

**ЗНАЧЕНИЕ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГРАНУЛЯРНОГО ЦИСТИТА У ДЕВОЧЕК.**

*Д.Н. Руденко, А.В. Строцкий, Т.А. Летковская, Л.В. Рубаник, \* Н.Н. Полещук.\**

*Белорусский государственный медицинский университет,*

*\*НИИ эпидемиологии и микробиологии, Минск.*

**Актуальность проблемы.** В последнее время развитие медицины ознаменовалось интенсивным применением новых этиопатогенетических подходов в лечении воспалительных заболеваний с использованием принципов доказательной лабораторной диагностики причин формирования воспалительного очага. До сих пор инфекции мочевыводящих путей остаются наиболее частой патологией в структуре уронефрологических заболеваний у детей. Одной из нерешенных проблем в детской урологии является хронический цистит, который диагностируется у 4,8 - 6,2% детей [15, 24]. В педиатрической практике среди инфекций мочевыводящих путей хронический цистит составляет от 26% до 83,9% [2, 4, 22]. Особого внимания заслуживает хронический гранулярный цистит, как наиболее широко распространённый среди всех форм цистита у детей (по данным разных авторов от 32% - 88,8%) [21, 22, 23]. Актуальность изучения хронического гранулярного цистита обусловлена упорным течением воспалительного процесса со склонностью к частому рецидивированию; частота рецидивов составляет 70% - 88,9% в течение первого месяца после лечения [13, 19, 29].

По нашим данным, результаты стандартного общепринятого лечения этой категории больных неудовлетворительны: рецидив заболевания возник у 80,3% девочек в первый месяц после лечения [21].

Следует отметить группу детей, страдающих, так называемым абактериальным циститом, при котором микрофлора в моче при посевах на обычные среды не выделяется. По литературным данным эта группа довольно многочисленна: от 31,2% [10] и 42,6% [19] до 67,1% [8]. Наиболее частыми выявляемыми возбудителями являются кишечная палочка, стафилококки, стрептококки, энтеробактерии и др. [3, 10, 18, 19].

Имеются сведения о циститах вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусами и вирусами Эпштейн-Барр. Появились единичные работы о роли хламидийной инфекции в формировании гранулём и в развитии хронического гранулярного цистита: 30 – 38,5% [13]. Однако, эти сведения противоречивы: по мнению некоторых авторов, следует исключить ведущую роль хламидийной инфекций в генезе рецидивирующего цистита у девочек, так как выявлено незначительное количество (7%) инфицированных хламидиями девочек, страдающих рецидивирующей формой цистита [1].

Сведения о механизмах формирования и строении гранул при хроническом гранулярном цистите существенно отличаются по данным разных авторов.

**Цель исследования.** Учитывая различные литературные данные об этиологии хронического цистита, появившиеся сведения о роли хламидийной инфекции в развитии хронического гранулярного цистита, неизученности морфологии гранулём, целью исследования являлось изучение этиологического значения *Chlamydia trachomatis* в развитии хронического гранулярного цистита. Более детально изучить морфологию гранул с применением гистологического и ультраструктурного исследования, выявить имеются ли признаки репродукции *Chlamydia trachomatis* в гранулах. Изучить продукцию Ig A, Ig M, Ig G и Ig G HSP<sub>60</sub> к *Chlamydia trachomatis*.

**Материалы и методы.** Из 120 пациенток с диагностированным хроническим гранулярным циститом была выделена группа из 97 девочек, у которых зафиксировано не менее двух рецидивов заболевания в течение одного года, потребовавших стационарного лечения, а также рецидивы возникали в течение первого месяца после лечения. Возраст пациенток составил от 3 до 17 лет (в среднем 10 лет). Длительность заболевания составила от 1 года до 6 лет (в среднем 3 года 6 месяцев). При тщательном анализе анамнестических данных, обратил на себя внимание тот факт, что у родителей 62 (64,5%) пациенток была диагностирована хламидийная инфекция, у 47 (48,5%) пациенток отмечены частые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, у 10 (10,3%) – явления конъюнктивита, у 7 (7,2%) – боли в суставах, артропатии неясной этиологии.

Выделенной группе девочек проведено комплексное обследование, включающее: лабораторную диагностику (общеклинические анализы мочи и крови, исследование мочи по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам), ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, цистоскопия, уродинамическое исследование, динамическая либо статическая нефростинциграфия, рентгенологическое исследование (микционная цистография, экскреторная урография), гистологическое исследование биопсийного материала (гранулы из мочевого пузыря), электронная микроскопия (изучение ультраструктуры гранул). Для выявления *Chlamydia trachomatis* в материале, полученным методом соскоба из уретры были применены цитологический метод (окраска по Романовскому-Гимзе), культуральный (посев на среду McCoу), реакция иммунофлуоресценции (РИФ), полимеразная цепная реакция (ПЦР). Для изучения продукции иммуноглобулинов применялся иммуноферментный анализ (ИФА).

