

© Г.М. Летифов, Ю.Ю. Чеботарева, З.А. Костоева, 2019

УДК [616.6-005.8-06 : 618.15]-053.4

Для цитирования: Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология 2019; 23 (3): 49–53. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-49-53

For citation: Letifov H.M., Chebotareva Yu.Yu., Kostoeva Z.A. To the question about of vagina dysbiosis in girls with urinary tract infections. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 49–53 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-49-53

Г.М. Летифов¹, Ю.Ю. Чеботарева^{2}, З.А. Костоева³*

К ВОПРОСУ О ДИСБИОЗЕ ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра педиатрии, ²кафедра акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет; ³Центр охраны материнства и детства», г. Назрань, Республика Ингушетия, Россия

H.M. Letifov¹, Yu.Yu. Chebotareva^{2}, Z.A. Kostoeva³*

TO THE QUESTION OF VAGINA DYSBIOSIS IN GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

¹Department of pediatrics, ²Department of obstetrics and gynecology, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ³Center of protection of motherhood and childhood, Nazran, Ingushetia, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящее время у девочек с инфекцией мочевых путей (ИМП) отмечается высокая частота хронического вульвовагинита. **ЦЕЛЬ:** изучить состояния биотопы влагалища у девочек дошкольного возраста с инфекциями мочевыделительных путей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено у 88 девочек в возрасте 3–6 лет с ИМП, из них 1-я группа (n=36) – с редкими ИМП (не более 3 раз в год); 2-я группа (n=32) – с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год). Контрольную группу составили 20 девочек аналогичного возраста без ИМП в анамнезе. Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически, бактериологически и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациенток с частыми рецидивами ИМП хронический вульвовагинит выявляли достоверно чаще, чем при редких рецидивах. У пациенток с частыми ИМП при бактериоскопии влагалищного мазка во всех случаях присутствовала лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения). Лейкоциты имели нейтрофильный характер. При посевах достоверно чаще, чем в контроле и 1-ой группе, отмечалось присутствие *Escherichia coli*. По результатам количественной ПЦР отмечалось большое количество факультативных аэробов с обильным ростом ($>10^5$ КОЕ/мл). При сочетанных урогенитальных инфекциях патогенетически обоснована эффективность применения интерферона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ИМП вносят существенный вклад в развитие дисбиоза вагинального биотопы у девочек-дошкольниц в виде преобладания грамотрицательной аэробной микрофлоры. Коррекция хронического вульвовагинита у девочек с ИМП должна быть комплексной, улучшение достигается применением интерферона.

Ключевые слова: девочки, инфекция мочевых путей, вульвовагинит, дисбиоз, интерферон

ABSTRACT

Currently, girls with urinary tract infection (UTI) have a high incidence of chronic vulvovaginitis. **THE AIM:** to study the state of the vaginal biotope in girls of preschool age with urinary tract infections. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective controlled randomized study was conducted in 88 girls aged 3–6 years with UTI, of whom 1 group (n = 36) with rare UTI (no more than 3 times a year); group 2 (n = 32) – with frequent recurrences of UTI (more than 3 times a year). The control group consisted of 20 girls of similar age without a UTI in the anamnesis. Vaginal microbiocenosis was assessed by bacterioscopic, bacteriologically and by using quantitative polymerase chain reaction (PCR). **RESULTS.** In patients with frequent recurrences of UTI, chronic vulvovaginitis was detected significantly more often than in rare relapses. In patients with frequent UTI with a vaginal smear microscopy, in all cases there was a leukocyte reaction (more than 15 leukocytes in the field of view). Leukocytes had a neutrophilic character. When crops were significantly more frequent than in the control and 1st group, the presence of *Escherichia coli* was noted. According to the results of quantitative PCR, a large number of facultative aerobes were noted with abundant growth ($> 10^5$ CFU / ml). Interferon effectiveness was pathogenetically justified in combined urogenital infections. **CONCLUSION.** UTIs make a significant contribution to the development of dysbiosis of the vaginal biotope in preschool girls in the form of the prevalence of gram-negative aerobic microflora. Correction of chronic vulvovaginitis in girls with UTI should be complex, improvement is achieved using interferon.

