

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [618.1+616.61/62]-602.1/2-053.5

**ЗАЙЦЕВА**  
**ЕЛЕНА СЕМЕНОВНА**

**СОЧЕТАННЫЕ МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ У ДЕВОЧЕК**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.09 - педиатрия

Минск, 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Сукало Александр Васильевич,**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Кожарская Лариса Григорьевна,** доктор медицинских наук, профессор

**Пилотович Валерий Станиславович,** доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 4 июня 2008 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т. Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» апреля 2008 г.

Учёный секретарь  
Совета по защите диссертаций  
к.м.н., доцент

Сикорский А.В.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Важное социально-экономическое и медицинское значение микробно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей определяют их высокая распространенность, тенденция к хронизации, недостаточная эффективность противорецидивного лечения [Папаян А.В. Савенкова Н.Д., 1997, Сукало А.В., 1995, 2000; Теблоева Л.П., Кириллов В.И., 1998, Коровина Н.А. и др., 2000; Игнатова М.С., 2002]. Формирование и поддержание хронического воспалительного процесса в мочевой системе у девочек допубертатного возраста может быть связано с широкой распространенностью воспалительных процессов гениталий [Гуркин Ю.А., 1998; Коколина В.Ф. Зубакова О.В., 1998; Можейко Л.Ф., 2002]. В современных условиях наблюдается изменение этиологического спектра возбудителей пиелонефрита, цистита и расширение устойчивости микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии. В генезе хронической воспалительной патологии мочеполовых органов у детей растет роль инфекции, передающейся половым путем (хламидии, уреамикоплазмы, вирусы герпеса, анаэробная флора) [Лупан И.И., 1997; Шиманская И.Г., 1999; Малова И.О., 2000; Полещук Н.Н., 2003]. Длительно протекающая сочетанная мочеполовая инфекция у девочек приводит в дальнейшем к расстройствам репродуктивной системы и ухудшает прогноз деторождения, что является социальной и экономической проблемой. Все вышесказанное побудило нас к проведению исследования, в результате которого можно было бы обосновать и предложить индивидуальный подход к терапии и реабилитации девочек с сочетанным инфекционным поражением органов мочевой и половой систем у девочек.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Работа выполнялась в рамках научных исследований, проводимых «Белорусским государственным медицинским университетом», по теме отраслевой научно-технической программы: «Разработать и внедрить научно-обоснованные мероприятия по улучшению состояния здоровья матери и ребенка», задание «Определить распространенность, разработать метод ранней диагностики, лечения и профилактики сочетанных урогенитальных заболеваний у девочек» (№ госрегистрации 2002633 от 14.02.2002 г., сроки выполнения 2002-2205гг.).

## **Цель исследования**

Уточнить этиологию, патогенез и клинико-диагностические особенности сочетанных урогенитальных заболеваний у девочек 4-12 лет и внести коррективы в рекомендации по их лечению.

## **Задачи исследования**

1. Установить частоту и распространенность сочетанной инфекции мочевой и половой систем у девочек 4-12 лет и особенности её клинического течения.

2. Провести локальный микробиологический мониторинг возбудителей с определением их резистентности к антибактериальным препаратам.

3. Выяснить роль урогенитального хламидиоза в формировании сочетанного микробно-воспалительного процесса в мочевой и половой системах у девочек.

4. Изучить состояние общего иммунитета у девочек с сочетанной урогенитальной патологией, изолированными вульвовагинитами (ВВ), изолированной инфекцией мочевой системы (ИМС).

5. Оценить результаты лечения сочетанной урогенитальной патологии у девочек и предложить наиболее эффективные протоколы лечения.

Объектом исследования являлись 232 девочки в возрасте 4-12 лет, страдающие сочетанной урогенитальной патологией (ИМС+ВВ), ИМС, изолированными ВВ.

Предмет исследования:

- истории болезней, истории развития ребенка (форма 112), выписки из роддома;
- результаты клинического и иммунологического обследования;
- биологические субстраты (кровь, моча, соскобы из уретры, влагалищный секрет).

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. В структуре инфекций мочевой системы у девочек высок удельный вес сочетанной урогенитальной патологии. Сочетанная инфекция мочевой и половой систем чаще встречается в возрасте 4-7 лет и характеризуется определенными клиническими особенностями.

2. Основным возбудителем сочетанной урогенитальной инфекции является кишечная палочка. Не менее важным этиологическим фактором является *Сl. Trachomatis*, особенно у девочек 4-7 лет. Качественное совпадение микрофлоры гениталий и мочи наблюдается у 65% девочек с сочетанной патологией. Течение заболевания в значительной мере определяется характером возбудителя.

3. Сочетанная урогенитальная инфекция возникает на фоне иммунного дисбаланса. Выраженность и направленность иммунных нарушений зависят от характера течения воспалительного процесса, его этиологии и возраста ребенка. С целью иммунореабилитации в лечении больных с сочетанной патологией показано использование ликопида и циклоферона.

4. Этиотропная и эмпирическая антибактериальная терапия сочетанной урогенитальной инфекции должна проводиться цефалоспоридами 3-го поколения и защищёнными пенициллинами, для элиминации *Cl. Trachomatis* целесообразно использовать азитромицин по прерывистой схеме. Эффективным препаратом для санации гениталий является септомирин.

#### **Личный вклад соискателя**

Скрининг-обследование 500 девочек детских садов и школ г. Минска, клиническое обследование 232 девочек; забор крови и ее первичная подготовка для проведения иммунологического и серологического исследования; анализ данных медицинской документации; статистический анализ полученных результатов и подготовка публикаций к печати выполнены автором самостоятельно на базе 1-й кафедры детских болезней БГМУ и Республиканского центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии.

