Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

УДК 616.6 - 055.1:616.594.171.2

Зачеславський Олександр Миколайович

**УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ ГРИБАМИ РОДУ CANDIDA**

14.01.06 - урологія

АВТОРЕФЕРАТ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

 НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

 Костєв Федір Іванович

 доктор медичних наук, професор

Одеса – 2009

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

 **Актуальність теми.** Інфекції сечових шляхів і статевих органів у чоловіків нині вельми розповсюджені, а захворюваність на них сягає близько 24 %. Суттєвого значення набувають темпи зростання питомої ваги мікст-інфекції, нечутливість уропатогенних штамів мікроорганізмів до нових генерацій антибактеріальних препаратів (Возіанов О. Ф., Пасєчніков С. П., Грицай В. С., 2008; Мавров І. І., 2002), а також можливість реінфекції та розвиток вторинного імунодефіцитного стану (Возіанов О. Ф., Драннік Г. М., Дріянська В. Є. і співавт., 2001).

Поглибленими дослідженнями виявлено, що серед хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози частота інфікованості збудниками, що передаються статевим шляхом, становить 33,9 % (Пасєчніков С. П. і співавт., 2006).

Останнім часом значно зросла розповсюдженість кандидної інфекції. Гриби роду Candida посідають четверте місце серед мікроорганізмів, які най­частіше виявляються (Кулага В. В., 2006; Ткачик І. П., 2000; Fridkin S. K.,­ 1998).

Розповсюдженість інвазивного кандидозу у США за два останніх десятиріччя зросла на 487 %, а генералізований кандидоз досяг 12 % у структурі лікарняної інфекції (Pappas P. G., 2003). Відсутність інформативних методів диференційної діагностики кандидозу пов’язують з його високою розповсюдженістю (Calandra T., 2004; Paya C. V., 2002; Richards M. J. et al., 1999).

На медико-соціальну актуальність проблеми та подальше удосконалення системи надання спеціалізованої медичної допомоги хворим з інфекціями сечових шляхів і статевих органів указують чимало дослідників (Сайдакова Н. О., Старцева Л. М., Кравчук Н. Г., 2005).

При цьому необхідно враховувати індивідуальні особливості взаємодії мікро- і макроорганізму, а також ступінь анатомо-функціональних змін з боку органів репродуктивної системи (Руденко А. В., Ромащенко О. В., Романенко А. М., 2004). Сьогодні доведено важливе значення мікроекології жіночої статевої системи в забезпеченні нормального фізіологічного стану організму, однак відсутні дані про біоценоз сечостатевої системи у чоловіків і роль дисбалансу у співвідношеннях мікрофлори зовнішніх статевих органів (Горпинченко І. І. і співавт., 2006). Збереження нормальної мікрофлори та створення умов для її відновлення — необхідні вимоги до тактики лікування інфекційних захворювань сечостатевих органів. Тому автори пропонують у комплексному лікуванні застосовувати імуно­троп­ні препарати (Драннік Г. М. і співавт., 2004), мультипробіотики (Хар­ченко М. В., Черненко В. В., Янковський Д. С. і співавт., 2003; 2000;
Гор­пинченко І. І. і співавт., 2006) і рослинні протизапальні комплекси (Щербак О. Ю. і співавт., 2008; 2005; Черненко В. В., Жел­товська Н. І., Савчук В. Й. і співавт., 2003).

Тим же часом майже відсутні епідеміологічні дані щодо урогенітального кандидозу та діагностичні критерії його виявлення у чоловіків, а також стосовно факторів, які впливають на захворюваність, перебіг, хронізацію інфекції, про ефективні методи профілактики та лікування, що визначило актуальність нашого дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Одеського державного медичного університету і є фрагментом комплексної наукової теми кафедри урології та нефрології «Вплив сучасних техногенних і екологічних факторів на розвиток, клінічний перебіг і реабілітацію захворювань органів сечової та репродуктивної системи людини і шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0101U007764). Проведена біоетична експертиза роботи (протокол № 46А від 2 листопада 2007 р.).

Дисертант є співвиконавцем зазначеного наукового дослідження. Брав безпосередню участь у зборі й обробці первинної документації, аналізі та узагальненні отриманих даних, формулюванні висновків, наукових положень, практичних рекомендацій.