Лабораторная диагностика проводилась по общепринятым методикам на базе лабораторного отделения УЗ «2 городская детская клиническая больница».

Цистоскопическое исследование мочевого пузыря проводили при помощи смотрового цистоскопа «Karl Storz» («KARL STORZ - Endoscope», Германия) с преобразованием изображения

при помощи видеокамеры «Karl Storz RGB tricam SL pal» («KARL STORZ - Endoscope», Германия). При цистоскопии оценивали состояние мочеиспускательного канала (наличие меатостеноза, стриктур), состояние слизистой оболочки мочевого пузыря (качество сосудистого рисунка, наличие или отсутствие трабекулярности, грануломатозных очагов), состояние устьев мочеточников.

Уродинамическое исследование проводили при помощи уродинамической системы «Medtronic Duet Logic» («Medtronic», Дания). Выбранной группе пациенток проводилась цистоманометрия и урофлоуметрия по общепринятым методикам.

Биопсия мочевого пузыря проводилась с использованием операционного уретрцистоскопа «Karl Storz» («KARL STORZ - Endoscope», Германия) с применением эндоскопических биопсийных щипцов. Для биопсии производился забор 2 – 3 гранулём из подслизистого слоя, расположенных в разных отделах мочевого пузыря.

Окраску мазков-соскобов по Романовскому – Гимзе проводили по общепринятой методике. С последующим учётом результатов на световом микроскопе «Nikon E50i» (Nikon, Япония) при увеличении  $\times 1000$ . Учитывали количество лейкоцитов, как показатель активности воспалительного процесса, наличие бактериальной микрофлоры, дрожжеподобных грибов, а также специфических изменений клеток, вызываемых *Chlamydia trachomatis* (специфические включения Гальберштедтера – Провачека).

Выделение хламидий в культуре клеток. Материалом, который получен соскобом слизистой из мочеиспускательного канала, инфицировали двухсуточную культуру клеток McCoу, выращенную на покровных стеклышках. Выделение хламидий в культуре клеток производили поэтапно: удаление среды роста из пенфлаконов с культурой клеток McCoу, инокуляция соскобных образцов, центрифугирование пенфлаконов при 3000 об/мин. в течение 1 часа, инкубация в термостате при  $37^{\circ}\text{C}$  2 часа, удаление инокулята и внесение изолирующей среды с циклогексимидом, инкубация при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 72 часов. Через 72 часа инкубации покровные стеклышки окрашивали по Романовскому – Гимзе.

Реакция иммунофлуоресценции (РИФ). Для выявления антигенов *C. trachomatis* в соскобном материале проводили реакцию иммунофлуоресценции (РИФ) с использованием тест-систем «ХламиСкан» («ЛабДиагностика», Россия) и «ХлаМоноСкрин» («Ниармедик», Россия). Учет результатов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа «Nikon E50i» (Nikon, Япония). Постановку реакций и оценку результатов осуществляли согласно прилагаемым к наборам инструкциям.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР проводили с помощью диагностических наборов «Полимик-хл» (НПФ «Литех», Россия) по общепринятой методике.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Забор крови у детей производился пункцией локтевой вены, натошак, в объеме 2,0 мл. Образцы крови инкубировали 1 час при температуре 37<sup>0</sup>С, затем центрифугировали при 1500 об/мин. в течение 10 минут. Отобранную сыворотку помещали в отдельную пробирку и хранили при -20<sup>0</sup>С не более 2 недель. Определение IgA, IgG, IgM к *C. trachomatis* проводили с использованием тест-систем «ХламиБест-*C. trachomatis*- IgA-стрип», «ХламиБест-*C. trachomatis*- IgG-стрип», «ХламиБест-*C. trachomatis*- IgM-стрип». Для определения IgG HSP60 к *C. trachomatis* использовали тест-систему «ХламиБест сHSP60-IgG» («Вектор-Бест», Россия). Постановку реакций производили согласно инструкциям по применению прилагаемых производителем. Результаты учитывали на анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Беларусь) при длине волны 450 нм.

