

УДК: 616-053.3/5+616.62-002

Т.В. Кушнерева

ВДНЗ «Українська медична
стоматологічна академія»
МОЗ УкраїниСУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕТОДИ
ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ
УРОПАТОГЕННОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Ключові слова: хламідіоз, мікоплазмоз, уре-
плазмоз, діагностика, діти.

Резюме. 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, мікоплазмової та 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.

Вступ

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 з очевидними інфекційними захворюваннями тазових органів і ризиком виникнення безпліддя [6,10]. Очевидним фактом, доведеним більшістю дослідників є твердження, що здорового носійства хламідійної інфекції не існує [11, 14, 26]. Незважаючи на широке вивчення внутрішньоклітинної інфекції, педіатри недостатньо приділяють увагу 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 є 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 Мб) 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% [14, 16]. 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 [6, 20]. 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 із захворюваннями, що виникли) зникають з усіх анатомічних областей впро-

довж від одного до трьох місяців, проте, частота колонізації уреоплазмою у молодих чоловіків сягає 45% [25].

Можливий контактно-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 сечостатевої системи 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 з 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 у 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 [13].

За результатами чисельних клінічних досліджень виявлено, що до формування специфічної імунологічної відповіді у вигляді продукції специфічних антитіл імунні клітини господаря застосовують механізми розпізнавання молекул, які викликають внутрішньоклітинну сигналізацію та регуляцію 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 сприяє розвитку запалення і фагоцитозу, презентації антигену і формуванню специфічної імунної

реакції [10, 22, 23].

Дослідженнями встановлено, що уропатогенні мікоплазми здатні 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 [21, 23].

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 уреазною активністю до формування ниркових каменів: у третини пацієнтів з уролітіазом були виділені дані мікроорганізми [7, 16].

Актуальність урогенітального хламідіозу, насамперед, обумовлена високою частотою захворюваності в світі: щороку реєструється близько 90 млн. нових випадків хламідійної інфекції, у тому числі у 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 [10, 15]. 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, у 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%; у такому випадку ймовірність інфікування плоду становить майже 50% [10, 11, 17]. Основні форми прояву хламідіозу у новонароджених (вроджений хламідіоз): офтальмохламідіоз (20%); хламідійна пневмонія новонароджених (20–25%)

протікають з вкрай важким перебігом і високою летальністю; генералізований хламідіоз протікає з ураженням легень, серця, печінки, шлунково-кишкового тракту та енцефалопатією. Синдром Фітца-Хью-Куртиса вважають раннім ускладненням хламідійної інфекції, яке проявляється гострим перитонітом і перігепатитом, що супроводжується асцитом [4, 11].

Chlamydia tr. є безумовним патогеном і викликає у дітей молодшого віку уретрити, цистити, пієлонефрити, вульвовагініти, цервіцити, сальпінгіти. Екстрагенітальні вогнища хламідійної інфекції формуються частіше при перинатальному інфікуванні і представлені кон'юнктивітами, назофарингітами, аденоїдами, 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 відмічається, тобто дитина вважається практично здоровою. Для латентного перебігу характерна постійна антигенна стимуляція, реалізація інфікування в захворювання відбувається в умовах зниження імунного захисту організму. Літературні дані свідчать про наявність персистенції хламідій у 57% доношених і 75% інфікованих недоношених дітей [10].

Особливі властивості *Chlamydia trachomatis*, їх здатність персистувати в організмі дитини впродовж багатьох місяців і навіть років визначає необхідність досконалого вивчення педiatрами проблеми хламідіозу. Питомна вага хламідіозу серед дівчаток-підлітків і дівчат 13–19 років, що страждають на запальні захворювання 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 вульвовагінітів у дівчаток призводить до формування сінехій та фіброзних змін у піхві [6, 15].

