

УДК 616-053.3/5+616.62-002

Т.В. Кушнерева

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ УРОПАТОГЕННОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра педіатрії №2

м. Полтава, Україна

В останнє десятиріччя все більше уваги приділяється ролі внутрішньоклітинних збудників у виникненні інфекцій сечової системи у дітей. Частота хронічних циститів та пієлонефритів у дітей має постійну тенденцію до зростання. Зазвичай патологія має латентний, рецидивуючий перебіг і етіологічним чинником досить часто постають хламідії, уреоплазми та мікоплазми. Факту виявлення уропатогенної внутрішньоклітинної мікрофлори передують неодноразові загострення захворювання, необхідність тривалого призначення підтримуючої уросептичної терапії, до якої збудники часто є нечутливими. Зміна попередніх поглядів стосовно віднесення *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis* до умовно-патогенної урогенітальної мікрофлори обумовлена підтвердженням їх зв'язків із очевидними інфекційними захворюваннями тазових органів і ризиком виникнення безпліддя [10, 14]. Очевидним фактом, доведеним більшістю дослідників є твердження, що здорового носійства хламідійної інфекції не існує [15, 18, 30]. Незважаючи на широке вивчення внутрішньоклітинної інфекції, педіатри недостатньо приділяють уваги виявленню збудників через олігосимптомний перебіг хвороби, труднощі діагностики, часту асоціацію з іншими інфекціями, важкість доведення етіологічної причетності хламідій, мікоплазм та уреоплазм до розвитку патології. Отже, нагальним питанням педіатрії являється своєчасна діагностика внутрішньоклітинної інфекції та тактика ведення інфікованих хворих.

Метою даного огляду літературних джерел є висвітлення концептуальних положень щодо перебігу внутрішньоклітинної уропатогенної інфекції у дітей та сучасних методів діагностики патології.

Відомо, що *Ureaplasma ur.* та *Mycoplasma hom.* є бактеріями, які характеризуються відсутністю клітинної стінки і здатні до внутрішньоклітинного ендопаразитизму. Мікоплазми через малі розміри клітин (0,2 до 0,3 мкм) та їх геномів (від 0,6 до 1,4 Mb) вважаються найменшими організмами, які здатні до незалежної реплікації.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про виявлення уреоплазми на поверхнях слизової оболонки шийки матки або піхви у 40-80% сексуально зрілих безсимптомних жінок і мікоплазми - у 21-53% [18, 20]. Інфекція передається вертикальним або статевим шляхом з високою частотою виявлення запальної патології урогенітальної

системи в ранньому дитинстві та підлітковому віці. За статистичними даними, до 20% дітей з підтвердженим урогенітальним уреоплазмозом мають вертикальний шлях інфікування. Уреоплазма може проникати через шийку матки під час вагітності без розриву мембран і призводити до невиношування, передчасних пологів. Слід зазначити, що вертикальна передача *Mycoplasma hom.* - це клінічно доведений й частий шлях інфікування з формуванням інфекційного процесу у новонароджених [10, 24]. Так, загальна частота інфікування новонароджених від матерів, за даними дослідників, становить 88,4% - для *Ureaplasma ur.* та 42,1% - для *Mycoplasma hom.* Вважається, що після народження від інфікованих матерів уреоплазми і мікоплазми у хлопчиків (якщо не пов'язані з виниклими захворюваннями) зникають з усіх анатомічних областей впродовж від одного до трьох місяців, проте, частота колонізації уреоплазмами у молодих чоловіків сягає 45% [29].

Можливий контактнo-побутовий шлях передачі, який реалізується через інфікування сечостатевої системи з поверхні об'єктів зовнішнього середовища (білизна, одяг, медичний інструментарій, ванни, унітази).

Зазвичай інкубаційний період при урогенітальному уреоплазмозі та мікоплазмозі складає 2-3 тижні і коливається від 4-х діб до кількох місяців. Механізм патогенезу пов'язаний з фіксацією та проникненням збудника в епітелій слизових оболонок сечостатевих шляхів. Внутрішньоклітинна локалізація сприяє хронізації інфекції через здатність мікроорганізмів ухилятися від імунної відповіді. Адгезія клітин білків мікоплазми блокує їх зчеплення з клітинами HeLa за допомогою відповідних моноклональних антитіл. Основний білок - адгезин, також відомий як змінний антиген (Vaa), пов'язаний із адгезією, може зазнати зміну антигенної структури *Mycoplasma hom.* і протистояти імунному захисту організму. Клітини імунної системи розпізнають інфіковані клітини як псевдоздорові, оскільки білки цитоплазми і оболонка мікоплазми імітує клітинну стінку клітини-господаря. Фіксація на поверхні клітини-господаря відіграє важливу роль в здатності мікоплазм колонізуватися. Для колонізації необхідні клітини з багатим вмістом холестерину і аргініну. Після прикріплення до клітини-господаря, вони починають конкурувати за поживні речовини і коли запаси речовин виснажуються, - порушується функціонування клітини, викликаючи ланцюгову реакцію з іншими клітинами. Мікоплазми можуть призводити до мутації ДНК клітин-господаря, що пов'язано з деякими видами онкологічної патології [17].