**Мета дослідження** — підвищення ефективності лікування хворих з ураженнями органів сечостатевої системи грибами роду Candida шляхом обґрунтування методів диференційної діагностики та вибору раціональної етіотропної та патогенетичної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити частоту ураження грибами роду Candida чоловіків з інфекційно-запальними захворюваннями нижніх сечових шляхів і статевих органів.

2. Вивчити особливості клінічного перебігу кандидозу нижніх сечових шляхів і статевих органів у чоловіків при асоційованій бактеріальній інфекції.

3. Вивчити характер змін з боку клітинного та гуморального ланцюгів імунітету у хворих із кандидними ураженнями нижніх сечових шляхів і статевих органів.

4. Розробити діагностичний алгоритм для захворювань органів сечостатевої системи у чоловіків кандидної етіології.

5. Установити диференційовані показання до етіотропної терапії та раціонального вибору антимікотичних препаратів у хворих на кандидні ураження нижніх сечових шляхів і статевих органів.

6. Оцінити клінічну ефективність нового вітчизняного мультипробіотика «Симбітеру» у комплексній терапії урогенітального кандидозу (УГК) у чоловіків.

*Об’єкт дослідження:*хворі наінфекційно-запальні захворювання нижніх сечових шляхів і статевих органів і на УГК.

*Предмет дослідження:*інформативність методів діагностикиУГК, клінічний перебіг УГК при асоційованій бактеріальній інфекції, оцінка ефективності вітчизняного мультипробіотика «Симбітеру» у складі комплексного лікування хворих на УГК.

*Методи дослідження:*бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клініко-лабораторні та інструментальні, системний та порівняльний аналіз.

**Наукова новизна роботи.** Вперше проведено комплексне дослідження з визначення особливостей патогенезу кандидних уражень органів сечостатевої системи у чоловіків, що розвиваються на фоні порушень антимікробної резистентності організму та виникнення синдрому вторинного імунодефіциту, а запальний процес набуває характеру тривалого хронічного перебігу з частими рецидивами та стертими проявами клінічних симптомів.

Розроблено концептуальні підходи до диференціювання кандидоносійства та власне кандидозу на основі порівняльного аналізу різних методів дослідження. Науково доведено діагностичний комплекс, що включає бактеріологічне, бактеріоскопічне, серологічне (ІФА), імуно­логічне (клітинний та гуморальний ланцюги) та ПЛР дослідження.

Науково обґрунтовано імуносупресивний вплив на хворих грибів роду Candida та асоційованої з ними інфекції нижніх сечових шляхів і статевих органів, який супроводжується нейтропенією та зниженням концентрації CD3- і CD8-лімфоцитів та є науковим обґрунтуванням до включення імунотропних лікарських засобів у комплексну терапію.

Вперше встановлено високу місцеву розповсюдженість грибів у тканині передміхурової залози у хворих на доброякісну гіперплазію з їх локалізацією в м’язовому прошарку залози, а її морфогенез проявляється фіброзом, склерозом і кальцифікацією.

На підставі вивчення характеру структурних змін передміхурової залози за умов вісцерального кандидозу науково обґрунтовано доцільність емпіричної терапії антимікотиками антибіотикорезистентних форм інфекційно-запальних захворювань нижніх сечових шляхів і статевих органів.

**Практичне значення отриманих результатів** роботи полягає у визначенні частоти розповсюдження УГК у чоловіків фертильного віку, виявленні рівня інфікування грибами роду Candida хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ).

Доведена роль вітчизняного мультипробіотика «Симбітеру» в метафілактиці інфекційно-запальних процесів нижніх сечових шляхів і статевих органів, спричинених грибами роду Candida, за рахунок антагоністичної активності цього препарату до широкого спектра патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів, зниження адгезивної активності до епітелію, імуномоделюючої дії та відновлення біоценозу.

Проведена оцінка інформативності найбільш розповсюджених сьогодні методів діагностики УГК за критеріями чутливості, специфічності та точності, на підставі здійсненого аналізу створено діагностичний алгоритм. Визначена роль вітчизняного мультипробіотика «Симбітер» у лікуванні урогенітального кандидозу, доведено метафілактичний ефект «Симбітеру», що дало підставу рекомендувати його застосування у складі комплексної терапії.