#### **Апробация результатов диссертации**

- Ежегодные научные сессии БГМУ 2002–2007 гг.
- Городской семинар «Актуальные проблемы детской нефрологии на современном этапе», 24 октября 2002 г., г. Минск.
- Международная нефрологическая конференция «Белые ночи», 17–23 июня 2003 г., г. Санкт-Петербург, Россия.
- XI Международная научно-практическая конференция «Экология человека в постчернобыльский период», 3 ноября 2003 г., г. Минск.
- III Конгресс педиатров-нефрологов России, 2–4 декабря 2003 г., г. Санкт-Петербург, Россия.
- XII Международная научно-практическая конференция «Экология человека в постчернобыльский период», 25 ноября 2004 г., г. Минск.
- XIV Международная научно-практическая конференции «Экология человека в постчернобыльский период», 23 ноября 2006 г., г. Минск.
- VII съезд педиатров РБ, ноябрь 2006 г., г. Минск

#### **Опубликованность результатов**

По результатам диссертационной работы имеется 15 публикаций. Из них 3 статьи в центральных рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 1,37 авторских листа (54700 печатных знаков), 2 тезиса докладов, 7 статей в материалах

конференций и съездов, 2 статьи в рецензируемых научных журналах, 1 учебно-методическое пособие. Без соавторов опубликовано 3 научные работы (54700 печатных знаков или 1,37 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертационной работы изложены на 124 страницах, содержат 33 таблицы и 12 рисунков. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, использованных материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и 5 приложений (акты внедрения). Библиографический список включает 232 работы (160 отечественных и российских авторов, 72 иностранных) и 15 собственных публикаций автора.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для изучения распространенности патологии мочевой и половой систем обследовано 500 практически здоровых девочек детских садов и школ г. Минска. Для уточнения частоты встречаемости сочетанных урогенитальных заболеваний у девочек проведен анализ архива нефрологических отделений 2-ой ДКБ г. Минска за 8 лет (1996-2003гг.).

В основу работы положены результаты наблюдений и обследования 232 девочек в возрасте от 4 до 12 лет. Контрольная группа - 30 здоровых девочек 4-12 лет. Все наблюдаемые пациентки основной группы и с изолированной ИМС находились на стационарном лечении во 2-й детской клинической больнице г. Минска в период с 2002 по 2005 год.

Обследование включало:

Анамнестическое (путём опроса) и методом выкопировки сведений из медицинской документации (история болезни, история развития ребенка (форма 112), выписка из роддома).

Клинический осмотр и лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ мочи, подсчет форменных элементов в осадке мочи по методу Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи с определением количества, характера и чувствительности микробной флоры к антибиотикам и нитрофурановым препаратам. Функциональное состояние почек оценивалось на основании концентрационной способности почек, определения клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, а также показателей ацидо-аммиогенеза. С целью выявления метаболических нарушений определялся биохимический состав мочи (мочевая кислота, оксалаты, кальций, фосфор) на основании анализа ее суточного количества. Всем пациенткам в динамике проводились общие анализы крови. Биохимический анализ крови включал определение белка и его фракций,

креатинина, мочевины, холестерина, билирубина (прямой, непрямой), электролитов (калий, кальций, хлориды, натрий), глюкозы, тимоловой пробы, АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря (осмотр до и после мочеиспускания) осуществлялось у всех детей на аппарате «Toshiba Sonolayer» с использованием секторного и линейного датчиков в режиме реального времени. Рентгеноурологические исследования мочевой системы (контрастная внутривенная урография, микционная цистография) были выполнены по общепринятым методикам.

Гинекологическое обследование девочек проводилось на базе детского гинекологического центра г. Минска (1-я детская поликлиника г. Минска) в соответствии с рекомендациями Н.В. Кобозевой и соавт. 1988 г.: сбор анамнеза, осмотр наружных половых органов, ректоабдоминальное, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование общих анализов мочи и крови, трехкратное исследование соскоба с перианальных складок на энтеробиоз, при необходимости консультации других специалистов. Микроскопическое и бактериологическое исследование влагалищного мазка.

Иммунологическое исследование: в периферической венозной крови определяли показатели клеточного (CD3, CD4, CD8, иммунорегуляторный индекс) и гуморального (CD22, IgA, IgM, IgG, титр комплемента по 50% гемолизу) иммунитета, системы фагоцитоза (фагоцитарный индекс Гамбургера, фагоцитарное число Райта, индекс завершенности фагоцитоза, тест с нитротетразолием синим). Иммунологические исследования выполнены на базе клинко-диагностического отдела НИИ ОМД МЗ РБ.

Для выявления *Chl.trachomatis* в соскобах из уретры использовался метод прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами против основного белка наружной мембраны возбудителя («Хламислайд», Россия). Результат считали положительным при наличии более 10 элементарных телец в поле зрения или хотя бы одного внутриклеточного включения. Методом иммуноферментного анализа выявляли антихламидийные антитела класса М и G в сыворотке крови (коммерческие наборы «Хлами Бест-IgM-стрип» и «Хлами Бест-IgG-стрип» ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Все данные анамнеза, клинического осмотра, инструментально-лабораторных исследований вносили в специально разработанную карту наблюдений. Катамнестическое наблюдение после выписки из стационара осуществлялось в течение двух лет.

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной

статистики с вычислением t-критерия Стьюдента и определением достоверности (p) для сравниваемых групп при уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты исследования обрабатывались на ПЭВМ IBM Pentium-II-450 с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Результаты исследований выражали в Международной системе единиц.

### Результаты и их обсуждение

Частота сочетанных воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем, выявленная путем скрининг-обследования 500 практически здоровых девочек 4-12 лет в детских садах (№ 1, 26) и школах (№7, 19, 56, 23) г. Минска, составила в возрасте 5-7 лет 14,51% , 8-12 лет 7,52%.

Проведенный нами анализ архива нефрологических отделений 2-й ДКБ г. Минска за 1996-2003 годы показал, что девочки с инфекцией мочевой системы составляли 62,9% среди всех пролеченных девочек, а частота сочетанных микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой системы среди девочек с ИМС составляла 23,0%.

С целью выявления особенностей этиопатогенеза и клиники сочетанной урогенитальной патологии было обследовано 72 девочки (42 (58,3%) в возрасте 4-7 лет и 30 (41,7%) в возрасте 8-12 лет). Результаты их обследования сравнивались с результатами обследования 73 больных (35 (47,9%) в возрасте 4-7 лет и 38 (52,1%) - 8-12 лет) с изолированной мочевой инфекцией и 57 девочек (38 (66,7%) в возрасте 4-7 лет и 19 (33,3%) девочек 8-12 лет) с изолированными половыми инфекциями. Половая инфекция была представлена вульвовагинитами. В структуре инфекции мочевой системы (рис.1) наблюдались: острый пиелонефрит, хронический пиелонефрит и инфекция мочевых путей (уретриты и циститы). Группы сравнения были сопоставимы по нозологическим формам мочевой инфекции. Вместе с тем следует отметить, что при сочетанной урогенитальной патологии чаще наблюдалось латентное течение хронического пиелонефрита. 12