За результатами чисельних клінічних досліджень виявлено, що до формування специфічної імунологічної відповіді у вигляді продукції специфічних антитіл, імунні клітини господаря застосовують механізми розпізнання молекул, які призводять до внутрішньоклітинної сигналізації та регуляції факторів імунного захисту. Система розпізнавання патогенних факторів включає Toll-подібні рецептори, які присутні в клітинах

сечової системи. Активація даних рецепторів призводить до експресії цитокінів, що сприяють розвитку запалення і фагоцитозу, презентації антигену і, формуванню специфічної імунної реакції [14, 26, 27].

Дослідженнями встановлено, що уропатогенні мікоплазми мають здатність активувати ліганди Toll-подібних рецепторів, обумовлюючи продукцію медіаторів запалення. Активація сигнальних молекул NFκB здійснюється через Toll-2 і Toll-6 рецептори, розташовані на епітеліальних клітинах. Також відомо, що активація макрофагальної ланки при уреоплазмозі реалізується через Toll-2 і Toll-4 рецептори [25, 28].

Вітчизняними науковцями доведено зв'язок алеля А гена Toll-2 і алеля G гена Toll-4 із наявністю урогенітальних захворювань [4, 5]. За результатами досліджень встановлено асоціацію поліморфізму гену Toll-4 із підвищеною чутливістю до основних внутрішньоклітинних збудників (*Mycoplasma hom.*, *Ureaplasma ur.*) та ризиком формування хронічного пієлонефриту у дітей [6, 7].

Уреоплазми уражають різні клітини, включаючи епітеліальні клітини уретри, еритроцити, сперматозоїди. Для забезпечення власної життєдіяльності уреоплазма продукує АТФ шляхом гідролізу аргініну і сечовини. Утворення кінцевих продуктів CO₂ і NH₃ обумовлює цитотоксичний ефект і призводить до залуження сечі, перенасичення сечі фосфатами магнію і амонію (струвіт) з формуванням кристалів фосфату амонію (струвіту). За результатами проведених досліджень встановлено вірогідну причинну значимість *Ureaplasma*, як збудника з високою уреазою активністю, до формування ниркових каменів: у третини пацієнтів з уролітіазом були виділені дані мікроорганізми [11, 20].

Актуальність урогенітального хламідіозу, насамперед, обумовлена високою частотою захворюваності в світі: щороку реєструється близько 90 млн. нових випадків хламідійної інфекції, в том числі в США до 5 млн., Західно-Європейському регіоні - 10 млн. Патологія в 1,5-2 рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків і лише 30% в популяції мають придбаний імунітет до хламідійної інфекції [14, 19]. Зазвичай хламідіоз виникає в результаті інфікування сероварами від D до K (шлях інфікування - статеві контакти, користування інфікованими біде, туалетом, резервуари з брудною водою та ін.).

За даними ВООЗ, в 35-50% випадків хламідіоз протікає під маскою інших захворювань, що не дозволяє вчасно застосувати відповідну терапію. Небезпека хламідіозу полягає у його олігосимптомному, а часто й безсимптомному розвитку майже у половини хворих. Найбільш загрозливим для суспільства є урогенітальний хламідіоз вагітних, який діагностується у 30-45%; в такому випадку імовірність інфікування плоду становить майже 50% [14, 15, 21]. Основні форми прояву хламідіозу у новонароджених (вроджений

хламідіоз): офтальмохламідіоз (20%); хламідійна пневмонія новонароджених (20-25%) з вкрай важким перебігом і високою летальністю; генералізований хламідіоз з ураженням легень, серця, печінки, шлунково-кишкового тракту та енцефалопатією. Синдром Фітца-Хью-Куртіса вважають раннім ускладненням хламідійної інфекції, яке проявляється гострим перитонітом і перігепатітом, що супроводжується асцитом [8, 15].