**Особистий внесок здобувача.** Ідея дослідження належить науковому керівникові. Мета і завдання дослідження, а також аналіз результатів і обґрунтування висновків сформульовані та наведені дисертантом разом із науковим керівником. Автором самостійно проаналізована наукова література з досліджуваної проблеми, проведені патентно-інформаційний пошук, статистична обробка матеріалу, написані всі розділи роботи. Автором самостійно здійснено обстеження і лікування усіх пацієнтів.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на VI міждисциплінарній науково-практичній конференції «Эпидемиология, иммунопатогенез, диагностика, лечение хламидиоза и TORCH-инфекций» (м. Київ, квітень 2004 р.); Першому з’їзді андрологів і сексопатологів України (м. Київ, вересень 2004 р.); Науково-практичній конференції «Ак­ту­альні питання медичної науки та практики» (м. Запоріжжя, вересень 2004 р.); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Одеса, жовтень 2004 р.); IX Українській науково-практичній конфе­ренції з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Київ, квітень 2007 р.); Науково-практичній конференції сексологів і андрологів України «Актуальні питання сексології та андрології» (м. Київ, листопад 2008 р.).

**Публікації.** Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 8 наукових працях, із яких 4 — у журнальних статтях у виданнях, що входять до переліку ВАК України, 4 — у тезах науково-практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, методів й об’єкта дослідження і трьох розділів, у яких викладено аналіз й обговорення власних матеріалів дослідження.

Дисертація містить висновки і список літератури з 203 джерел, 73 з яких представлені публікаціями вітчизняних авторів, а 130 — зарубіжних.

Матеріали дисертації надруковані на 157 сторінках, ілюстровані 18 таблицями і 26 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Нами проведено комплексне обстеження 502 пацієнтів з різними інфекційно-запальними захворюваннями нижніх сечових шляхів і статевих органів. Дослідження проводилися протягом 4 років (2003–2006) на базі відділення репродукції людини МКЛ № 10 (Одеса), бактеріологічної лабораторії поліклініки № 14 (Одеса), імунологічної лабораторії Українського НДІ медичної реабілітації та курортології (Одеса), лабораторії кафедри анатомії людини Одеського державного медичного університету. За результатами комплексного обстеження 502 пацієнтів УГК виявлено у 86 (17,1 %) хворих (середній вік — (35,8 ± 7,9) року).

Для оцінки клінічної ефективності різних варіантів комплексної терапії на 3 клінічні групи було поділено 80 пацієнтів, середній вік яких становив (36,0 ± 10,6) року, із верифікованим діагнозом УГК (після одержання їхньої згоди).

До першої клінічної групи увійшли 28 (35,0 %) пацієнтів, що одержували традиційну комплексну терапію. Антимікотичні препарати добиралися за результатами антимікотикограм, отриманих під час проведення бактеріологічного аналізу. Тривалість курсу терапії становила у середньому (12,2 ± 0,8) дня. Відмінною особливістю лікувальної програми пацієнтів другої клінічної групи було включення до складу комплексної терапії нового вітчизняного мультипробіотика «Симбітеру», який призначали у кількості 2 дози двічі на добу протягом 12–14 днів. До складу комплексної терапії 24 (30,0 %) пацієнтів третьої групи, окрім «Симбітеру», було включено препарат «Метилурацил». Середній вік пацієнтів першої групи становив (35,7 ± 9,6) року, другої групи — (36,1 ± 10,4) року, третьої групи — (36,3 ± 11,5) року.

Комплексне обстеження включало збір анамнезу, загальноклінічні дослідження крові та сечі, пальцеве ректальне обстеження передміхурової залози та сім’яних міхурців, ультразвукове обстеження органів сечостатевої системи, бактеріоскопічний (БСМ) і бактеріологічний (БЛМ) методи дослідження зскрібків з уретри та секрету передміхурової залози (результати посівів оцінювали за степенями росту, кількісна оцінка їх проводилася за методом Гоулда (1965) у модифікації Рябинського — Родомана (1965) із визначенням чутливості збудників до антибактері­альних і антимікотичних препаратів), імунологічні, серологічні (ІФА), молекулярно-гене­тичні (ПЛР) і морфологічні дослідження (вивчалися препарати, забарвлені за Ван-Гізоном, Грокоттом — Гоморі і за методикою PAS-реакції).