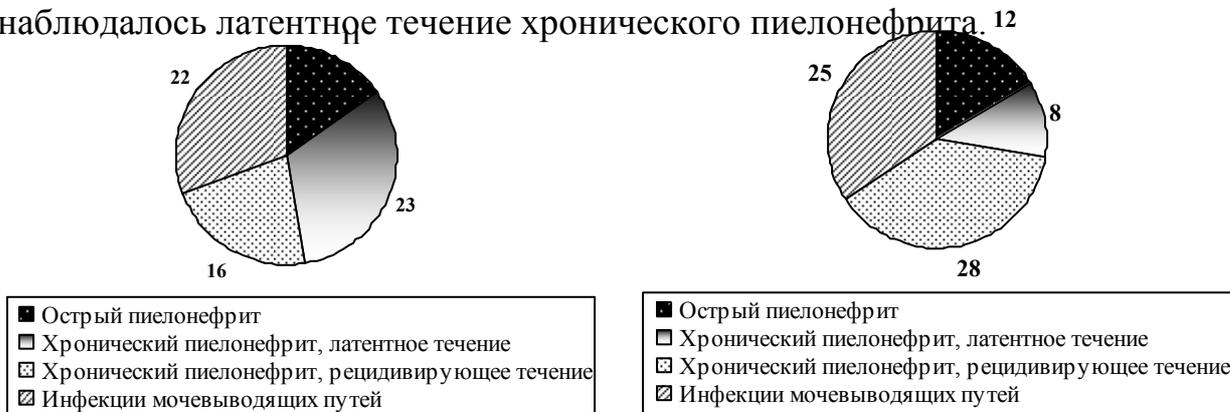


Рис.1 – Распределение детей основной и первой группы сравнения по нозологическим формам (абс.числа)

Сочетанная урогенитальная инфекция достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречалась в младшей возрастной группе (4-7 лет)- 42 девочки (58,3%).

Проведенный нами целенаправленный анализ анамнестических данных и клинических проявлений сочетанной урогенитальной инфекции у девочек позволил выявить определенные особенности (таблица 1). Важнейшими из этих особенностей явились: наследственная отягощенность по почечной патологии, осложненное течение беременности у матери и наличие у неё хронической урогенитальной патологии, ранний дебют клинико-лабораторных проявлений ИМС, латентное течение пиелонефрита при более выраженных симптомах инфекции мочевых путей (дизурический, мочевого синдромы). Развитие микробно-воспалительного процесса в мочевой системе у пациенток с вульвовагинитами чаще происходило на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Таблица 1 - Сравнительная клиническая характеристика девочек с сочетанной и изолированной инфекцией мочевой и половой систем

Показатель	Группы девочек		P
	Основная n=72	Сравнения n=73	
нефрогенитальная патология у матери, %	43,8±3,6	23,5±2,4	<0,05
осложненное течение беременности у матери, %	35,7±3,1	26,5±2,4	<0,05
возраст дебюта клинико-лабораторных проявлений ИМС, лет	4,5±1,2	6,8±2,4	<0,05
характер начала заболевания			
• острое, случаи, %	43,8±3,6	55,2±6,1	<0,05
• подострое, случаи, %	56,2±5,8	44,8±5,1	<0,05
дизурические явления, случаи, %	79,4±4,3	52,5±2,3	<0,05
мочевого синдром (стойкая лейкоцитурия), %	77,8±3,3	35,6±2,5	<0,05

Вульвовагиниты при сочетанной патологии также характеризовались определенными особенностями клиники и течения. В группе больных с сочетанной патологией жалобы были у 27 (37,5%), что достоверно реже ( $p<0,05$ ), чем в группе девочек с изолированными ВВ (у 45 – 78,9%). При отсутствии жалоб у 30 девочек (41,6%) ВВ были выявлены в связи с изменениями в анализе мочи (рис.2). У 15 (20,8%) пациенток при отсутствии

жалоб ВВ были обнаружены при проведении профилактических осмотров. ВВ при сочетанной патологии имели длительное бессимптомное течение, чаще осложнялись синехиями (25%) и имели промежуточный тип влагалищного мазка (63,8%).

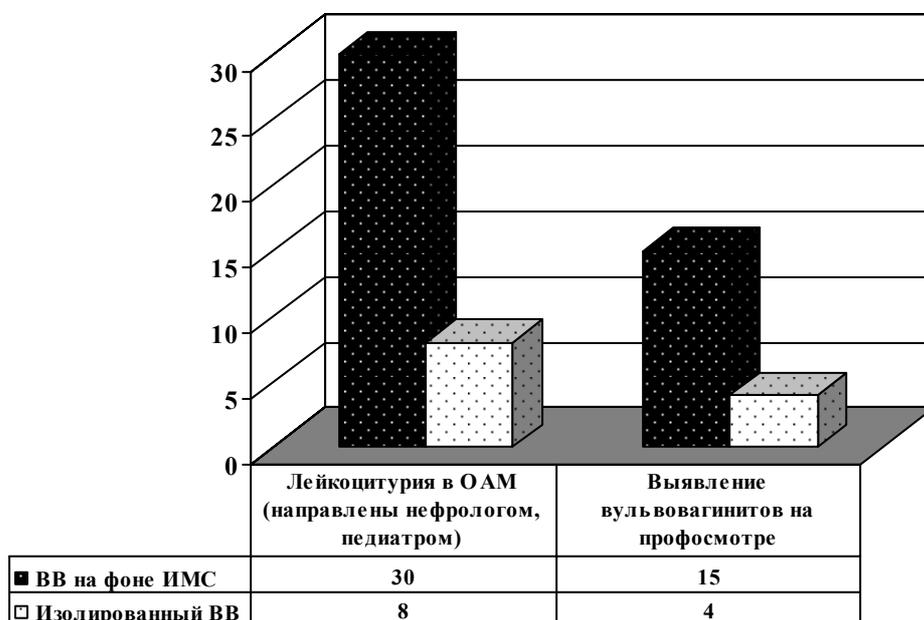


Рис. 2 – Обстоятельства выявления воспалительных заболеваний гениталий у девочек при отсутствии жалоб (абс. числа)

Бактериологическое исследование мочи было проведено у 145 девочек. Положительные посевы были получены у 69 (47,6%) детей. В качестве возможных причин отрицательных посевов называют забор материала на фоне уже проводимой антибактериальной терапии, возникновение L-форм бактерий. В нашем наблюдении большее значение имел факт уже начатого амбулаторного антибактериального лечения (66,2% случаев). Важно отметить, что положительные посевы чаще регистрировались у девочек с сочетанной урогенитальной патологией (59,4% случаев против 40,6% при изолированной инфекции) ( $p < 0,05$ ).