Chlamydia tr. є безумовним патогеном і викликає у дітей молодшого віку уретрити, цистити, пієлонефрити, вульвовагиніти, цервіцити, сальпінгіти. Екстрагенітальні вогнища хламідійної інфекції формуються частіше при перинатальному інфікуванні і представлені кон'юнктивітами, назофарингітами, аденоїдитами, тонзилітами, пневмоніями, проктитами. У новонароджених можливий розвиток патології ЦНС, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту на тлі хламідійної інфекції. У дітей також може розвиватися хвороба Рейтера. Хламідійна інфекція може мати гострий, персистуючий або латентний перебіг, що може змінюватися в процесі взаємодії мікро- і макроорганізму. Латентний, безсимптомний перебіг характерний для набутої хламідійної інфекції. При персистенції розмноження збудника в організмі відбувається постійно, але клінічних симптомів захворювання не відзначається, тобто дитина вважається практично здоровою. Для латентного перебігу характерна постійна антигенна стимуляція, реалізація інфікування в захворювання відбувається в умовах зниження імунного захисту організму. Літературні данні свідчать про наявність персистенції хламідій у 57% доношених і 75% інфікованих недоношених дітей [14].

Особливі властивості *Chlamydia trachomatis*, їх здатність персистувати в організмі дитини впродовж багатьох місяців і навіть років визначає необхідність досконалого вивчення педіатрами проблеми хламідіозу. Питома вага хламідіозу серед дівчаток-підлітків і дівчат 13-19 років, що страждають запальними захворюваннями уrogenітальної системи, становить, за даними різних авторів, 13-80%, причому третина цих дівчаток-підлітків переносять приховану хламідійну інфекцію протягом 2-5 років після зараження. Хламідії часто виявляються в асоціації з іншими збудниками, що значною мірою ускладнює перебіг основного захворювання. Монохламідійна інфекція зустрічається в 17-30% випадків, у решти дівчат діагностується хламідійно-бактеріальна і хламідійно-вірусна флора. Тривалий перебіг вульвовагинітів у дівчаток призводить до формування сінехій та фіброзних змін у піхві [10, 19].

Відомо, що хламідії мають тропізм до циліндричного епітелію уrogenітального тракту. Для збудника характерний облігатний внутрішньоклітинний, енергозалежний від

господаря паразитизм. Схожість з грамнегативними бактеріями обумовлена наявністю клітинної стінки, двох нуклеїнових кислот - РНК і ДНК та чутливістю до ряду антибіотиків. Цикл розвитку *Chlamidia tr.* в організмі характеризується 2 основними фазами і 2 формами. Елементарні тільця представлені високовірулентними екстрацелюлярними формами. Внутрішньоклітинні форми являють собою метаболічно-активні ретикулярні тільця, що здатні до ендоцелюлярної репродукції і утворення колоній на внутрішній стороні клітинної мембрани господаря. Повний цикл розвитку хламідій, за даними різних авторів, становить від 18 до 72 год., а інкубаційний період коливається від 5 до 35 днів. При високому ступені інфікування в культурі клітин відбувається чередування періодів руйнування клітин господаря і періодів проліферації. Вплив різних екзогенних і ендогенних факторів призводить до відхилення від звичного циклу розвитку хламідій з утворенням атипичних форм персистенції - кріптичних тілець.

Частота виявлення внутрішньоклітинних збудників у дітей з інфекціями сечової системи підтверджує надзвичайну актуальність даної проблеми. Дослідження, проведені Wang Y. (2009), показали, що у 146 дітей із запальними захворюваннями сечостатевої системи, в 10,3% випадків підтверджено наявність *Chlamydia tr.*, в 56,2% - *Mycoplasma hom.*, та 39,7% - *Ureaplasma ug.* Комбінована флора уреоплазма+мікоплазма діагностована в 10,3% випадків, 2,7% хворих мали уреоплазму+хламідію [30].

Дослідженнями російських науковців, які оцінили якісний і кількісний склад бактеріальної флори сечі і ниркового біоптату у 274 дітей віком 5-10 років с хронічним пієлонефритом, встановлено етіологічну значимість внутрішньоклітинної уропатогенної мікрофлори. У 240 дітей першої групи на фоні хронічного вторинного пієлонефриту, в 72,2% випадків діагностували змішану бактеріальну флору, представлену асоціаціями кишкової палички, ентерококів і мікоплазми. Герпесвіруси (вірус простого герпесу, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус) і вірус папіломи людини були виявлені в 50,0% випадків. Другу групу складала 34 дитини, що перенесли нефректомію внаслідок термінальної стадії ниркового обструктивного процесу. У 91,2% хворих даної групи виявляли мікробні асоціації, з перевагою *Mycoplasma hom.* і в 38,2% випадків - *Ureaplasma ug.* Бактеріологічні дослідження ниркових біоптатів дозволили ідентифікувати внутрішньоклітинну мікрофлору у третини хворих. Віруси були виявлені в майже в половині ниркових біоптатів [9].