Для проведения электронной микроскопии гранул, предварительно материал биопсии фиксировали в 2,5% глутаральдегиде в течение 4 часов, затем – в 1% растворе осмиевого ангидрида в течение 1 часа. Далее осадок обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в аралдитовые смолы. Ультратонкие срезы толщиной менее 1 мкм. готовили при помощи ультратома «Ultracut» («Reichert – Jung», Австрия). Срезы окрашивали 1% водным раствором уранилацетата и азотнокислым свинцом в течение 20 минут. Микроскопирование препаратов проводилось при помощи электронного микроскопа «JEM-100 CX-II» («JEOL», Япония) при увеличении x 14000 – x 53000.

**Результаты и обсуждения.** Принимая во внимание то, что у родителей большей части пациенток выявлена хламидийная инфекция, а заражение детей возбудителями ИППП контактно-бытовым путем достаточно широко распространено (0,7% в отношении гонореи, 26,1% - трихомониаза, 66,1% - хламидиоза) [6, 17]. Мы провели оценку наличия возбудителей хламидийной инфекции у данной группы больных, используя принцип доказательности лабораторной диагностики. По результатам обследования отобранного контингента у 96 (99%) из 97 девочек выявлена хламидийная инфекция. Из них у 94 девочек (97, 9%) *Chlamydia trachomatis* выделена в культуре клеток (рис.1).

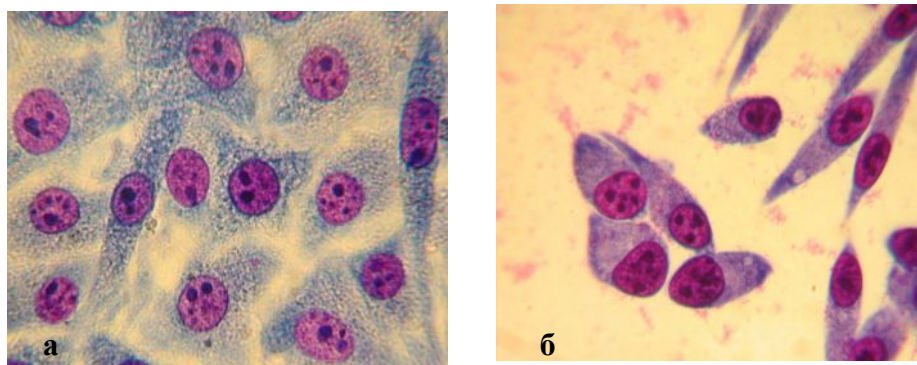


Рис. 1 – Выделение *Chlamydia trachomatis* в культуре клеток McCoy.

а- контроль клеток McCoу через 72 часа. х 1000; б - клетки McCoу инфицированные хламидиями ч/з 72 часа культивирования. Ув.х 1000.

У 2 (2,1%) пациенток рост кокковой флоры не позволил выявить наличие *C. trachomatis*, однако, РИФ была положительной. У 77 девочек (80,2%) *C. trachomatis* выявлялся и на культуре клеток, и методом РИФ, у 17 (17,7%) – РИФ была отрицательной, а возбудитель был выявлен только в культуре клеток.

У 57 (59,4%) из 96 пациенток выявлены специфические включения Гальбершtedтера – Прoвачека при цитологическом методе исследования (рис. 2).

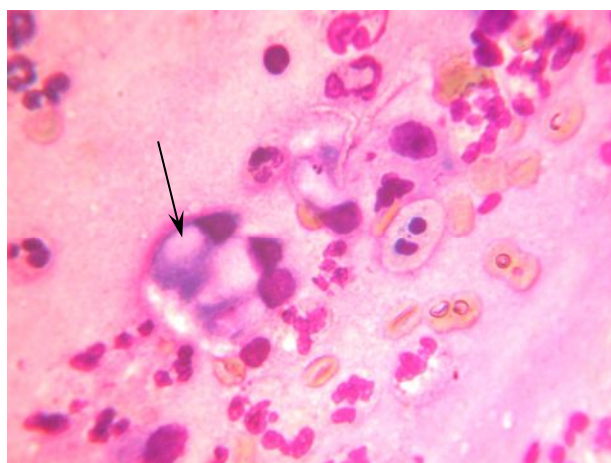


Рис. 2 – Включения *Chlamydia trachomatis* в эпителиальной клетке (соскоб из уретры). Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув.х 1000.

При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) *C. trachomatis* диагностирована у 93 (96,9%) пациенток (рис. 3).



Рис. 3 – Диагностика *Chlamydia trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). (k-) – отрицательный контрольный образец, (k+) – положительный контрольный образец, (1 – 5) – клинические пробы.

Биопсия мочевого пузыря была проведена 20 пациенткам.