Воспалительный процесс в почках был обусловлен, в основном, грамотрицательной флорой семейства *Enterobacter* (97,1% случаев). Основным возбудителем явилась *E. coli* (в 54,4% случаев) ( $p < 0,05$ ), и обнаруживалась одинаково часто в основной группе и группе сравнения. В 15,9% случаев процесс в почках вызывался ассоциацией кишечной палочки с протеом, стафилококком, стрептококком, грибами рода *Candida*. Среди девочек основной группы такой вид посева регистрировался достоверно чаще ( $22,0 \pm 6,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ). При остром течении пиелонефрита чаще выделялась *E. coli*, при хроническом - ассоциации микроорганизмов, бактерии рода *Pseudomonas*, клебсиелла, энтеробактер.

Выделенная кишечная палочка высоко чувствительна к цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, защищенным пенициллинам. Отмечена её низкая чувствительность к ампициллину (20%) и нитрофуранам (15%). Исследование чувствительности выделенной из мочи микрофлоры рода *Pseudomonas* (*Pseudom. aeruginosa* и НГОб) выявило наибольшую чувствительность к аминогликозидам, ципрофлоксацину и имипенему и полную устойчивость к цефалоспорином I поколения и ампициллину. Выявлена устойчивость клебсиеллы, протей и синегнойной палочки к ампициллину, карбенициллину и цефазолину. Наиболее выражена чувствительность выделенных из мочи больных бактерий к цефалоспорином III поколений, аминогликозидам и ципрофлоксацину, что определяет рациональный выбор стартовой этиотропной терапии ИМС у детей.

Микробиологическое исследование влагалищного секрета показало, что при воспалительном процессе гениталий на фоне ИМС у девочек доминирующими из микрофлоры являлись кишечная палочка, эпидермальный стафилококк, энтерококки, дрожжевые грибы. Качественное совпадение микрофлоры гениталий и мочи отмечено у 65% девочек с бактериурией.

Из 145 пациенток, страдающих ИМС, хламидийная инфекция (ХИ) была выявлена у 55 (37,9%), наибольший удельный вес ХИ приходился на девочек с сочетанной патологией (ИМС и ВВ) – 43 ребенка (79,6±3,3%), ( $p<0,05$ ). Из 57 девочек с вульвовагинитами урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 (28,1%). Положительные результаты при использовании были получены в 33,7±3,3% случаев (68 девочек из 202 обследованных). Методом иммуноферментного анализа положительные результаты зарегистрированы для 24,7±3,0 % образцов (50 человек из 202). Доля положительных результатов, полученных при использовании обоих методов, составила 35,1±3,2% (71 пациентка из 202). Положительные результаты совпали у 75% девочек. Диагноз урогенитального хламидиоза выставлен только при наличии положительных результатов обоих методов.

Из анамнеза детей с ХИ достоверно установлено ( $p<0,05$ ): родители чаще имели урогенитальную патологию (гинекологическая отмечалась у 72,7±6,0% матерей, урологическая у 64,3±9,1% отцов, в то время как родители детей группы сравнения чаще имели патологию мочевой системы); раньше срока родилось 25,4±5,8% детей от беременности протекавшей с угрозой прерывания в 43,6±6,7% случаев; длительный конъюнктивит в периоде новорожденности отмечен у 55,0±6,7% детей; основная сопутствующая патология – лимфаденопатия (58,2±6,7%) и хроническая ЛОР патология (38,2±6,6%).

Клиническая симптоматика инфекции мочевой системы, ассоциированной с ХИ, лишена специфичности и характеризовалась «стертой» клиникой. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в группе пациенток на фоне ХИ определялась умеренная и незначительная степени лейкоцитурии, которая имела стойкий, характер. Бактериурия на фоне урогенитального хламидиоза выявлялась достоверно реже у 20 ( $36,4 \pm 6,5\%$ ) в отличие от 40 ( $54,4 \pm 5,3\%$ ) пациенток без хламидийной инфекции ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей иммунитета (рис.3-4) у детей с сочетанной патологией в сравнении с изолированной ИМС и контролем выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение CD3 лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8)) за счет уменьшения Т-хелперов и увеличения Т-супрессоров, снижение уровня IgA, увеличение содержания IgG.

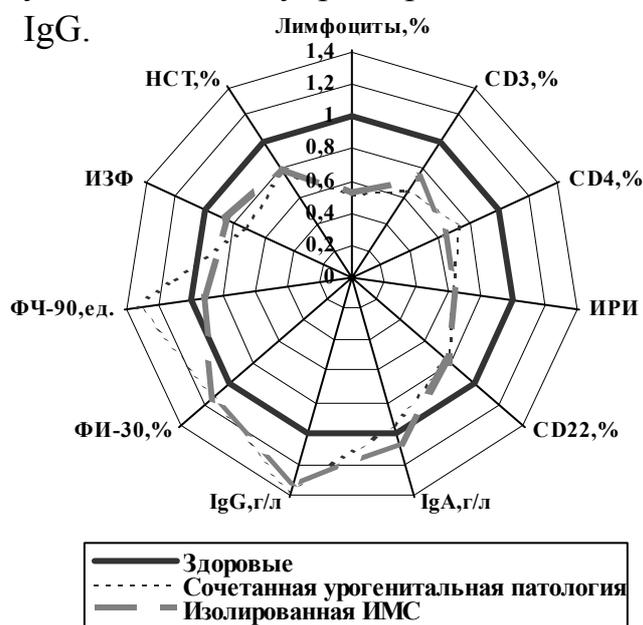


Рис. 3 – Соотношение показателей иммунитета у девочек с сочетанной и изолированной ИМС 4-7 лет



Рис. 4 – Соотношение показателей иммунитета у девочек с сочетанной и изолированной ИМС 8-12 лет

Характерным было достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс Гамбургера и фагоцитарное число Райта), однако показатели переваривающей способности нейтрофилов пациенток основной группы были снижены. У девочек 4-7 лет были обнаружены более существенные отклонения ( $p < 0,05$ ).

Иммунные нарушения зависели от характера течения пиелонефрита, достоверно более выраженные отклонения регистрировались при латентном течении хронического пиелонефрита: в большей степени снижено относительное количество Т-лимфоцитов ( $42,9 \pm 0,79\%$ ), наиболее низкие

показатели ИРИ ( $1,88 \pm 0,14$ ), самый низкий уровень активных фагоцитов ( $58,5 \pm 4,7\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

Анализ иммунных нарушений у детей с сочетанной инфекцией в зависимости от этиологического фактора позволил сделать заключение о том, что эти изменения были наиболее выраженными у больных с хламидийной инфекцией (рис.5).