Дослідження щодо вивчення симптоматики хронічних запальних захворювань сечостатевого тракту, викликаних *U. urealyticum* у 130 дітей та підлітків у віці 8-18 років, показують переважання симптомів запалення із наявністю патологічних виділень зі статевих

шляхів (66, 7%), дизуричних явищ (28, 6%), свербіжу та печії в області статевих органів (14,3%) [11].

За спостереженнями Малової І.О. (2008), урогенітальний мікоплазмоз у дітей частіше виявляється в асоціаціях з іншими патогенними збудниками. Так, мікоплазмова «моноінфекція» з діагностичними титрами (10^4 КУО/мл і більше) діагностувалася в практиці дослідника за більш, ніж десятирічний період, усього у 51 дівчинки у віці до 12 років: *U.urealyticum* - у 39, *M.hominis* - у 12. У більшості (47) пацієнток наявність в урогенітальному тракті мікоплазм супроводжувалася симптомами хронічного вульвовагініту. При загостреннях хронічного рецидивуючого вульвовагініту у дівчаток з виявленою *U.urealyticum* титр умовно-патогенної мікрофлори (переважно *Staph. pp.*, *Strept. pp.*, *E. coli*) перевищував нормальні значення (10^5 - 10^9 КУО/мл), що могло зумовити розвиток запальних симптомів. Звертало на себе увагу, що більшість (23) дівчаток цієї групи були направлені для лабораторного обстеження нефрологами з діагнозом «хронічний пієлонефрит» [8]. Спираючись на результати, одержані дослідником, постає необхідним обстеження дітей з хронічною запальною патологією урогенітальної системи на внутрішньоклітинні збудники.

Таким чином, особливої уваги відносно виявлення внутрішньоклітинної уропатогенної мікрофлори заслуговують хворі з хронічними, рецидивуючими запальними захворюваннями сечової системи. У частини зазначених хворих, при наявності лейкоцитурії, бактеріологічне дослідження сечі не підтверджує причетність аеробної мікрофлори до запального процесу [3]. Доцільним є включення до плану обстеження таких хворих дослідження уретрального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментного методу з визначенням титру специфічних антитіл в сироватці крові.

Так, цікавими є результати спостереження, проведені Nassar F. (2008): із 2400 зразків сечі пацієнтів урологічної клініки були відібрані 200 стерильних зразків з піурією, що містили більше 10 лейкоцитів в поле зору (проведена 24-год. культивування на MacConkey-агарі, кров'яному агарі і агарі Сабуро, щоб виявити присутність бактерій і *Candida*), протестовані за допомогою ПЛР для *Chlamydia tr.*, *Mycoplasma hom.*, та *Ureaplasma ur.* Хламідія була ідентифікована у 20 зразках сечі (10%), уреоплазма - у 10 зразках (5%) і мікоплазма – у 6 зразках (3%). Слід зазначити, що застосований дослідником метод ампліфікації ДНК, проведений із зразками сечі лише демонструє «верхівку айсберга» щодо наявності у хворих внутрішньоклітинної мікрофлори: частота виявлення збудників до 20% вища при дослідженні біоматеріалу, одержаного методом зішкрібу з уретри. Результати

дослідження демонструють важливість використання методу ампліфікації ДНК збудника – ПЛР з дослідженням уретрального епітелію [22].

Виявлення внутрішньоклітинних збудників уrogenітальних інфекцій у дітей є серйозною проблемою для неонатологів, педіатрів, дитячих гінекологів та урологів і важливим питанням, яке постає перед фахівцями є якісна і надійна лабораторна діагностика.

Рекомендований для виявлення хламідійної інфекції у дітей молодшого віку культуральний метод в широкій практиці непридатний через його високу вартість і невисоку чутливість. До сучасних молекулярно-біологічних методів діагностики внутрішньоклітинної уропатогенної інфекції, наряду з ПЛР, що застосовуються в клініці відносять лігазну ланцюгову реакцію (ЛЦР), метод транскрипційного аналізу, ДНК-зонди. Основними мішенями при виявленні внутрішньоклітинної мікрофлори є нуклеотидна послідовність видоспецифічної плазмід, послідовність основного білка внутрішньої мембрани, рибосомальні гени. Зазначені методи діагностики вимагають виключно високої якості реагентів і чіткості дотримання всіх правил - від забору матеріалу до інтерпретації одержаних результатів. У порівнянні із широко застосованими у клінічній практиці імунологічними тестами, ПЛР має ряд переваг: висока специфічність і чутливість, що дозволяє діагностувати не тільки гострі, а й латентні інфекції в клінічно значущому титрі; а також можливість ідентифікації збудника впродовж 4,5-5 год. [14, 23, 25, 28].