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 *Chlamydia tr.* в організмі характеризується 2 основними фазами і 2 формами. Елементарні тільця представлені високовірulentними екстрацелюлярними формами. Внутрішньоклітинні форми являють собою метаболічноактивні 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 атипових 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, у 10,3% випадків підтверджено наявність *Chlamydia tr.*, у 56,2% – *Mycoplasma hom.*, та у 39,7% – *Ureaplasma ur.* Комбінована флора уреоплазма+мікоплазма діагностована у 10,3% випадків, 2,7% хворих мали уреоплазму+хламідію [26].

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 уropатогенної 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 у 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 у 38,2% випадків – *Ureaplasma ur.* Бактеріологічні дослідження ниркових біоптатів дозволили ідентифікувати внутрішньоклітинну мікрофлору у третини хворих. Віруси були виявлені майже у половині ниркових біоптатів [5].

Дослідження по вивченню симптоматики хронічних запальних захворювань сечостатевого тракту, викликаних *U. urealyticum* у 130 дітей та підлітків у віці 8–18 років, показують переважання симптомів запалення з наявністю патологічних виділень зі статевих шляхів (66,7%), дизуричних явищ (28,6%), свербіжу та печії в області статевих органів (14,3%) [7].

За спостереженнями Малої І.О. (2008), урогенітальний мікоплазмоз у дітей частіше виявляється в асоціаціях з іншими патогенними збудниками. Так, мікоплазмоз «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» [4]. 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%), уреаплазма – у 10 зразках (5%) і мікоплазма – у 6 зразках (3%). Слід зазначити, що застосований дослідником метод ампліфікації ДНК, проведений зі 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 [18].

Виявлення внутрішньоклітинних збудників урогенітальних інфекцій у дітей є значною 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 у 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 плазміді, 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

з 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. [10, 19, 21, 24].

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 обертових 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 домішок крові, що може призвести як до хибнопозитивних, так і до хибнонегативних результатів [6].

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 на хронічну уrogenітальну інфекцію, є носіями антигенів при негативних результатах ПЛР та культурального методу. При моделюванні уrogenітального мікоплазмозу та уреapлазмозу 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 у 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 культуральним 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, уреapлазма – протягом 24 годин. Їх ДНК зберігається дуже довго: уреapлазми – 1,5 місяця, мікоплазми – 3 місяці. Антигени мікоплазми визначаються в крові 12–13 днів, уреapлазми – впродовж 3–4 днів. За висновками дослідника, ПЛР в якості єдиного методу не може бути використана для діагностики мікоплазмозу та уреapлазмозу, 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 [2,8].

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 місяців, це обумовлює одержання хибнопозитивних результатів. Отже, доцільним є використання зазначених методів детекції як критерію виживності, не раніше, ніж через 2 місяці після завершення специфічної терапії [6].

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. Трактують результати 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 продуку-

ються 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, 6, 10].

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 від хламідіозу.

Метод ІФА для виявлення специфічних антитіл у дітей з імунodefіцитними станами та у дітей молодшого віку далеко не завжди дає адекватні результати, очевидно в силу недосконалості в цьому віці імунної системи. За наявності інфікування, персистенції хламідійної інфекції у дітей на першому році життя сприяє недостатня імунна відповідь: зниження комплементарної активності і рівня компонентів комплементу C1, C4, C5, що призводить 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 [10]. Слід також зауважити, що перебування хламідійної клітини на стадії ретикулярного тільця (інтрацелюлярно) унеможливило 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 вилікування слід вважати одержання негативного результату ПЛР до збудника [1,9].

Російськими науковцями проведений порівняльний аналіз методів верифікації хламідійної урогенітальної інфекції у 121 хворого на урогенітальний хламідіоз за допомогою методів мікроскопії, висівів з ідентифікацією збудника, прямої імунофлуоресценції, імуноферментного аналізу, ПЛР з використанням видоспецифічних праймерів; ПЛР у режимі реального часу (Real-Time PCR, NASBA); виявленням IgG до білка теплового шоку (hsp 60) *S. trachomatis* методом імуноферментного 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*, ПЛР, ІФА діагностики 97%, 93%, 77% відповідно [12].