З метою вивчення стану імунної системи пацієнти, які дали згоду на участь в обстеженні, були розподілені на три контингенти. Основний, контингент А (n = 19) становили пацієнти чоловічої статі (середній вік (36,4 ± 2,7) року), які звернулися вперше, раніше не обстежувалися і не лікувалися з приводу захворювань урогенітального тракту. У всіх хворих діагностована урогенітальна інфекція, у складі якої виявлено УГК. Контингент Б служив для порівняння (n = 21), його утворили пацієнти чоловічої статі (середній вік (34,1 ± 2,8) року) з урогенітальною інфекцією, не асоційованою з грибами роду Candida, яких протягом останніх 9–12 міс. не піддавали лікуванню. Контролем (контингент В) були практично здорові чоловіки (n = 20), які за віком не відрізнялися від пацієнтів вказаних вище контингентів і які пройшли комплексне обстеження з різних причин (планування сім’ї, профілактичний огляд та ін.).

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювали методом розрахунку відносних і середніх величин, критеріїв вірогідності за Стьюдентом. Усі одержані дані оброблено з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакета ліцензійних статистичних програм STATISTICA for Windows 6,0.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** З метою визначення ролі використаних методів обстеження у діагностиці УГК були вивчені їх чутливість, точність і специфічність.

При застосуванні БСМ (n = 502) гриби роду Candida були знайдені нами у 113 (22,5 %) пацієнтів, серед яких діагноз УГК, за результатами комплексного обстеження, було встановлено тільки у 81 (16,1 %) хворого. У 5 пацієнтів з УГК гриби роду Candida за допомогою БСМ виявлені не були. Отже, справжньопозитивний (СП) результат для БСМ у діагностиці урогенітального кандидозу становив 81 (16,1 %), хибнонегативний результат (ХН) — 5 (0,9 %) випадків, хибнопозитивний результат (ХП) 113 – 81 = 32 (6,4 %) і справжньонегативний результат (СН) 502 – 113 – 5 = 384 (76,5 %) випадків. Загалом чутливість БСМ становила 94,2 %; специфічність — 92,3 % і точність — 92,6 %.

За допомогою БЛМ обстеження (n = 502) гриби роду Candida у клінічно значущій кількості були виявлені у 79 (15,7 %) пацієнтів, серед яких діа­гноз УГК було верифіковано, за результатами комплексного обстеження, у 86 (17,1 %) хворих. Хибнопозитивних результатів при використанні БСМ зафіксовано не було. Отож, індекси вірогідності дослідження становили: СП — 79 (15,7 %); СН — 416 (82,9 %); ХП — 0; ХН — 7 (1,4 %). Чутливість БЛМ сягала 91,9 %, специфічність — 100,0 % і точність — 98,6 %.

Найчастіше гриби роду Candida у клінічно значущій кількості виявлялись у зскрібках з уретри — 72 (14,3 %) випадки. У посіві секрету передміхурової залози штами Candida albicans виявлялись у 62 (12,4 ­%) випадках. Цей факт свідчить про виявлення кандидного ураження урогенітального тракту на ранній стадії захворювання. Бактеріологічними дослідженнями сечі виявили наявність грибів роду Candida у I ступені росту, що було розцінено як контамінація сечі, яка не мала клінічного значення, оскільки в усіх випадках ріст грибів роду Candida у сечі поєднувався з виявленням грибів у вмісті уретри і/або передміхурової залози. При дослідженні секрету передміхурової залози, сечі та вмісту уретри у двох випадках (0,4 %) нами були виявлені гриби Candida tropicalis і у трьох (0,6 %) — Candida glabrata. Така низька частота виділення цих штамів Candida дозволила нам не враховувати їх при аналізі результатів бактеріологічного обстеження.

Слід також відмітити, що в усіх випадках гриби виявлялись у поєднанні з іншими інфекціями. Серед мікроорганізмів, що входили до асоціації з Candida alb., найчастіше траплялися: Staphylococcus epidermidis — у 67 (84,8 %) випадках, Escherichia Coli — у 12 (15,2 %) випадках, Enterococcus faecalis — у 9 (11,4 %) випадках, Staphylococcus haemolyticus — у 7 (8,9 %) випадках, Pseudomonas maltophilia — у 5 (6,3 %) випадках і Staphylococcus auricularis — у 5 (6,3 %). Рідко спостерігалося поєднання з Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii і Proteus vulgaris, Enterobacter zymogenes.