Внутрішньоклітинна локалізація збудника (клітини циліндричного епітелію), вимагає використання в якості біоматеріалу для дослідження саме зішкріб зі слизової оболонки уретри. У новонароджених в якості матеріалу для дослідження використовують зішкріб з кон'юнктиви очей і задньої стінки глотки; у дівчаток - зішкріб з вульви. При взятті матеріалу з уретри рекомендується утриматися від сечовипускання протягом 1,5-2 ч. При наявності гнійних виділень зішкріб береться через 15-20 хв. після сечовипускання. Безпосередньо перед взяттям матеріалу зовнішній отвір уретри необхідно обробити стерильним фізіологічним розчином. Зонд вводять на глибину 1-1,5 см, потім здійснюють кілька обертальних рухів. У маленьких дітей матеріал для дослідження беруть тільки із зовнішнього отвору уретри. Для отримання адекватного результату необхідно, щоб досліджуваний матеріал містив достатню кількість епітеліальних клітин і мінімальну кількість слизу і домішків крові, що може призвести як до хибнопозитивних, так і до хибнонегативних результатів [10].

За спостереженнями, проведеними Балабановим Д.Н. (2008) в лабораторії мікоплазм і L-форм бактерій вперше було показано, що як клінічно здорові люди, так і пацієнти, які страждають хронічною уrogenітальною інфекцією, є носіями антигенів при негативних

результатах ПЛР та культурального методу. При моделюванні урогенітального мікоплазмозу та уреоплазмозу на експериментальних тваринах, антиген збудника зберігався в крові та органах дуже довго (як правило, протягом декількох місяців) в різній формі: у вигляді корпускулярних антигенів на поверхні інфікованих клітин господаря, у вигляді розчинних молекулярних сполук і в складі циркулюючих специфічних імунних комплексів. При дослідженні в імуноблоті колекції проб сироваток крові людей, що мають у крові антигени *M. hominis* і *U. urealyticum* і не мають антитіл, негативних за ДНК і культуральном методом, був виявлений широкий спектр циркулюючих антигенів з молекулярною масою від 35 до 120 кДа. Встановлено, що ДНК і антигени збудників в сироватці крові людини *in vitro* при 37°C можуть зберігатися тривалий час: мікоплазма виявляється протягом 7 діб, уреоплазма - протягом 24 годин. Їх ДНК зберігається дуже довго: уреоплазми - 1,5 місяця, мікоплазми - 3 місяці. Антигени мікоплазми визначаються в крові 12-13 днів, уреоплазми - впродовж 3-4 днів. За висновками дослідника, ПЛР в якості єдиного методу не може бути використана для діагностики мікоплазмозу та уреоплазмозу, особливо після антибіотикотерапії, оскільки в організмі можуть довго зберігатися ДНК або фрагменти нежиттєздатних клітин [1].

Культуральний метод не завжди є «золотим стандартом», особливо для *M. hominis*, адже культури виділяються з великими труднощами, тільки на початку інфекції. Антитіла виявляються тільки у 1/3-1/4 пацієнтів, що мають антигени. Для визначення тактики ведення хворого рекомендується комплексне обстеження із залученням декількох методів. Найбільш вдалим поєднанням діагностичного пошуку зазначених етіологічних чинників дослідники вважають проведення ПЛР + культурального методу + реакції імунофлюоресценції. Виявлення IgM поряд з виявленням антигенів може свідчити про наявність свіжої інфекції [2, 12].

Слід зазначити, що методи імунофлюоресценції та ПЛР дозволяють виявляти ДНК активних форм хламідій, а також нежиттєздатних форм, які можуть бути присутні в тканинах хазяїна до 2 міс., це обумовлює одержання хибнопозитивних результатів. Отже, доцільним є використання зазначених методів детекції, як критерію виліковності, не раніше, ніж через 2 міс. після завершення специфічної терапії [10].

Для підтвердження діагнозу і уточнення фази захворювання використовують методи виявлення специфічних антитіл в сироватці крові, застосовуючи реакцію непрямой імунофлюоресценції - РНІФ, мікроімунофлюоресценції – МІФ, імуноферментний аналіз – ІФА та ін. Трагування результатів щодо виявлення специфічних антитіл в крові базується на правильному розумінні імунологічних зрушень, що відбуваються в організмі. В періоді новонародженості переважають антитіла, представлені материнськими IgG, які через 9 міс.