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 матері 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] / Д.Н. Балабанов // X Всероссийский съезд дерматовенерологов, 7–10 окт. 2008 г.: тезисы докл. – М., 2008. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/priroda-antigenemii-pri-mikoplazmennykh-infektsiyakh>.
2. Бархатова О.И. Сравнительное изучение частоты выявления ДНК, мРНК и антигенов *M. hominis* и *U. urealyticum* в клиническом материале от гинекологических и урологических больных. [Электронный ресурс] / О.И. Бархатова, Д.Н. Балабанов, И.Н. Растегаева // X Всероссийский съезд дерматовенерологов, 7–10 окт. 2008 г.: тезисы докл. – М., 2008. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/sravnitelnoe-izuchenie-chastoty-vyuavleniya-dnk-mrnk-i-antigenov-m-hominis-i-u-urealytic>.
3. Дубенский Вл.В. Причины стойкой дизурии у женщин с урогенитальными инфекциями [Электронный ресурс] / Вл.В. Дубенский // X Всероссийский съезд дерматовенерологов, 7–10 окт. 2008 г.: тезисы докл. – М., 2008. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/prichiny-stoikoi-dizurii-u-zhenshchin-s-rogenitelnyimi-infektsiyami>.
4. Малова И.О. Внутриклеточные возбудители урогенитальных инфекций у детей: проблемы и пути решения [Электронный ресурс] / И.О. Малова // Здоровье молодежи-Здоровье нации!: II Конгресс акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов с международным участием: 10–11 февр. 2009 г.: тезисы докл. – Новосибирск, 2009. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/vnutrikletochnye-vozbuditeli-urogenitalnykh-infektsii-u-detei-problemy-i-puti-resheniya>.
5. Набока Ю.Л. Микробные ассоциации, выявляемые при хроническом пиелонефрите у детей / Ю.Л. Набока, Л.И. Васильева, М.М. Коган // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 5 (37). – С. 8.
6. Немченко О.И. Урогенитальный хламидиоз // О.И. Немченко / CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2008. – № 8. – С. 26.
7. Рахматулина М.Р. Особенности клинической картины воспалительных заболеваний мочевого тракта, вызванных *U. urealyticum*, *U. parvum* у детей и подростков. [Электронный ресурс] / М.Р. Рахматулина, И.С. Касаткина // XI Съезд дерматовенерологов и косметологов: 9–12 ноябр. 2010 г.: тезисы докл. – Екатеринбург, 2010. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/k-voprosu-o-patogenosti-ureaplasma-urealyticum-i-ureaplasma-parvum-u-detei-i-podrostkov>.
8. Рахматулина М.Р. Сравнительная диагностика методов идентификации генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*) у детей [Электронный ресурс] / М.Р. Рахматулина, И.С. Касаткина // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: IV Российская научно-практическая конференция с международным участием: 21–22 окт. 2010 г.: тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2010. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/sravnitel'naya-diagnostika-metodov-identifikatsii-genitalnykh-mikoplazm-ureaplasma-urealy>.
9. Федорова В.А. Сравнительная эффективность методов иммунодиагностики урогенитального хламидиоза [Электронный ресурс] / В.А. Федорова, Ш.А. Аликберов., Ю.Ю. Елисеев // Здоровье молодежи-Здоровье нации!: II Конгресс акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и урологов с международным участием: 10–11 февр. 2009 г.: тезисы докл. – Новосибирск, 2009. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/sravnitel'naya-effektivnost-metodov-immunodiagnostiki-urogenitalnogo-khlamidioza>.
10. Юлиш Е.И. Хламидиоз у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров. – Донецк-Киев-Днепропетровск: ООО «Издательский дом АВАНПОСТ-прим», 2009 – 192 с.
11. Юлиш Е.И. Персистирующая внутриклеточная инфекция – фактор, влияющий на смертность и состояние здоровья детей / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернишева, С.Я. Ярошенко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 4. – С. 79–85.
12. Юнусова Е.И. Диагностика урогенитального хламидиоза [Электронный ресурс] / Е.И. Юнусова, С.В. Батыршина // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов: 25–28 сент. 2007 г.: тезисы докл. – СПб., 2007 – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/diagnostika-urogenitalnogo-khlamidioza>.
13. Baka S. Prevalence of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in women with chronic urinary symptoms / S. Baka, E. Kouskouni, S. Antonopoulou // Urology. – 2009. – №74. – P. 62–66.
14. Bryan Larsen I Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look / Bryan Larsen I, Joseph Hwang // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – Published online 2010 July 12.
15. Chandran L. Chlamydia infections in children and adolescents / L. Chandran, R. Boykan // Pediatr. Rev. – 2009. – № 30(7). – P. 243–50.
16. Latthe PM. Mycoplasma and ureaplasma colonisation in women with lower urinary tract symptoms / PM. Latthe, P. Toozs-Hobson, J. Gray // J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – № 28(5). – P. 519–21.
17. Martins J. Chlamydia trachomatis infection in the first year of life / J. Martins, C. Ribeiro Luís, T. Correia De Aguiar // An. Pediatr. (Barc). – 2011. – № 74(5). – P. 298–302.