Keywords: girls, urinary tract infection, vulvovaginitis, dysbiosis, interferon

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Плеханова, д. 116. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
ORCID: 0000-0001-9609-0917

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время считают, что у девочек с инфекциями мочевых путей (ИМП) отмечается высокая распространенность хронического вульвовагинита (ВВ) [1, 2]. Часто у девочек с ИМП проводится продолжительное антибактериальное лечение, что может привести к стойкому расстройству различных микробных биотопов, включая влагалищный [2]. Сочетанные воспалительные урогенитальные заболевания у детей связаны с неблагоприятным антенатальным анамнезом, расстройством адаптации, неадекватным назначением антибиотиков и приводят к дисбиозу мочеполовой системы [3]. Микробиоценоз влагалища у девочек, страдающих ИМП, остается недостаточно изученным. В периоде детства во влагалищной микробиоте преобладают облигатные анаэробы, при этом аэробы и факультативные анаэробы присутствуют в 71,6 % случаев, общее микробное число составляет 10^2 КОЕ/мл – 10^5 КОЕ/мл [4, 5]. Возникновение сочетанного урогенитального воспаления в детском возрасте практически всегда связано с состоянием адаптационных процессов организма и, бесспорно, иммунной системы. Междисциплинарный подход к проблеме диагностики и коррекции ИМП у девочек профилирует развитие хронических заболеваний женской репродуктивной сферы в раннем возрасте [2].

Цель исследования: изучить особенности вагинального микробиоценоза у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе детского нефрологического отделения МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону» в 2017–2019 гг. Было обследовано 88 девочек в возрасте 3–6 лет, из них 1-я группа (n=36) – с редкими ИМП (не более 3 раз в год); 2-я группа (n=32) – с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год); контрольную группу составили 20 девочек аналогичного возраста без ИМП в анамнезе. Микробиоценоз влагалища оценивали бактериоскопически, бактериологически и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-системы «Фемофлор-17» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистический анализ выполнен с использованием лицензионных паке-

тов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows» («SPSS Inc IBM Company», США). Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о равенстве двух средних при нормальном распределении проведена с помощью t-критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст ($M \pm m$) девочек обследуемых групп был аналогичным ($5,2 \pm 0,03$, $5,1 \pm 0,04$ года, $4,9 \pm 0,04$ года соответственно). У девочек с частыми рецидивами ИМП хронический ВВ выявлялся достоверно чаще, чем у девочек 1-й группы с редкими рецидивами ИМП – 28 (87,5 %) случаев против 8 (22,2 %, $p < 0,05$). В связи с чем во 2-й группе по сравнению с 1-й группой отмечалась достоверно большая частота направлений нефрологами девочек к детскому гинекологу ($5,2 \pm 0,04$ против $1,3 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Бактериоскопия влагалищных мазков у всех пациенток 2-й группы выявила характерные признаки аэробного ВВ: во всех случаях присутствовала лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения), лейкоциты имели нейтрофильный характер. У девочек 1-й и контрольной групп мазки были характерны для условного «нормоценоза» (лейкоцитов не более 5 в поле зрения). В табл. 1 приведены результаты бактериологического исследования вагинального секрета у обследованных девочек-дошкольниц.

При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры выявлено, что частота встречаемости *Staphylococcus epidermidis* и *Enterobacterium species* у пациенток контрольной группы по сравнению с девочками 1-й и 2-й групп была достоверно выше ($p < 0,05$). Частота выявления *Enterococcus faecalis* в 1-й и 2-й группах была аналогичной ($p > 0,1$). Грамотрицательная *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Corinebacterium species*, *Candida albicans* достоверно чаще, чем в контроле и 1-й группе, встречались у девочек-дошкольниц 2-й группы, страдающих частыми рецидивами ИМП ($p < 0,05$). Следует отметить, что при микроскопии мазков у пациенток 1-, 2-й групп мицелий не визуализировался.

При анализе результатов количественной ПЦР вагинального секрета было установлено, что только у пациенток 2-й группы отмечалось обильное количество факультативных аэробов с обильным ростом ($> 10^5$ КОЕ/мл). Результаты ПЦР представлены в табл. 2.