зникають. При наявній внутрішньоутробній інфекції рівні IgM та IgA в крові підвищуються, адже вони не проникають через плацентарний бар'єр і продукуються власними плазматичними клітинами. Протягом першого року життя кількість IgG в сироватці крові досягає рівня дорослого організму, рівень IgM - до 4 років, а IgA - у підлітковому періоді. Таким чином, наявність специфічних антитіл у вигляді IgG у немовляти вказує на їх анамнестический характер (пасивна передача антитіл від матері). Гостра фаза внутрішньоклітинної інфекції характеризується виробленням IgM-антитіл вже через 2 дні після зараження та піковим їх вмістом в крові до 8-10-ї доби. Одночасно зі зниженням вмісту IgM, з'являються IgA-антитіла (з 10-го дня), що свідчить про розпал інфекційного процесу. З 15-20-ї доби від початку хвороби реєструється діагностично значимий рівень IgG, що вказує на перехід в хронічну фазу захворювання. Зниження титрів антитіл відбувається в тій же послідовності. При реінфекції і реактивації виникає стрибкоподібний підйом титрів IgG і IgA (бустер-ефект); IgM - майже відсутні. Визначення низьких титрів IgG-антитіл свідчить про перенесену внутрішньоклітинну інфекцію. Контроль ефективності проведеної терапії проводиться за динамікою зниження в 2-3 рази специфічних IgA і IgG-антитіл [1, 10, 14].

При встановленні клініко-мікробіологічних критеріїв вилікування внутрішньоклітинної інфекції ІФА з визначенням IgA та IgG проводиться через 1,5-2 міс. після лікування (одужання: IgA - немає; IgG - зниження титру в 4-8 разів). Однак після одужання титр IgG може залишитися на колишньому рівні (так званий «серологічний рубець»), тому більшість стандартів не рекомендують використовувати визначення антитіл для встановлення вилікування хламідіозу.

Метод ІФА для виявлення специфічних антитіл у дітей з імунодефіцитними станами та у дітей молодшого віку далеко не завжди дає адекватні результати, очевидно, в силу недосконалості в цьому віці імунної системи. При наявності інфікування, персистенції хламідійної інфекції у дітей на першому році життя сприяє недостатня імунна відповідь: зниження компліментарної активності і рівня компонентів компліменту C-1, C-4, C-5, що приводить до зменшення утворення брадікініну, серотоніну та інших медіаторів тучних клітин; слабкий хемотаксис лейкоцитів; падіння рівнів IgA та IgM; повільне збільшення рівня специфічних IgG, яке запобігає блокуванню розповсюдження збудника в лімфоїдній тканині; зменшення відносного вмісту В-лімфоцитів; пригнічення функціональної активності Т-хелперів при збільшенні числа Т-супресорів [14]. Слід також зауважити, що перебування хламідійної клітини на стадії ретикулярного тільця (інтрацелюлярно) унеможливорює доступ до неї антитіл, лімфоцитів та макрофагів. Тому, при оліго- та безсимптомному перебігу хвороби кількість антитіл в крові зазвичай незначна. Таким чином, верифікація діагнозу

повинна ґрунтуватися на виявленні внутрішньоклітинних збудників за допомогою двох методів, один з яких – ПЛР; критерієм виліковування слід вважати одержання негативного результату ПЛР до збудника [1, 13].

Російськими науковцями проведений порівняльний аналіз методів верифікації хламідійної урогенітальної інфекції у 121 хворого на урогенітальний хламідіоз за допомогою методів мікроскопії, посівів з ідентифікацією збудника, прямої імуофлюоресценції, імуоферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції з використанням видоспецифічних праймерів; ПЛР у режимі реального часу (Real-Time PCR, NASBA); виявленням IgG до білка теплового шоку (hsp 60) *S. trachomatis* методом імуоферментного аналізу. Чутливість методів ПЛР (Real-Time PCR, NASBA) та ІФА з визначенням IgG до білка теплового шоку (hsp60) *S.trachomatis* склала 100%, а ПЛР з використанням видоспецифічності праймерів *S.trachomatis*, ППФ, ІФА діагностики 97%, 93%, 77% відповідно [16].

Узагальнюючі вищенаведене, надзвичайно важливим є настороженість лікаря щодо етіологічної причетності внутрішньоклітинної інфекції при хронічних запальних захворюваннях сечостатевого тракту. Необхідність діагностики внутрішньоклітинної уропатогенної інфекції виникає у дітей при:

- наявності діагностованої у матерів внутрішньоклітинної інфекції;
- хронічному перебігу запальних захворювань сечостатевої системи;
- лихоманці незрозумілого генезу;
- відсутності позитивного результату при рутинному бактеріологічному дослідженні сечі у хворих на хронічні, рецидивуючі запальні захворювання сечової системи;
- неефективності традиційної антибактеріальної та уросептичної терапії при запальній патології сечової системи.

Тільки своєчасна діагностика і адекватне лікування сприятимуть запобіганню формуванню ускладнень у хворих.

Література.