Известно, что при гранулярных циститах в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое описано три варианта морфологических изменений [1,13].

Для первого варианта характерно наличие тонкостенных кист, выстланных кубическим эпителием, наполненных эозинофильным содержимым.

Второй вариант характеризуется увеличением количества и калибра лимфатических капилляров.

При третьем варианте гранулярного цистита отмечается развитие лимфоидных фолликулов в подслизистом слое мочевого пузыря [1,14].

Ряд исследователей указывают, что частые обострения хронического цистита приводят к резкому усилению коллагенообразования и развитию метапластических процессов в эпителии мочевого пузыря.

У 9 пациенток материал биопсии был направлен для ультраструктурного исследования с помощью электронной микроскопии, из них у 4 пациенток биопсийный материал направлен одновременно на гистологическое и ультраструктурное исследование.

При гистологическом исследовании биоптата у 12 пациенток выявлены морфологические признаки хронического гранулярного цистита, для которого характерно, наличие продуктивного воспаления с образованием лимфоидного фолликула в подслизистом слое (слизистая оболочка мочевого пузыря с очагово-диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией собственной пластины; в инфильтрате лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты; с образованием лимфоидного фолликула).

Из них у 3 больных при гистологическом исследовании биоптата выявлены морфологические признаки хронического цистита в сочетании с развитием лимфоидного фолликула и эпителиальных гнёзд фон Брунна (скопление клеток переходного эпителия в собственном слое слизистой оболочки мочевого пузыря, образующихся в результате пролиферации базальных клеток эпителия вследствие хронического воспаления).

У 2 пациенток выявлены морфологические признаки метаплазии эпителия слизистой мочевого пузыря.

И еще у 1 пациентки под переходным эпителием выявлены мелкие кисты, выстланные призматическим эпителием, т. н. кистозный цистит.

При использовании электронной микроскопии в эпителии гранулём выявлены дистрофические изменения в клетках, с признаками некроза (рис.3).

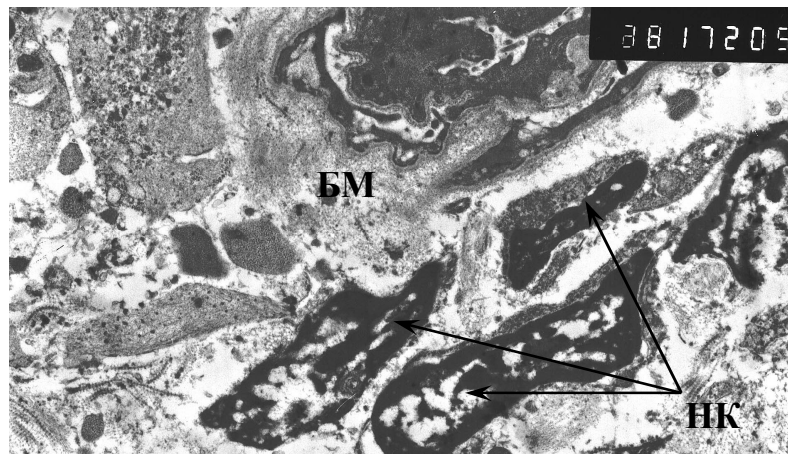


Рис. 3 – Дистрофические изменения клеток в перикапиллярной зоне.  
Ув. х 28000. К – капилляр. БМ – базальная мембрана. НК – некроз клетки.

В ядрах определялась конденсация хроматина в примембранной зоне с образованием неактивных зон, что может служить критерием снижения процессов обмена и синтеза в ядре, а это в свою очередь свидетельствует об уменьшении пролиферативной активности клетки и запуске деструктивных процессов. Сформированные лимфоидные фолликулы были окружены фибробластами на фоне интенсивного формирования коллагеновых волокон (рис.4). Также отмечалась активация фагоцитарной активности перицитов в перикапиллярной зоне.

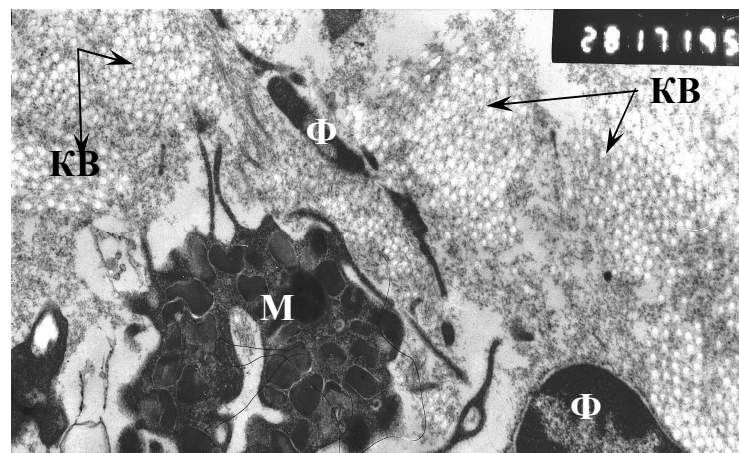


Рис. 4 – Интенсивное образование коллагеновых волокон в зоне фолликула.