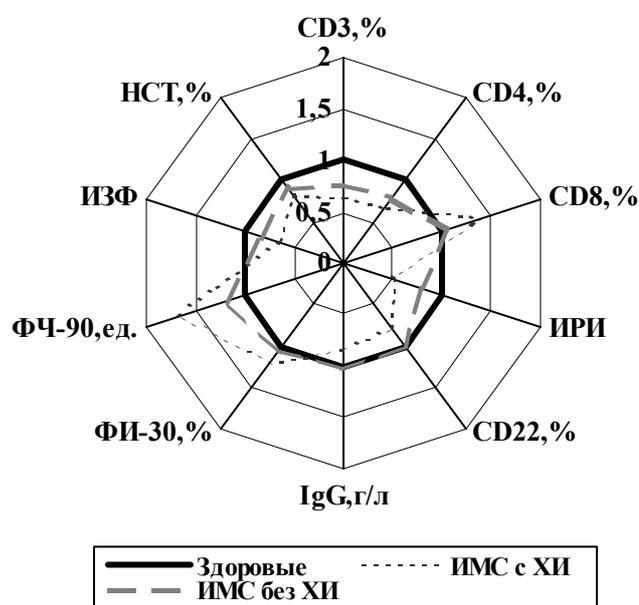


Рис. 5 – Соотношение показателей иммунитета в зависимости от инфицирования *Chl. Trachomatis* у девочек 4-12 лет

У пациенток с изолированными ВВ показатели иммунитета характеризовались минимальными изменениями и не имели достоверных отличий в сравнении с контролем.

Выявленный иммунный дисбаланс явился основанием для назначения больным с сочетанной урогенитальной инфекцией иммуномодуляторов. Из используемых для иммунокоррекции препаратов мы отдали предпочтение **ликопиду** (по 1 таблетке 1 мг для сублингвального приема 1 раз в сутки, за 30 минут до еды в течение 10 дней) и **циклоферону** (внутри таблетки по 0,15 г в возрасте 4-7 лет по 1 табл., 8-12 лет по 2 табл. на прием 1 раз в сутки по базовой схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни терапии). С учетом более выраженных иммунных нарушений при урогенитальном хламидиозе 32 девочкам с сочетанной патологией и 11 с изолированным пиелонефритом ассоциированным с ХИ был назначен комплекс циклоферон + ликопид, 12 пациенткам с инфекций мочевых путей и 16 девочкам с изолированным вульвовагинитом проводилось лечение только циклофероном.

У детей, получивших комплексную терапию циклофероном и ликопидом отмечены достоверное повышение исходно сниженного относительного

содержания CD3-лимфоцитов и Т-хелперов, нормализация иммунорегуляторного баланса. Достоверное повышение В-лимфоцитов после терапии выявлено лишь в основной группе ( $p < 0,05$ ). Улучшилась переваривающая способность нейтрофилов (ИЗФ:90 до лечения –  $0,81 \pm 0,08$  после лечения –  $1,15 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ) (рис.6).

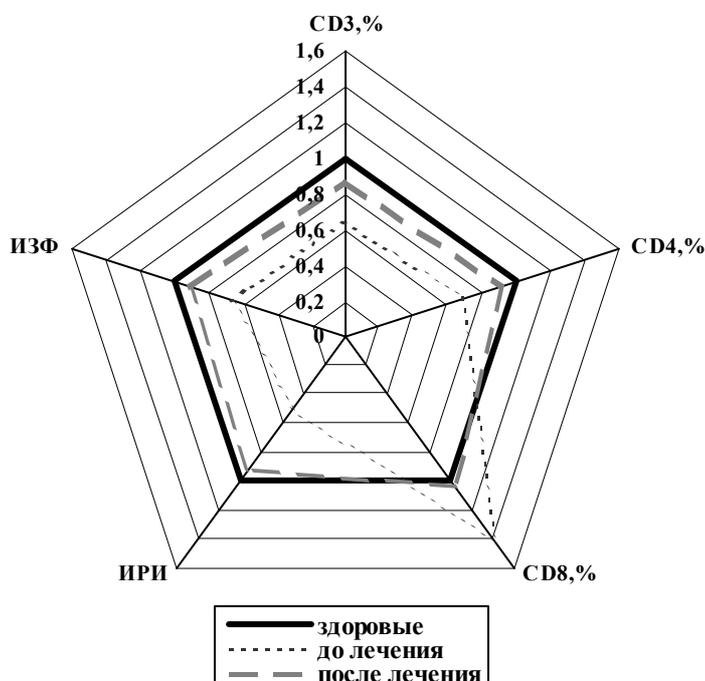


Рис. 6 - Результаты иммуномодуляции, отражающие статистически достоверные коэффициенты изменения показателей

Лечение девочек с инфекцией мочевой системы проводилось по принятому в РБ отраслевому стандарту №156 2003 г. Сравнительный анализ исходов острого, не ассоциированного с ХИ, пиелонефрита по скорости санации мочевых путей и хронизации при лечении ампиоксом, амоксициллином, цефазолином (всего 32 случая) показал их низкую эффективность в сравнении с используемыми нами (23 случая) цефалоспорины III (цефтриаксон-9, цефтибутен-4), амоксиклавом (7) и аминогликозидами (амикацин-3). Стартовая антибактериальная терапия пиелонефрита и при отрицательном посеве мочи проводилась цефалоспорины III, «защищенными» пенициллинами, аминогликозидами. Этиотропная терапия при установленном возбудителе назначалась в соответствии с его чувствительностью к антибиотикам. Курс антибактериальной терапии составлял 10-14 дней при пиелонефрите, 7-10 дней при инфекции мочевыводящих путей. Пациентки с вторичным пиелонефритом получали противорецидивную терапию уросептиками – 1/5 суточной дозы на ночь в течение 6-12 месяцев.

Согласно международным стандартам, при лечении урогенитальной хламидийной инфекции, используются макролиды и тетрациклины, а в детской практике только макролиды. Учитывая имеющиеся в литературе данные о длительно сохраняющемся постантибиотическом эффекте азитромицина мы использовали его по разработанной схеме: пероральный приём в 1 день 10 мг/кг, затем во 2, 3, 7 и 14 дни по 5 мг/кг/сутки, один раз в день за 1 час до или через 2 часа после еды.

Через 1-1,5 месяца после проведенной антихламидийной терапии была обследована 71 пациентка, у 67 из них (94,3±2,73%) были получены отрицательные результаты, у 4 (5,63±2,73%) - положительные.