1. Балабанов Д.Н. Природа антигенемии при микоплазменных инфекциях. [Электронный ресурс] Тезисы X Всероссийского съезда дерматовенерологов, Москва, 7-10 октября 2008г. — Режим доступа: [http://www.dermatology.ru/collections /prioda-antigenemii-pri-mikoplazmennyykh-infektsiyakh](http://www.dermatology.ru/collections/priroda-antigenemii-pri-mikoplazmennyykh-infektsiyakh).
2. Бархатова О.И., Балабанов Д.Н., Растегаева И.Н. Сравнительное изучение частоты выявления ДНК, мРНК и антигенов *M. hominis* и *U. urealyticum* в клиническом материале от гинекологических и урологических больных. [Электронный ресурс] Тезисы X Всероссийского съезда дерматовенерологов: Москва, 7-10 октября 2008г. — Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections /sravnitelnoe-izuchenie-chastoty-vyyavleniya-dnk-mrnk-i-antigenov-m-hominis-i-u-urealytic>.
3. Дубенский Вл.В. Причины стойкой дизурии у женщин с урогенитальными инфекциями. [Электронный ресурс] Тезисы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов: Казань, 27-30 октября 2009 г. — Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/prichiny-stoikoi-dizurii-u-zhenshchin-s-rogenitelnymi-infektsiyami>.
4. Измайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О., Кайдашев И.П. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій // Цитология и генетика. — 2011. — Т. 45, № 4. — С. 29-35.
5. Измайлова О.В., Шликова О.А., Боброва Н.О., Кайдашев И.П. Роль поліморфізму TLR4 Asp299Gly у розвитку бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом // Проблеми екології та медицини. — 2009. — Т. 13, № 5. — С. 36.
6. Крючко Т.О., Остапенко В.П. Клініко-генетичні аспекти хронічного пієлонефриту в дітей: структура схильності та первинний прогноз. // Здоровье ребенка. — 2013. -№ 3 (46). — с. 59-63.
7. Крючко Т.А., Остапенко В.П. Клинико-генетические аспекты диагностики, лечения и профилактики хронического пиелонефрита у детей. // Здоров'я України — 2011. - №2(17) — С. 67-68.
8. Малова И.О. Внутриклеточные возбудители урогенитальных инфекций у детей: проблемы и пути решения. [Электронный ресурс] Тезисы II Конгресса акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов с международным участием: "Здоровье молодежи-Здоровье нации!": Новосибирск, 10-11 февраля 2009г. — Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/vnutrikletochnye-vozbuditeli-urogenitalnykh-infektsii-u-detei-problemy-i-puti-resheniya>.

9. Набока Ю.Л., Васильева Л.И., Коган М.М. и др. Микробные ассоциации, выявляемые при хроническом пиелонефрите у детей. //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. - № 5 (37). – с. 8.
10. Немченко О.И. Урогенитальный хламидиоз //CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. - 2008. -№8.- с. 26.
11. Рахматулина М.Р., Касаткина И.С. Особенности клинической картины воспалительных заболеваний мочеполового тракта, вызванных *U. urealyticum*, *U. parvum* у детей и подростков. [Электронный ресурс] Тезисы XI Съезда дерматовенерологов и косметологов: Екатеринбург, 9-12 ноября 2010 г. — Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/k-voprosu-o-patogennosti-ureaplasma-urealyticum-i-ureaplasma-parvum-u-detei-i-podrostkov>.
12. Рахматулина М.Р., Касаткина И.С. Сравнительная диагностика методов идентификации генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*) у детей. [Электронный ресурс] Тезисы IV Российской научно-практической конференции с международным участием "Санкт-Петербургские дерматологические чтения": Санкт-Петербург, 21-22 октября 2010г. — Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/sravnitel'naya-diagnostika-metodov-identifikatsii-genitalnykh-mikoplazm-ureaplasma-urealy>.
13. Федорова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Ю.Ю. и др. Сравнительная эффективность методов иммунодиагностики урогенитального хламидиоза. [Электронный ресурс] Тезисы II Конгресса акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов с международным участием: "Здоровье молодежи – Здоровье нации!": Новосибирск, 10-11 февраля 2009г. - Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/sravnitel'naya-effektivnost-metodov-immunodiagnostiki-urogenitalnogo-khlamidioza>.
14. Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. Хламидиоз у детей. – Донецк-Киев-Днепропетровск: ООО «Издательский дом АВАНПОСТ-прим», 2009 – 192с.
15. Юлиш Е.И., Чернишева О.Е., Ярошенко С.Я., Абилова Е.И. Персистирующая внутриклеточная инфекция - фактор, влияющий на смертность и состояние здоровья детей. //Експериментальна і клінічна медицина.- 2008. — № 4. -С. 79-85.
16. Юнусова Е.И., Батыршина С.В. Диагностика урогенитального хламидиоза. [Электронный ресурс] Тезисы II Всероссийского конгресса дерматовенерологов: С-Пб, 25-28 сентября, 2007г. - Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/diagnostika-urogenitalnogo-khlamidioza>.
17. Vaka S, Kouskouni E, Antonopoulou S, et al. Prevalence of *ureaplasma urealyticum* and *mycoplasma hominis* in women with chronic urinary symptoms. //Urology. – 2009. -74:62–66.