КВ– коллагеновые волокна. М – макрофаг. Ф – фибробласт. Ув. х 28000.

Кроме, того при исследовании биопсийного материала взятого у 6 девочек, из выделенной нами группы, в эпителии гранул были выявлены изменения, характерные для репродукции *S. trachomatis* (рис. 5, рис 6).

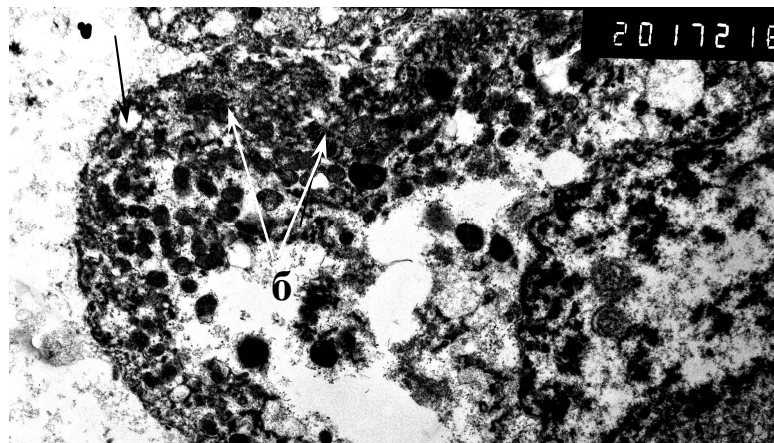


Рис. 5 – Часть среза эпителиальной клетки. Ретикулярные (а) и элементарные (б) частицы *Chlamydia trachomatis* в цитоплазме. Ув.х 20000.

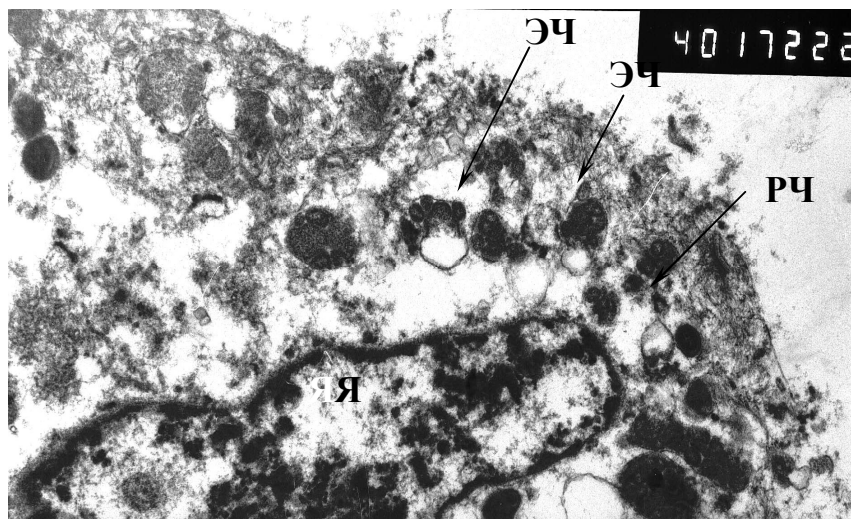


Рис. 6 – То же. Формирование элементарных частиц (ЭЧ) *Chlamydia trachomatis* на мембране внутри цитоплазматической вакуоли. РЧ – ретикулярные частицы. Я – ядро эпителиальной клетки. Ув.х 40000.

Из выбранной нами группы (97 девочек) иммуноферментный анализ был проведен 18 пациенткам. У 5 из 18 обследуемых (27,8%) в сыворотке крови выявлены противохламидийные IgG в титре 1:5 – 1:20. Противохламидийные IgM выявлены у 1 из 18 девочек (5,6%) в титре 1:100. Противохламидийные IgA ни у одной пациентки не выявлены. У 6 из 18 (33,3%) выявлены IgG к белку теплового шока *C. trachomatis* (IgG cHSP60) (у 4 в титре 1:10). У 4 из 18 пациенток (22,2%), несмотря на отсутствие противохламидийных IgG, IgM, IgA в сыворотке крови были выявлены специфические IgG к белку теплового шока *C. trachomatis* (IgG cHSP<sub>60</sub>) (таблица 1).