Включение в комплекс лечения вульвовагинита септомирина способствовало стойкому положительному клиническому эффекту. В сравнении с традиционно используемыми эмульсией синтомицина и нистатиновой мазью применение септомирина приводило к более быстрой нормализации клинической и микроскопической картины влагалищного мазка при воспалительном процессе бактериальной, хламидийной и грибковой этиологии. Низкую эффективность в лечении ВВ показала местная терапия только растительными препаратами.

Таблица 2 отражает результаты катamnестического наблюдения за больными с хламидийной урогенитальной инфекцией в течение 2 лет.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика характера течения ИМС, ассоциированной с ХИ до и после антихламидийной терапии

Показатель	Группа обследованных детей		P
	До лечения в течение 2-х лет n=55	После лечения в течение 2-х лет n=53	
Количество обострений за год	3,68±0,75	1,34±0,36	<0,05
Госпитализация, число случаев в год:			
длительность, койко-дни	2,33±0,21	1,21±0,19	<0,05
Лейкоциурия постоянная (абс. ч./%)	16,7±2,44	13,4±1,36	–
Вульвовагинит (абс. ч./%)	32 (58,2±6,6%)	3 (5,7±3,1)	<0,01
Получено лекарственных средств, на 1 пациентку в год:			
• антибиотиков	43 (78,2±5,6)	5 (9,4±4,0)	<0,01
• уросептиков	2,92±0,63	0,95±0,21	<0,05
	3,2±0,92	1,54±0,46	<0,05

Сравнительный анализ позволил сделать вывод об эффективности предложенного нами прерывистого метода терапии азитромицином в сочетании с иммуномодулирующими препаратами циклоферон и ликопад. В 1,6 раза уменьшилось количество обострений, достоверно снизилось число госпитализации в нефрологическое отделение за год в 1,9 раза, соответственно снизилась медикаментозная нагрузка при проведении противорецидивной терапии.

В динамике после лечения отмечалась лишь эпизодическая, незначительной степени лейкоцитурия. Показательным оказалось снижение частоты генитальной патологии- с  $78,2 \pm 5,6\%$  до  $9,4 \pm 4,0\%$ .

Медикаментозная нагрузка в динамике достоверно снижалась: средняя частота использования курсов антибиотиков до и после терапии ХИ составила  $2,92 \pm 0,63$  и  $0,95 \pm 0,21$  соответственно ( $P < 0,05$ ), уросептиков –  $3,2 \pm 0,92$  и  $1,54 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ).

Адекватно проводимая этиотропная терапия в этой группе детей привела к сохранению полной клинико-лабораторной ремиссии, что улучшило прогноз ИМС и имело социально-экономический эффект.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Скрининг-обследование 500 условно здоровых девочек показало, что частота случайно выявленных сочетанных воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем составила в возрасте 5-7 лет –  $14,51\%$ , 8-12 лет –  $7,52\%$ .

По архивным данным в структуре инфекции мочевой системы сочетанная урогенитальная патология среди девочек составляла в среднем  $23,0\%$  и чаще встречалась в возрасте 4-7 лет [9,10,13,15].

2. Для сочетанных микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем, в отличие от изолированного поражения характерны определенные особенности: ранний дебют воспалительного процесса в мочевой системе; латентное течение хронического пиелонефрита и ИМВП; бессимптомное торпидное течение вульвовагинитов; частое выявление синехий половых губ [5, 8, 13].

3. Диагностически значимая бактериурия выявлялась у  $47,6 \pm 4,14\%$  девочек. В  $59,9 \pm 5,9\%$  случаев высевалась кишечная палочка, устойчивая к ампициллину, карбенициллину и цефазолину. В  $15,9\%$  случаев процесс в почках вызывался ассоциацией кишечной палочки с протеом, стафилококком, стрептококком, грибами рода *Candida* и регистрировался достоверно чаще ( $22,0 \pm 6,5\%$ ) среди девочек с сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ). Отмечена

высокая чувствительность выделенных из мочи больных бактерии к цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, что определяет рациональный выбор стартовой этиотропной терапии ИМС у детей [6,11].

4. Хламидийная инфекция была выявлена у 55 (37,90%) девочек страдающих ИМС. Наибольший удельный вес ХИ приходился на девочек с сочетанной патологией (ИМС и ВВ) – 43 ребенка ( $79,6 \pm 3,3\%$ ), ( $p < 0,05$ ). При изолированном вульвовагините урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 (28,1%). Для ИМС при инфицировании *Chl. trachomatis* было характерно: урогенитальная патология у родителей; отягощенный акушерский и неонатальный анамнез, сопутствующая лимфаденопатия и хроническая ЛОР-патология; длительная умеренная лейкоцитурия, реже выявлялась бактериурия ( $p < 0,05$ ) [1, 3, 4, 6, 7, 12].

5. Изменения в иммунной системе у пациенток с сочетанной урогенитальной патологией характеризовались: умеренной супрессией клеточного звена иммунитета за счет Т-хелперов, снижением относительного количества В-лимфоцитов и уровня сывороточного IgA, снижением бактерицидной активности и состоятельности фагоцитов в переваривании. Эти изменения чаще регистрировались в младшей возрастной группе. Для ИМС, ассоциированной с ХИ, характерна относительная активация Т-клеточного звена по цитотоксическому/супрессорному типу, супрессия по гуморальному звену; сниженная бактерицидная активность фагоцитов в сочетании с увеличением числа фагоцитирующих клеток. Иммуномодулирующая терапия ликолипидом и циклофероном привела к нормализации содержания субпопуляций Т-лимфоцитов; иммунорегуляторного индекса; переваривающей способности нейтрофилов [3, 7, 14].

6. Антихламидийная терапия по прерывистой схеме азитромицином в дозе: 1 день 10 мг/кг, затем во 2, 3, 7 и 14 дни по 5 мг/кг/сутки, один раз в день за 1 час до или через 2 часа после еды, позволила добиться элиминации *Chl. trachomatis* в  $94,3 \pm 2,737\%$  случаев и не проводить повторный курс антибиотикотерапии [4, 13].

7. После проведения больным с сочетанной урогенитальной патологией антихламидийной и иммуномодулирующей терапии снизились: среднее количество обострений инфекции мочевой системы в 1,6 раза; число госпитализаций в нефрологическое отделение за год в 1,9 раза; медикаментозная нагрузка антибиотиками в 3,0 и уросептиками в 2,1 раза; частота рецидивов ВВ в 3,2 раза [3, 4, 13].

## Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При выявлении у девочек изолированной инфекции мочевой и половой системы в обязательном порядке должно быть проведено обследование для исключения сочетанной патологии.