У девочек-дошкольниц контрольной группы в структуре общей бактериальной массы влажного биотопа преобладали облигатные анаэробы (*Eubacterium* spp., *Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. / *Dialister*, *Peptostreptococcus* spp.). У девочек с ИМП преобладали аэробы и факультативные анаэробы. У девочек 2-й группы также нередко (96 %) обнаруживали *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., последнее в контроле у 30 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные аспекты воспалительных урогенитальных заболеваний у детей крайне дискуссионны. Коморбидность патогенеза связана с

формированием порочного круга на фоне анатомической смежности органов мочевого тракта, близости к прямой кишке, снижением адаптационных реакций ребенка, длительным приемом антибиотиков. Полученные нами результаты свидетельствуют о начале дисбиотического состояния вагинальной микробиоты у девочек с редкими ИМП и развитии хронического ВВ в условиях частых рецидивов ИМП. Настораживают аналогичные с контрольной группой показатели бактериоскопии у девочек с редкими ИМП, ведь бактериология и ПЦР показывают наличие в данной когорте пациенток дисбиотических изменений вагинальной микрофлоры. Поэтому таких пациенток необходимо относить к группе риска по развитию воспалительных процессов в области гениталий. При частых рецидивах ИМП ВВ становится хроническим с персистенцией инфекционного процесса, в будущем это может проявиться стойкими нарушениями репродуктивной функции и воспалительными заболева-

Таблица 1 / Table 1

Бактериология вагинального секрета обследуемых девочек-дошкольниц
The bacteriology of vaginal secretions of girls surveyed

Виды микроорганизмов	1-я группа Частые ИМП 36 (100 %)		2-я группа Редкие ИМП 32 (100 %)		3-я группа Контроль 20 (100 %)	
	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	30,6*^	2	6,3*^	15	75
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	22,2	9	28,1	–	–
<i>Escherichia coli</i>	12	33,3*	25	78,1* ^	2	10
<i>Proteus mirabilis</i>	6	16,7	8	25 ^	–	–
<i>Proteus morganii</i>	2	5,6	2	6,3	–	–
<i>Eubacterium species</i>	–	–	–	–	6	30
<i>Candida albicans</i>	2	5,6	16	50,0	–	–

* $p_{\text{к контролю}} < 0,05$; ^ $p_{1-2} < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика вагинального микробиоценоза в обследуемых группах по данным ПЦР
The PCR of vaginal secretions of groups surveyed

Микроорганизм	1-я группа n=36	2-я группа n=32	3-я группа n=20
Аэробы, факультативные анаэробы			
%	80,5	93,8*^	83,3
Абсолютное содержание (M±m)	3,77±0,12	6,55±0,07*^	3,44±0,09
Относительное содержание (M±m)	9,66±1,09*	11,48±1,08*^	7,302±1,66
Облигатные анаэробы			
%	27,8*	18,7*^	93,3
Абсолютное содержание (M±m)	3,99±0,08	2,24±0,05*^	5,99±0,09
Относительное содержание (M±m)	22,33±1,07	14,99±1,08*^	95,44±1,09
Факультативные анаэробы			
%	61,1*	62,50*	50,0
Абсолютное содержание (M±m)	4,44±0,08	4,55±0,07	4,22±0,09
Относительное содержание (M±m)	5,42±1,07	5,98±1,87*	5,33±1,99

* $p_{\text{к контролю}} < 0,05$; ^ $p_{1-2} < 0,05$.