Ряд исследователей указывают, что специфический гуморальный иммунный ответ, включая секркторный IgA и антитела к белкам теплового шока cHPS<sub>60</sub> играет вспомогательную роль в



защитном иммунитете, способствуя формированию клеток памяти и усилению первичного Т-клеточно-опосредованного иммунитета. Ведущая роль в защите от хламидийной инфекции отводится CD4 + Th1 лимфоцитам и продуцируемым ими интерферона –  $\gamma$  (ИФН –  $\gamma$ ) и цитокинам (интерлейкину – 2(ИЛ-2) фактору некроза опухолей -  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – активирующих макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры. Данное звено отвечает за интенсивность реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и противoinфекционную резистентность. Учитывая облигатный внутриклеточный образ жизни *C. trachomatis*, полагают что CD8+ Т – клеточный цитолиз также является важным звеном в защитном механизме.

Таблица 1 – Специфические противохламидийные антитела, выявляемые у девочек с хроническим гранулярным циститом.

Пациентка	Антитела к <i>Chlamydia trachomatis</i>			
	IgG	IgA	IgM	IgG cHSP <sub>60</sub>
Куз Т.	пол (1:5)	отр.	отр.	отр.
Сол О.	пол (1:10)	отр.	отр.	отр.
Ган М.	отр.	отр.	отр.	пол (1:10)
Каз Ю.	отр.	отр.	отр.	отр.
Нал В.	отр.	отр.	отр.	отр.
Кор Н.	отр.	отр.	отр.	отр.
Хмел Н.	отр.	отр.	отр.	пол (1:10)
Ход А.	отр.	отр.	отр.	отр.
Баб А.	отр.	отр.	отр.	отр.
Вол Н.	отр.	отр.	отр.	отр.
Ков Т.	пол (1:20)	отр.	отр.	отр.
Мил И.	отр.	отр.	отр.	отр.
Кол Д.	отр.	отр.	отр.	пол (1:10)
Дил Н.	отр.	отр.	пол (1:100)	пол (1:10)
Чем А.	отр.	отр.	отр.	отр.
Крив В.	отр.	отр.	отр.	пол (1:5)
Дир Т.	пол (1:5)	отр.	отр.	отр.
Гриц И.	пол (1:5)	отр.	отр.	пол (1:160)

Примечание: отр. – антитела не выявлены; пол. - антитела выявлены, в скобках указан титр антител.

Вероятно, при гранулярном цистите у девочек в мочевом пузыре развивается

воспалительный процесс по типу ГЗТ, когда полинуклеарные лейкоциты (лимфоциты, моноциты, макрофаги) мигрируют в места локализации

*C. trachomatis*, локально развивают Т – зависимый клеточный иммунный ответ, что проявляется формированием инфильтрата или гранулы. Иммунологическое повреждение реализуется в результате прямого цитотоксического действия на клетки-мишени CD8 + Т – клеток и формирования воспаления CD4+ Th1 клетками.

Вероятно, при гранулярном цистите, механизм повреждения стенок мочевого пузыря у исследованных девочек, сходен с таковым у женщин с урогенитальным хламидиозом, у которых лапароскопически обнаруживается перигепатит, сальпингит и трубная окклюзия. У них, на фоне незначительных клинических и микробиологических различий между группами, доминировало большое присутствие спаек и более высокие титры антител к HSP<sub>60</sub> *C. trachomatis* [30], следовательно присутствие сHSP<sub>60</sub> ассоциировано с гранулярным циститом. Полученные данные согласуются с результатами других исследований о важной роли иммунопатологических механизмов в повреждении клеток-мишеней [24,26,27].

При анализе полученных результатов, нами замечено, что у девочек с хламидийной моноинфекцией на первый план выступали жалобы характерные для нейрогенной дисфункции мочевого пузыря: явления энуреза, учащенное мочеиспускание, дневное недержание мочи. В анализах мочи количество лейкоцитов было в пределах нормы, либо незначительно превышало нормативные показатели ( $1,0 - 8,0 \times 10^6$ /л в анализе мочи по Нечипоренко). Посев мочи на микрофлору – микробного роста не дал.

Цистоскопическая картина характеризовалась трабекулярностью слизистой мочевого пузыря, усилением сосудистого рисунка и наличием одиночных либо сгруппированных (5-20) гранул, расположенных преимущественно в шейке мочевого пузыря и в зоне треугольника Льео. У 10 больных зафиксирован пузырно – мочеточниковый рефлюкс (ПМР) I – II степени.