2. Всем девочкам с длительной упорной лейкоцитурией, особенно при отсутствии бактериурии и наличии отягощённого анамнеза, лимфаденопатии, хронической лор-патологии в комплекс обследования обязательно включать исследование на урогенитальный хламидиоз.

3. Для диагностики хламидийной инфекции рекомендуется использовать два метода (реакция иммунофлюоресценции и иммуноферментный анализ).

4. При выявлении хламидийной инфекции у девочки с ИМС, ВВ необходимо проводить комплексную терапию азитромицином в сочетании с иммуномодуляторами (циклоферон, ликопид). Местно показано использовать септомирин.

5. Наблюдение ребенка с урогенитальным хламидиозом должно включать повторное исследование на хламидиоз после эрадикационной терапии через 1-1,5 месяца. Обязательным является обследование ближайших родственников с целью предупреждения семейного реинфицирования. Первичная профилактика инфицирования *Chl.trachomatis* – обследование супружеских пар до - и во время беременности.

6. Препаратами выбора для проведения эмпирической и этиотропной терапии пиелонефрита являются цефалоспорины III поколения и защищенные пенициллины.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### *Статьи в научных журналах*

1-А. Сукало, А.В., Зайцева Е.С. Причины хронизации пиелонефрита у девочек / А.В. Сукало, Е.С. Зайцева // Медицинская панорама. – 2003. – №1. – С.31-32.

2-А. Зайцева, Е.С. Урогенитальный хламидиоз у детей (научный обзор) /Е.С.Зайцева// Медицинская панорама. – 2004. – №6. – С. 32-35.

3-А. Зайцева, Е.С. Коррекция иммунного дисбаланса у девочек с урогенитальным хламидиозом / Е.С. Зайцева // Медицинский журнал. – 2007. –№4. – С. 62-64.

4-А. Зайцева, Е.С. Диагностика и лечение хламидийной инфекции у девочек 4-12 лет с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой и половой систем / Е.С. Зайцева // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6. – №4. – С. 140-147.

5-А. Зайцева, Е.С. Вульвовагиниты у девочек с сочетанными воспалительными заболеваниями органов мочевой и половой систем / Е.С. Зайцева // Медицинская панорама. – 2007. – №14. – С. 50-53.

### *Материалы научных конференций, съездов, симпозиумов*

6-А. Зайцева, Е.С., Сукало, А.В. Этиологические факторы и варианты клинического течения сочетанных воспалительных заболеваний органов половой и мочевой систем у девочек / Е.С. Зайцева, А.В. Сукало // Труды молодых учёных 2002: сб. науч. работ. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 62-64.

7-А. Зайцева, Е.С., Сукало, А. В. Пиелонефрит у девочек, ассоциированный с хламидийной инфекцией / Е.С. Зайцева, А.В. Сукало // Материалы юбил. науч. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ БГМУ. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 135-138.

8-А. Зайцева, Е.С. Клинические особенности вульвовагинитов у девочек с сочетанными воспалительными заболеваниями органов мочевой и половой систем / Е.С. Зайцева // Труды молодых учёных 2003: сб. науч. работ. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 79-81.

9-А. Сукало, А.В., Илькевич, А.Г., Зайцева, Е.С., Смирнова, Г.Ф. Схема профилактики, методики ранней диагностики и лечения сочетанных уро-генитальных заболеваний у девочек / А.В. Сукало, А.Г. Илькевич, Е.С. Зайцева, Г.Ф. Смирнова // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск: ГУ РНМБ, 2004. – Вып. IX. – С. 114.

10-А. Сукало, А.В., Илькевич, А.Г., Зайцева, Е.С., Скрипский, А.Л. Скрининг обследование девочек с целью выявления сочетанной урогенитальной патологии / А.В. Сукало, А.Г. Илькевич, Е.С. Зайцева, А.Л.

Скрипский // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск: ГУ РНМБ, 2004. – Вып. IX. – С. 114-115.

11-А. Зайцева, Е.С. Этиология инфекций мочевой системы у девочек / Е.С. Зайцева // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей респ. научно-практ. конф. 15-й науч. сессии Гомельск. гос. мед. ин-та, посвящ. 19-й годовщине аварии на ЧАЭС и 60-ти летию победы в ВОВ. – Гомель, 2005. – Вып. 6. – Т. 2. – С. 7-9.

12-А. Зайцева, Е.С., Сукало, А.В. Инфекция мочевой системы, ассоциированная с урогенитальным хламидиозом. у девочек / Е.С. Зайцева, А.В. Сукало // Материалы VII съезда педиатров РБ. – Минск, 2006. – С. 159-163.

#### *Тезисы докладов*

13-А. Зайцева, Е.С. Сочетанные микробно-воспалительные заболевания органов половой и мочевой систем у девочек / Е.С. Зайцева // Тез. докл. III конгр. педиатров-нефрологов России, 2-4 дек. 2003, Санкт-Петербург. – СПб., 2003. – С. 109.

14-А. Зайцева, Е.С., Сукало, А.В. Иммунологические показатели при сочетанной и изолированной инфекции органов мочевой и половой систем у девочек / Е.С. Зайцева, А.В. Сукало // Сб. трудов международной нефрологической конференции «Белые ночи», Санкт-Петербург, 2003. – С. 132.

#### *Учебно-методическое пособие*

15-А. Станкевич, З.А., Сукало, А.В., Тур, Н.И., Зайцева, Е.С. Клиника, диагностика и лечение инфекции мочевой системы у детей / З.А. Станкевич, А.В. Сукало, Н.И. Тур, Е.С. Зайцева // Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2005. – 35 С.

## РЕЗІЮМЭ

Зайцава Алена Сямёнаўна

### Спалучальныя мікробна-запаленчыя захворванні органаў мачавой і палавой сістэм у дзяўчынак

**Ключавыя словы:** дзяўчынкі 4-12 гадоў, інфекцыя мачавой сістэмы, вульвагініт, хламідыйная інфекцыя, азітраміцын, імунамадуляцыя

**Мэта работы:** удакладніць этыялогію, патагенез і клініка-дыягнастычныя асаблівасці спалучальных урагенітальных захворванняў у дзяўчынак 4-12 гадоў і ўнесці каррэктывы ў рэкамендацыі па іх лячэнню.

**Аб'ект даследвання:** 500 здаровых дзяўчынак з дзіцячых садоў і школ г. Мінска; 232 дзяўчынкі ва ўзросьце 4-12 гадоў: 72 дзяўчынкі, якія пакутуюць на інфекцыю мачавой сістэмы (ІМС) і вульвагініт (ВВ), 73 дзяўчынкі з ІМС; 57 з ізоляванымі вульвагінітамі, 30 здаровых – кантроль.

