,5% — группа сравнения и 30,1% — основная группа). Взаимосвязи использования гестагенов и развития ВВ не установлено.

В ряде исследований указывается, что в долгосрочной перспективе антибиотикотерапия у матери и у младенцев, и детей раннего возраста может оказывать значительное влияние на блокаду механизмов программирования противоаллергических механизмов в более позднем возрасте [9]. Вместе с тем мы не выявили взаимосвязи употребления антибиотиков матерью во время беременности и частоты возникновения ВВ у девочек в раннем детском возрасте. Антибиотики принимали 7,8% матерей группы сравнения и 11% матерей в основной группе. Среди де-

тей когда-либо принимали антибиотики каждый второй (50,0% — группа сравнения и 58,9% — основная группа), но взаимосвязи с ВВ также не установлено.

Обеспеченность младенцев макро- и микроэлементами во многом определяется обеспеченностью ребенка в антенатальном периоде, которая в свою очередь зависит от питания беременной женщины. В докладе Секретариата ВОЗ о состоянии питания женщин до зачатия, в период беременности и грудного вскармливания (130-я сессия ВОЗ, 2011 г.) были приведены данные по микронутриентной недостаточности и подчеркивалось, что питание матери в период беременности является фундаментальной детерминантой внутриутробного развития ребенка, а недостаточная обеспеченность нутриентами ведет к долгосрочным необратимым и разрушительным последствиям для детского организма [10]. Мы не выявили взаимосвязи приема матерью поливитаминов во время беременности и риском возникновения или возможностью профилактики развития ВВ.

В ряде исследований было показано, что ограниченные запасы витамина *D* у новорожденных связаны с весьма частым дефицитом его у женщин детородного возраста, также установлено положительное влияние витаминов, в первую очередь *A* и *D*, на иммунитет [11]. В литературе продемонстрирована взаимосвязь между недостаточной обеспеченностью витамином *D* и предрасположенностью к аллергии [12, 13]. Однако в нашем исследовании мы не получили взаимосвязи между приемом витамина *D* матерью во время беременности или приема витамина *D* ребенком в настоящий момент и возникновением ВВ.

Питание ребенка и его недостаточная обеспеченность витаминами рассматриваются как факторы, влияющие на формирование у него аллергических заболеваний и их течение [14]. Систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных связи питания и аллергии, включивший 63 исследования (среди которых, впрочем, не было ни одного рандомизированного контролируемого), позволил авторам сделать заключение, что имеются слабые доказательства протективного эффекта достаточного потребления витаминов *A*, *D*, *E*, цинка, фруктов и овощей, а также средиземноморской диеты в отношении профилактики астмы [15]. В нашем исследовании прием поливитаминов ребенком служил протективным фактором развития ВВ у девочек нейтрального периода, снижая риск развития патологии на 76% (ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,11–0,52) при построении одномерной логит-модели и на 75% (ОШ=0,25; ДИ: 0,10–0,65) в многомерном логистическом анализе.

Грудное вскармливание, вагинальные роды благоприятно влияют на формирование кишечной микробиоты младенца и защищают от развития аллергии в будущем [16]. Было показано, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, снижается риск развития атопического дерматита даже у генетически предрасположенных детей [17]. В нашем исследовании мы также установили протективное влияние прикладывания ребенка к груди матери сразу после рождения в родильном доме на возникновение ВВ у девочек в возрасте 3–6 лет.

Нами установлен факт влияния трех и более перенесенных острых респираторных вирусных инфекций в год у девочек на вероятность возникновения ВВ, что может быть связано с рядом особенностей. С одной стороны, часто болеющие дети имеют определенный статус иммунной системы [18], с другой стороны, часто болеющим детям назначают целый

спектр лекарственных препаратов, что может изменить микробный статус не только кишечника, а возможно, и вульвы и влагалища, и в последующем вызвать развитие хронических atopических и воспалительных заболеваний [19, 20].

#### Выводы:

1. Наличие аллергии (ОШ=2,27, 95% ДИ: 1,18–4,36) и прежде всего сенсibilизация к продуктам питания (ОШ=2,60, 95% ДИ: 1,28–5,30) увеличивает риск возникновения ВВ у девочек нейтрального периода полового развития.

2. Прием поливитаминов девочкой в нейтральном периоде полового развития уменьшает риск возникновения ВВ на 76% (ОШ=0,24; 95% ДИ: 0,11–0,52).

3. Простудные заболевания в количестве трех и более за последний год встречаются с частотой 43,2% в группе сравнения и 70,4% в основной группе ( $p=0,025$ ) и увеличивают риск ВВ в 3,12 раза (95% ДИ: 1,22–7,96).

4. Разработанная схема принятия решений позволила выделить ряд факторов риска, способствующих развитию ВВ у девочек нейтрального периода полового развития: не прикладывание новорожденной к груди в родовом зале, количество простудных заболеваний у девочки  $\geq 3$  раз в год, наличие аллергических заболеваний, избыточной массы тела или ожирения и отсутствие приема поливитаминов ребенком.

**Конфликт интересов** не заявлен.

#### References (Литература)

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 41–58.
2. Haahntela T, Holgate S, Pawankar R, et al. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013; 6 (1): 3.
3. Papatoma E, Triga M, Fouzas S, et al. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (4): 419–24.
4. Cukrowska B. Microbial and Nutritional Programming-The Importance of the Microbiome and Early Exposure to Potential Food Allergens in the Development of Allergies. *Nutrients* 2018; 10 (10): 1541.
5. Beyitler I, Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World J Pediatr* 2017; 13 (2): 101–5.
6. Batyrova ZK, Uvarova EV, Namazova-Baranova LS, Donnikov AE. Clinicoanamnesic particularities of the adhesion of labia minora on the background of allergic vulvitis. *Reproductive*

health of children and adolescents 2016; 3: 59–68. Russian (Батырова З. К., Уварова Е. В., Намазова-Баранова Л. С., Донников А. Е. Клинико-анамнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2016; (3): 59–68).

7. Pavlova AA, Dolgushina NV, Latysheva EA, et al. The role of allergy in the development of chronic vulvovaginitis. *Obstetrics and Gynecology* 2015; (9): 68–74. Russian (Павлова А. А., Долгушина Н. В., Латышева Е. А. и др. Значение аллергии в развитии хронического вульвовагинита. *Акушерство и гинекология* 2015; (9): 68–74).

8. Anvari S, Miller J, Yeh CY, et al. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57 (2): 244–60.

9. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016; 123 (6): 983–93.

10. Nutrition of women in the preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_12-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_12-ru.pdf) (06 May 2020).

11. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (9): 685–98.

12. Benson AA, Toh JA, Vernon N, et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67 (3): 296–301.

13. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, et al. Association between vitamin D levels and allergy-related outcomes vary by race and other factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1309–14, e1–4.

14. Kodentsova VM, Namazova-Baranova LS, Makarova SG. The national program for optimization of provision with vitamins and minerals of children in Russia. Summary review of the document. *Pediatric pharmacology* 2017; 14 (6): 478–93. Russian (Коденцова В. М., Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология* 2017; 14 (6): 478–93). DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831/.

15. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3): 724–33, e1–30.

16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 41–58.

17. Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011; (59) Suppl 1: 20–6.

18. Chai G, Governale L, McMahon AW, et al. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics* 2012; 130 (1): 23–31.

19. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012; 3 (1): 4–14.

20. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol* 2018; (9): 1584.