ниями органов малого таза [6]. Бактериология и ПЦР свидетельствуют в пользу преобладания аэробных грамотрицательных бактерий сем. Enterobacteriaceae, включая кишечную палочку. Известно, что ключевым фактором патогенности грамотрицательных бактерий является липополисахарид (эндотоксин), который активирует целый спектр медиаторов воспаления, приводя к хронизации заболевания [7]. Хронические ВВ у девочек часто резистентны к проводимой антибактериальной коррекции. Мы уже отмечали эффективность применения интерферона (ИФН) в профилактике рецидивов ВВ у девочек с ИМП [2]. Положительное действие связано с тем, что ИФН способны стимулировать NO-зависимую бактерицидность и обладают балансирующим действием на клетки врожденного иммунитета [8, 9]. ИФН активируют цитотоксические NK-клетки и антигенпрезентирующие клетки [9]. Комплексная терапия ИМП на фоне хронического ВВ с включением ИФН необходима для достижения максимального терапевтического эффекта, а также профилактики рецидива [2]. В ходе ранее проведенного исследования было показано, что комплексная терапия хронического ВВ с применением рекомбинантного интерферона альфа 2b улучшает иммунный статус, состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов [2]. В катамнезе в течение 1 года после стандартной терапии рецидивы ВВ отмечались в 46 % случаев, после комплексной с включением ИФН – рецидивов не было [2]. В результате проведенных исследований было доказано, что использование иммуномодулирующей коррекции приводит к сокращению длительности основных клинических синдромов болезни, уменьшению дисрегуляторных нарушений в иммунной системе, предупреждая формирование вторичного иммунодефицитного состояния, которое способствует хронизации инфекции и наложению интеркуррентных заболеваний [10]. Данный аспект является крайне важным в педиатрической практике, так как детский организм является наиболее чувствительным к любым неблагоприятным факторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИМП вносят существенный вклад в развитие дисбиотического процесса вагинального биотопа у девочек-дошкольниц с преобладанием грамотрицательной аэробной микрофлоры. Коррекция ВВ у девочек с ИМП должна быть комплексной, улучшение достигается применением ИФН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015; 154(5): 114–119 [Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Karapetyan-Mytsenko AG, Kostoyeva ZA. Clinical and diagnostic features of inflammatory pathology of the vulva and vagina in girls doshkolnitsa with various diseases of the urinary system. *Kuban scientific medical Herald* 2015; 154(5): 114–119]
2. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. *Нефрология* 2018; 22(5): 71–76 [Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Kostoyeva ZA. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. *Nephrology* 2018; 22(5): 71–76]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76>
3. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017; 21(5): 59–64 [Letyfov GM, Chebotareva Yu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology* 2017; 21(5): 59–64]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-59-64>
4. Уварова ЕВ, Батырова ЗК, Кумыкова ЗХ и др. Микробиоценоз и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища у девочек в раннем детстве: норма и патология. *Доктор.Ру* 2017; 132(3): 59–65 [Uvarova EV, Batyrova ZK, Kumukov ZH et al. The Microbiocenosis and local immunity of the mucous membrane of the vagina in girls in early childhood: norm and pathology. *Doctor.Ru* 2017; 132(3): 59–65]
5. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Латыпова НХ и др. Клинические и микробиологические особенности вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, возможности диагностики на ранних этапах развития. *Фарматека* 2015; 12(305) [Batyrova ZK, Uvarova EV, Latypova NK i dr. Klinicheskie i mikrobiologicheskie osobennosti vul'vovaginita u devochek doshkol'nogo vozrasta, vozmozhnosti diagnostiki na rannikh etapakh razvitiya. *Farmateka* 2015; 12(305)]
6. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2013; 49(2): 30–36 [Kukhreizde NA, Kutusheva GF. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents* 2013; 49(2): 30–36]
7. Гордиенко АИ. Показатели эндотоксического иммунитета у здоровых людей с различной базовой концентрацией С-реактивного белка в крови. *Патогенез* 2016; 14(13): 65–70 [Gordienko AI. Indicators of endotoxin immunity in healthy people with different basic concentrations of C-reactive protein in the blood. *Pathogenesis* 2016; 14(13): 65–70]
8. Хмелевской ВИ, Провоторов ВЯ, Киселёва ВВ, Девянин ОА. Альфа-интерферон в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия* 2014; (5): 34–35. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-34-38> [Khmelevskoy VI, Provotorov VYa, Kiseleva VV, Devyanin OA. Interferon alpha in clinical practice. *Rational pharmacotherapy* 2014; (5): 34–35. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-34-38>]
9. Хаитов РМ. Иммунология [Электронный ресурс] ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 496 [Khaitov RM, Immunology [Electronic resource] GEOTAR-Media, M., 2016, 496]

Сведения об авторах:

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФПК и ППС, заведующий. Тел.: 8 909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID iD0000-0002-5094-7599
Prof. Gadgy M. Letifov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, head of the department of pediatrics, phone: 89094381113, E-mail: gmletifov@yandex.ru ORCID iD0000-0002-5094-7599

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8 928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>
Associate Professor Julia Ju. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of

higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor, Phone: 89281006055, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук
366130, г. Назрань, Республика Ингушетия, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru
Zareta Kostoyeva A., MD, PhD
Affiliations: 366130. Russia, Ingushetia, Nazran, GBU "Center of protection of motherhood and childhood," Phone: 8 928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 26.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019