**Метады даследвання:** клінічны, лабараторны, іммуналагічны, статыстычны.

**Вынікі даследвання і іх навізна:** частата спалучальных запаленчых захворванняў органаў мачавой і палавой сістэм, выяўленая шляхам скрынінг-абследавання 500 дзяўчынак, склала ва ўзросьце 5-7 гадоў-14,51%, 8-12 гадоў-7,52%. У структуры ІМС (па архіўных дадзеных) спалучальная урагенітальная паталогія сярод дзяўчынак склала у сярэднім 23,0%. Хламідыйная інфекцыя была выяўлена ў 37,9±4,0% пацыентак, якія пакутуюць на ІМС, у групе дзяўчынак з ВВ - 28,1±5,9%. У пацыентак са спалучальнай урагенітальнай паталогіяй быў выяўлены імунны дысбаланс: умераная супрэсія клетачнага зв'язна імунітэта за кошт Т-хельпераў, зніжэння адноснай колькасці В-лімфацытаў і ўзроўню сываратачнага ІgА, зніжэнне бактэрыцыднай актыўнасці і грунтоўнасці фагацытаў у ператраўленні. Пасля правядзення антыхламідыйнай і імунамадулюючай тэрапіі знізіліся: сярэдняя колькасць абвастрэнняў інфекцыі мачавой сістэмы у 1,6 раза; колькасць госпіталізацый у нефралагічнае аддзяленне за год у 1,9 раза; медыкаментознае навантажэнне антыбіётыкамі і ўрацэптыкамі ў 3,0 і 2,1 раза; частата рэцыдываў ВВ у 3,2 раза.

**Ступень выкарыстання:** прапанаваны і ўкаранены ў практыку 1-й і 3-й дзіцячых паліклінік, 2-й гарадской дзіцячай клінічнай бальніцы г. Мінска метады дыягностыкі, прафілактыкі і лячэння спалучальных мікробна-запаленчых захворванняў органаў мачавой і палавой сістэм у дзяўчынак.

**Галіны прымянення:** педыятрыя, нефралагія, дзіцячая гінекалогія.

## РЕЗЮМЕ

Зайцева Елена Семёновна

### Сочетанные микробно-воспалительные заболевания органов мочевой и половой систем у девочек

**Ключевые слова:** девочки 4-12 лет, инфекция мочевой системы, вульвовагинит, хламидийная инфекция, азитромицин, иммуномодуляция.

**Цель работы:** уточнить этиологию, патогенез и клинико-диагностические особенности сочетанных урогенитальных заболеваний у девочек 4-12 лет и внести коррективы в рекомендации по их лечению.

**Объект исследования:** 500 здоровых девочек детских садов и школ г. Минска; 232 девочки в возрасте 4-12 лет: 72 девочки страдающие инфекцией мочевой системы и вульвовагинитом, 73 девочки с ИМС и 57 с изолированными ВВ, 30 здоровых – контроль.

**Методы исследования:** клинический, лабораторный, иммунологический, статистический

**Результаты исследования и их новизна:** Частота сочетанных воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем, выявленная путем скрининг обследования 500 девочек, составила в возрасте 5-7 лет - 14,51%, 8-12 лет - 7,52%. В структуре ИМС (по архивным данным) сочетанная урогенитальная патология среди девочек составляла в среднем 23,0%. Хламидийная инфекция была выявлена в 37,9±4,0% пациенток, страдающих ИМС, в группе 57 девочек с ВВ – 28,1±5,9%. У пациенток с сочетанной урогенитальной патологией был выявлен иммунный дисбаланс: умеренная супрессия клеточного звена иммунитета за счёт Т-хелперов, снижение относительного количества В-лимфоцитов и уровня сывороточного IgA, снижение бактерицидной активности и состоятельности фагоцитов в переваривании. После проведения антихламидийной и иммуномодулирующей терапии снизились: среднее количество обострений инфекции мочевой системы в 1,6 раза; число госпитализаций в нефрологическое отделение за год в 1,9 раза; медикаментозная нагрузка антибиотиками и уросептиками в 3,0 и 2,1 раза; частота рецидивов ВВ в 3,2 раза.

**Степень использования:** предложены и внедрены в практику 1-й и 3-й детских поликлиник, 2-й городской детской клинической больницы г. Минска методы диагностики, профилактики и лечения сочетанных микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем у девочек.

**Область применения:** педиатрия, нефрология, детская гинекология

## SUMMARY

Zaitseva Elena Semenovna

### The combined microbial-inflammatory diseases of urinary and genital systems in girls

**Key words:** girls aged of 4-12, urinary tract infection, vulvovaginitis, urogenital chlamydiasis, azythromycin, immunomodulation.

**Aim of the study:** the estimation of frequency, ethyology spectrum, versions of clinical and laboratory manifestation for the combined microbial-inflammatory urinary and genital systems pathology in girls aged of 4-12, and the development of diagnostics, prophylactics and methods of treatment.

**Methods of the study:** clinical, laboratory, immunological, statistical.

**Obtained results:** the frequency of the combined inflammatory urinary and genital systems diseases has been obtained with screening study in 500 girls aged of 5-7 is observed in 14, 51% cases, aged of 8-12 – in 7, 52%. In the structure of urinary tract infection (UTI) (archive data) combined urogenital pathology in girls was seen in 23% cases. Chlamydia infection took place in girls suffering from UTI in 37,9±4,0% cases, in girls with vulvovaginitis (VV) in 28,1±5,9%. In patients with combined urogenital pathology immune imbalance is observed: moderate suppression of cellular immunity, mostly T-helpers, lowering of B-lymphocytes (relative amount) and serum IgA level, reduction of bactericide activity and well-off of phagocytes in digestion. After antichlamydial and immunomodulatory treatment the lowering was achieved: - means of the relapses of UTI in 1,6 times, - outpatient treatment at the Department of pediatric nephrology in 1,9 times per year, -medicament loading with antibiotics and uroseptics in 3,0 and 2,1 times respectively and incidence of VV in 3,2. Methods of diagnostic, prophylactic and treatment for the combined microbial-inflammatory diseases urology and genital systems in girls have been proposed and applied in practice of health service.

**Extent of application:** scheme of prophylactic, methods of diagnostics and treatment of combined urogenital diseases have been applied in practice work at the Department of Pediatric Nephrology 2<sup>nd</sup> Children's Hospital Minsk, 1<sup>st</sup> and 3d outpatients clinics Minsk.

**Area of application:** pediatrics, nephrology, pediatric gynecology.