Визначення Ig G до Candida alb. за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) було проведено нами у 71 пацієнта, серед яких у клінічно значущому титрі Ig G до Candida alb. були визначені у 28 (39,4 %) хворих. Однак за результатами комплексного обстеження діагноз УГК було встановлено 39 хворим. Отож, індекси вірогідності дослідження становили: СП — 28 (39,4 %); СН — 32 (45,1 %); ХП — 0 (0,0 %); ХН — 11 (15,5 %). Показники чутливості дорівнювоали 71,8 %, специфічності — 100,0 % і точності — 84,5 %.

При використанні ІФА гриби Candida alb. перебували в асоціації з Herpes virus simplex у 63,6 % випадків, з Trichomonas vaginalis — у 61,9 % випадків, з Chlamidia trachomatis — у 60,0 % випадків, з Mycoplasma hominis — у 66,7 % випадків і з Neisseria gonorreae — у 28,6 % випадків.

Фрагменти ДНК грибів Candida alb. за допомогою методу ПЛР визначали у вмісті уретри та секреті передміхурової залози (n = 89). Фрагменти ДНК кандидної інфекції були виявлені у 84 (94,4 %) дослідженнях, однак за результатами комплексного обстеження діагноз УГК підтвердився тільки у 64 (71,9 %) випадках. У 5 (5,6 %) випадках негативний результат, одержаний методом ПЛР, підтвердився на підставі комплексного обстеження пацієнтів. Хибнопозитивних результатів було 20. Справжній позитивний результат для методу ПЛР у діагностиці УГК становив 64 (71,9 %) випадки, ХП — 20 (22,5 %), СН — 5 (5,6 %) випадків, а ХН результатів зареєстровано не було. Отже, чутливість становила 100,0 %, специфічність — 20,0 % і точність — 77,5 %.

Розподіл інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), асоційованих із грибами роду Candida, виявлених методом ПЛР (n = 64), такий: Herpes virus simplex — 70,8 %; Trichomonas vaginalis — 67,3 % і Chlamidia trachomatis — 62,5 %. Одержані дані щодо ІПСШ вірогідно не відрізняються від результатів, одержаних методом ІФА.

Результатами комплексного дослідження встановлено, що кандидоз може бути одним із компонентів поєднаної хронічної урогенітальної інфек­­ції, яку індукують і підтримують збудники захворювань, що передаються статевим шляхом. Це характерно для чоловіків репродуктивного віку, які ведуть активне статеве життя, а однією із причин, що підтримують повільно перебігаючий запальний процес при урогенітальних захворюваннях, що призводять до частих рецидивів, є змінена тканинна імунореактивність під впливом раніше перенесеної інфекції, в окремих випадках — специфічної.

При мікроскопічному вивченні мікропрепаратів тканини передміхурової залози (n = 40) у 14 (35,0 %) хворих виявлені сторонні для тканини, що досліджувалася, включення: круглі, а іноді овальні клітини від 2 до 5 мкм у діаметрі, подекуди грушоподібної форми (рис. 1).



*Рис. 1*. Види грибів, виявлених у тканині передміхурової залози хворого Б., 72 роки. Сріблення за Грокоттом — Гоморі. Збільшення  200

У препаратах спостерігалися тонкі, короткі, іноді вигнуті нитки, які складалися із витягнутих за довжиною клітин, що стикаються між собою, без загальної оболонки. У більшості випадків відзначалося їх обривання. В окремих випадках траплялися нитки з потовщенням на кінцях, у вигляді витягнутої дуги. Морфологічними дослідженнями виявлено розростання псевдоміцелію грибів із формуванням друзоподібних утворень у сполучній тканині органа (рис. 2).