18. Nassar FA. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria / FA. Nassar, FH. Abu-Elamreen, ME. Shubair // Adv. Med. Sci. – 2008. – №53(1). – P. 80–6.
19. Nasution TA. Multiplex PCR for the detection of urogenital pathogens in mothers and newborns / TA. Nasution, SF. Cheong, CT. Lim // Malays. J. Pathol. – 2007. – № 29(1). – P. 19–24.
20. Peco-Antić A. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis / A. Peco-Antić, D. Paripović, S. Buljugić // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2012. – №140(3–4). – P. 179–83.
21. Ragnarsdóttir B. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility / B. Ragnarsdóttir, N. Lutay, J. Gronberg-Hernandez // Nat. Rev. Urol. – 2011. – № 8. – P. 449–468.
22. Ragnarsdóttir B. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: Host–pathogen interaction in urinary tract infections / B. Ragnarsdóttir, C. Svanborg // Pediatric.Nephrology. – 2012. – Vol.27, Issue 11. – P. 2017–2029.
23. Sonnex C. Toll-like receptors and genital tract infection. / C. Sonnex // International Journal of STD and AIDS. – 2010. – № 21(3). – P. 153–157.
24. Vancutsem E. Modified real-time PCR for detecting, differentiating, and quantifying Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum / E. Vancutsem, O. Soetens, M. Breugelmans // J. Mol. Diagn. – 2011. – № 13(2). – P. 206–12.
25. Waites KB. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis // KB. Waites, RL. Schelonka, L.Xiao // Semin. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – №14(4). – P. 190–9.
26. Wang Y. Analysis of the infection status and the drug resistance of mycoplasma and chlamydiae in genitourinary tracts of children with suspected nongonococcal urethritis / Y. Wang, W.B. Yang, H.Y. Yuan // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2009. – № 47(1). – P. 62–4.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ УРОПАТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Т.В. Кушнерева

ВГУЗ «Украинская медицинская
стоматологическая академия» МЗ Украины
(г. Полтава, Украина)

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

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

CONTEMPORARY VIEW OF METHODS OF DIAGNOSIS OF INTRACELLULAR INFECTION IN CHILDREN

T.V. Kushnereva

High Educational Institution of Ukraine «Ukrainian
Medical Dental Academy» HM of Ukraine
(Poltava, Ukraine)

Summary. The purpose of this literature review is to cover conceptual statements about the course of intracellular uropathogenic infections in children and modern methods of diagnostics of the pathology. The analysis of methods for detection Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma urogenital infections and evaluation of the results of the survey was presented. Attention is accented to the need of timely diagnostics in certain features of the clinical course, the results of routine methods of examination and response to traditional therapy.

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