При сочетании хламидийной инфекции и выделении бактериальной флоры в этиологически значимом количестве, в основном, кишечной палочки, превалировали изменения в анализах мочи. Лейкоцитурия ( $40 - 500 \times 10^6$ /л и выше в анализе мочи по Нечипоренко), которая снижалась либо исчезала на фоне приема антибактериальных препаратов, а через непродолжительное время (20-30 дней) после их отмены, вновь достигала высокого уровня. Дизурические проявления характеризовались, в основном, болезненным мочеиспусканием.

При цистоскопии выявлялась гиперемия слизистой на фоне которой определялось большое количество густо расположенных гранул, вплоть до «булыжной мостовой». Расположение гранул было различным: чаще шейка мочевого пузыря, треугольник Льео, а также боковые стенки и дно мочевого пузыря, реже гранулы были рассеяны равномерно по всей поверхности слизистой

мочевого пузыря. У 7 больных выявлен пузырно – мочеточниковый рефлюкс (ПМР) II-III степени, потребовавший проведение антирефлюксных операций у 3 больных.

При проведении цистоманометрии у 68 (70%) зафиксирован гиперрефлекторный мочевого пузыря; у 5(5%) – гипорефлекторный мочевого пузыря и у 24 (25%) – норморефлекторный мочевого пузыря.

Патогенез нейрогенных расстройств мочеиспускания при данной патологии достаточно не изучен, некоторыми авторами высказывается мнение о гипоксии детрузора на фоне дисбаланса потребления АТФ (за счет энергетического паразитизма хламидий) [9], либо за счет наличия хронического воспаления в мочевом пузыре [12], несинхронное развитие систем регуляции акта мочеиспускания и др. [7].

В некоторых случаях *Chlamydia trachomatis* проникают в нейроны спинного мозга по аксонам периферических нервов. Это может быть связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера за счёт образующихся иммунных комплексов.

Экспериментально установлена патогенность и нейротропность хламидий, проявляющееся отеком белого вещества и демиелинизацией задних и боковых столбов на уровне 3- 5 сегментов поясничного отдела спинного мозга. Процесс демиелинизации затрагивал также и задние корешки спинного мозга. [12].

Некоторые авторы предполагают, что демиелинизирующий миелополирадикулоневрит является одной из причин нейрогенных расстройств мочеиспускания при хроническом гранулярном цистите, вызываемом *Chlamydia trachomatis*.

**Выводы.** Таким образом, в результате проведения комплекса вышеизложенных исследований выявлена причинно – следственная связь между *Chlamydia trachomatis* и развитием хронического гранулярного цистита. Хронический гранулярный цистит, вызываемый *Chlamydia trachomatis*, морфологически представлен развитием специфического ГЗТ с формированием избыточного количества лимфоидных фолликулов в подслизистом слое мочевого пузыря. Выявлена причина частого рецидивирования хронического гранулярного цистита и неудовлетворительных результатов традиционного лечения данной патологии у детей. Впервые представлены доказательства, что в гранулах идёт репродукция *Chlamydia trachomatis*. На основе приведенных выше данных показано что при диагностике хламидийной инфекции у девочек наиболее эффективен комплексный подход с использованием доказательной лабораторной диагностики с определением не одного маркера возбудителя, а учёт комплекса патофизиологических, иммунологических, микробиологических и других критериев. Анализ только по иммуноглобулинам *Chlamydia trachomatis* не информативен.

## Список литературы:

1. *Алфёров С.М.* Рецидивирующие циститы у девочек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва., 2005.
2. *Арсанукаев М.А.* Послеоперационный цистит у детей: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва., 1981.
3. *Аязбеков Е.А.* Клинические, морфологические и иммунологические особенности хронического воспаления мочевого пузыря у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва., 1989.
4. *Битти В.Л.* Персистенция хламидий: от клеточных культур до патогенеза хламидийной инфекции / В.Л. Битти, Р.П. Моррисон, Д.И. Бирн // ЗППП. – 1996.– № 6. – С. 3 – 18.
5. *Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В., Таболин В.А.,* Особенности течения, клиники и диагностики инфекционно- воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста. /Тез. докладов росс. научно-практич. Конференц. « Инфекции мочевой системы у детей» , 2001.
6. *Гранитов В.М.* Хламидиозы. - Н.Новгород: Изд.-во НГМА, 1999 – 144 с.
7. *Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л.* Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.
8. *Заграничнова Е.Ю.* Лечение хронических циститов препаратами тизоля с компонентами [Электронный ресурс] / Е.Ю.Заграничнова, Н.П.Федорова, Макаров В.И., О.А. Костина Инфекции мочевыводящих путей. – Екатеринбург, 2002.- Режим доступа: <http://liberty.net.ru>. – Дата доступа: 22.12.02.
9. *Запруднов А.М.* Хламидиоз у детей. – М.: Медицина, 2000, 64 с.
10. *Зарницына Н.Ю.* Лазеротерапия в комплексном лечении хронического цистита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь., 1998.
11. *Захарова И.Н.* Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение.// Педиатрия. – 2001. - № 5. – С. 63-69.
12. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – СПб.: Изд.-во «Ольга», 2000 - 572 с.
13. *Мандагаева С.Н.* Диагностика и лечение гранулярных циститов у детей:

Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 1999.

14. *Морфологические предпосылки развития рецидивирующего цистита у детей.* / Н.А. Лопаткин [и др.] // Урология. – 2000. - № 1. – С. 3-5.
15. *Папаян А.В., Савенкова П.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис. 1997. – 718 с.
16. *Погодин О.К.* Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Учеб. пособие / Петрозаводск: Изд.-во ПетрГУ, 1997, 168с.
17. *Половая инфекция у детей / О.А. Соколова [и др.] // Лечащий врач. – 2005 – №7. – С. 7-9.*
18. *Потолочный И.П.* Обоснование комплексного лечения резистентных к традиционной терапии форм хронического цистита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Киев., 1995. – 23 с.
19. *Пугачёв А.Г., Ешимхамбетов С.Н.* Хронический цистит у детей. – Алма – Ата: Казахстан, 1983. – 264 с.
20. *Рубаник Л.В., Руденко Д.Н., Полещук Н.Н., Капитулец Н.Н.* Роль *Chlamydia trachomatis* в развитии гранулярного цистита у девочек // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / ГУ НИИЭиМ; под ред. Л.П. Титова.- Минск, 2008. – С.279-284.
21. *Руденко Д.Н., Строчкий А.В.* Хронический гранулярный цистит. Современные проблемы теоритической и клинической медицины; Сборник трудов V – Международной конференции молодых учёных - медиков стран СНГ /Под ред. М.К. Алчинбаева /– Алмааты.- 2003, с.370.
22. *Сеймивский Д.А., Голод И.М., Носов А.Т.* Клинико–морфологическое обоснование патогенетического лечения детей с хроническим циститом. //Урология и нефрология.- 1990. - № 6. – С. 16 – 19.
23. *Belman A.B.* The clinical significance of cystitis cystica in girls: results of a prospective study. – J. Urol., 1978, v. 119, N 5, p. 661 – 663.
24. *Kinnunen A., Paavonen J., Surcel H.M.* Protein 60 Specific T-cell response in chlamydial infections.// Scandinavian Journal of Immunology. – 2001. – Vol.54. – P.76-81.
25. *Land J.A.* Chlamydia infection and subfertility. Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. – 2002 – Vol. 16, N. 6. – p. 901-912.
26. *LaVerda D., Kalayoglu M.V., Byrne G.I.* Chlamydial heat shock proteins and disease pathology: new paradigms for old problems? // Infect. Dis.Obstet.Gynecol. – 1999 – Vol.7. – P.64-71.

27. *Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P. et al.* The role of heat shock proteins in reproduction // *Human Reproduction Update*. – 2000/ - Vol. 6., N. 2 – P. 149 – 159.
28. *Foxman B., Barlow R., Arcy H. et al.* Urinary tract infection estimated incidence And Associated costs. // *Ann Epidemiol*. – 2000. – Vol. 10. – P. 509 – 515.
29. *Wettlaufer J.* Abacterial cystitis: treatment with sodium oxychlorosene. – *J. Urol.*, 1976, v. 116, N 4, p. 434 – 435.
30. *Witkin S.S.* Immunological aspects of genital Chlamydia infections. Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology. – 2002. – Vol. 16, N.6. – P. 865-874.

Руденко Дмитрий Николаевич

**Домашний адрес:** 220094, г. Минск, пр. Рокоссовского д.7 , кв.17 , тел. 247-77-35.

**Рабочий адрес:** 220020, г. Минск, ул. Нарочанская 17, УЗ «2-я городская детская клиническая больница», урологическое отделение, тел. 290-81-86

**Мобильный телефон:** 8-029-669-77-35, 8-029-369-77-35.

**e-mail:** dachyk@tut.by