18. Bryan Larsen¹, Joseph Hwang. Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look // *Infect Dis Obstet Gynecol*. Published online 2010 July 12.
19. Chandran L, Boykan R. Chlamydial infections in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2009 Jul;30(7):243-50.
20. Latthe PM, Tooze-Hobson P, Gray J. Mycoplasma and ureaplasma colonisation in women with lower urinary tract symptoms. // *J Obstet Gynaecol*. – 2008. - Jul;28(5). – P.519-21.
21. Martins J, Ribeiro Luís C, Correia De Aguiar T. Chlamydia trachomatis infection in the first year of life. // *An Pediatr (Barc)*. 2011. – May 74(5). – P. 298-302.
22. Nassar FA, Abu-Elamreen FH, Shubair ME. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. // *Adv Med Sci*. – 2008. - 53(1). – P.80-6.
23. Nasution TA, Cheong SF, Lim CT, Leong EW, Ngeow YF. Multiplex PCR for the detection of urogenital pathogens in mothers and newborns. // *Malays J Pathol*. – 2007. - Jun;29(1). 19-24.
24. Peco-Antić A, Paripović D, Buljugić S, Krusčić D. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis. // *Srp Arh Celok Lek*. - 2012 Mar-Apr;140(3-4). – P.179-83.
25. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Gronberg-Hernandez J, Koves B, Svanborg C () Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. // *Nat Rev Urol*. – 2011. - №8. – P.449–468.
26. Ragnarsdóttir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: Host–pathogen interaction in urinary tract infections. // *Pediatric Nephrology*. - November 2012, Volume 27, Issue 11. - p.2017-2029.
27. Sonnex C. Toll-like receptors and genital tract infection. // *International Journal of STD and AIDS*. - 2010;21(3). –P.153–157.
28. Vancutsem E, Soetens O, Breugelmans M, Foulon W, Naessens A. Modified real-time PCR for detecting, differentiating, and quantifying Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum. // *J Mol Diagn*. – 2011. - Mar;13(2). – P.206-12.
29. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. // *Semin Fetal Neonatal Med*.- 2009.- Aug;14(4). –P.190-9.
30. Wang Y., Yang W.B., Yuan H.Y. et al. Analysis of the infection status and the drug resistance of mycoplasma and chlamydiae in genitourinary tracts of children with suspected nongonococcal urethritis // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2009. - Jan;47(1). –P.62-4.

**УДК 616-053.3/5+616.62-002 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕТОДИ
ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ УРОПАТОГЕННОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ**

Т.В. Кушнерева

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Метою даного огляду літературних джерел є висвітлення концептуальних положень щодо перебігу внутрішньоклітинної уропатогенної інфекції у дітей та сучасних методів діагностики патології. Представлений аналіз різних методів виявлення хламідійної, мікоплазменої і уреоплазмозної урогенітальної інфекції та оцінка результатів обстеження. Акцентовано увагу на необхідність своєчасної діагностики при певних особливостях клінічного перебігу, результатів рутинних методів обстеження та відповіді на традиційну терапію.

Ключові слова: хламідіоз, мікоплазмоз, уреоплазмоз, діагностика, діти.

**УДК 616-053.3/5+616.62-002 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ УРОПАТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

Т.В. Кушнерева

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Целью данного обзора литературных источников является освещение концептуальных положений о течении внутриклеточной уропатогенной инфекции у детей и современных методах диагностики патологии. Представленный анализ методов выявления хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной урогенитальной инфекции и оценка результатов обследования. Акцентируется внимание на необходимость своевременной диагностики при определенных особенностях клинического течения, результатах рутинных методов обследования и ответа на традиционную терапию.

Ключевые слова: хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, диагностика, дети.

**UDK 616-053.3/5+616.62-002 CONTEMPORARY VIEW OF METHODS OF
DIAGNOSIS INTRACELLULAR UTI INFECTION IN CHILDREN**

T.V. Kushnereva

High Educational Institutional of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava, Ukraine

The purpose of this literature review is to cover conceptual statements about the course of intracellular uropathogenic infections in children and date methods of diagnostics the disease. The presented of analysis of methods for detecting Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma urogenital infections and evaluation of the results of the survey. Attention is accented to the need of prompt diagnosis in certain features of the clinical course, the results of routine methods of examination and answer to traditional therapy.

Keywords: chlamydia, mycoplasmosis, ureaplasmosis, diagnosis, children.