*Рис. 2.* Широке розростання псевдоміцелію Candida, що нагадує друзи. Відсутність запальної реакції. Хворий Ч., 78 років. Забарвлення за Боголєповим. Збільшення  200

При цьому практично не спостерігалося запальної реакції навколо друз гриба. Слід зазначити, що у цьому разі не відмічалось й ознак некробіотичних змін з боку органа. Водночас сполучна тканина була набряклою, з домішкою макрофагально-гістіоцитарних елементів. Траплялися поодинокі лімфоїдні елементи, що в окремих випадках утворювали невелику муфту на периферії від осередку кандидного росту. Таким чином, наявне реактивне розростання сполучної тканини на фоні дистрофії/атрофії паренхіми. За оцінкою морфологічних змін у передміхуровій залозі хворих на доброякісну гіперплазію при забарвленні гематоксилін-еозином і срібленні за Грокоттом — Гоморі слід відмітити, що практично всі вищеописані утворення реєструються у середовищі некротичних змін, з наявністю навколо них і в тканині ознак запальної реакції. Крім того, навколо некротичних вогнищ помічено ознаки значного розростання сполучної тканини, з переходом у склероз.

За морфологічними, морфометричними та гістохімічними ознаками вищенаведені дані відповідають літературним джерелам, що вказують на ураження тканин, викликаних збудником — грибами роду Candida. З урахуванням виявлених морфологічних змін у тканині передміхурової залози визначена особливість кандидоносійства, що проявляється відсутністю вираженої запальної реакції у вогнищі ураження грибами роду Candida, оскільки гриби роду Candida набувають імунодепресивних властивостей у вогнищах ураження. Особливістю вісцерального кандидозу тканини простати є те, що практично всі виявлені елементи збудника роз­ташовуються у м’язовому прошарку, що пояснює відсутність клінічних проявів вказаної патології. Враховуючи виявлення нових вогнищ некробіозу, слід передбачити, що надалі можливий їх перехід у фіброз із подальшим склерозуванням і кальцифікацією. Беручи до уваги відому тропність грибів роду Candida до нагромадження іонів кальцію, процес кальцифікації склерозованого вогнища помітно прискорюється. У даному випадку відсутність елімінації збудника призводить до утворення вогнища персистуючого кандидоносійства, який за наявності екзогенних імуносупресивних факторів здатний призвести до рецидивування захворювання на вісцеральний кандидоз.

Інвазія грибів роду Candida в епітелій і тканинні реакції свідчать про наявність кандидозу і принципово відрізняють його від кандидоносійства.

Виникнення запальних захворювань репродуктивного тракту зумовлене, разом з екзогенним інфікуванням сечових і статевих шляхів, протимікробною резистентністю організму, що забезпечує розвиток синдрому імуносупресії внаслідок впливу інфекційних факторів, несприятливих фізичних і хімічних факторів навколишнього середовища і призводить до порушення гомеостазу. Чималу роль відіграють ятрогенні фактори, у першу чергу, антибактеріальні препарати.

У процесі комплексного обстеження нами були верифіковані різні клінічні варіанти прояву інфекційно-запальних захворювань нижніх сечових шляхів і статевих органів кандидної етіології. Зокрема, діагноз гострого уретриту було встановлено у 5 (5,8 %) хворих, гострого простатиту — у 7 (8,1 %) хворих, баланіту та баланопоститу — у 27 (31,4 %) хворих, хронічного простатиту — у 74 (86,1 %) хворих, хронічного простатовезикуліту — у 32 (37,2 %) і хронічного простатиту з проявами епідидиміту — у 9 (10,5 %) хворих.

З метою вивчення функціонування імунної системи нами були вивчені клітинні та гуморальні ланки імунітету. За результатами аналізу змін у лейкоцитарній формулі (відносні значення) було визначено вірогідне зниження кількості гранулоцитів у пацєнтів контингенту А і тенденцію до їх зниження — у хворих контингенту Б порівняно з контролем. Зокрема, у контингенті А кількість паличкоядерних нейтрофілів становила (1,5 ± 0,2) %, у контингенті Б — (2,1 ± 0,3) %, у контингенті В — (2,7 ± 0,3) %, а кількість сегменто­ядер­них нейтрофілів — (51,5 ± 1,8), (58,1 ± 1,2) і (63,1 ± 0,7) % відповідно.

Серед виявлених змін у лімфоцитограмі найбільш демонстративним є зниження вмісту CD3-клітин і CD8-лімфоцитів і підвищення рівня CD16-лімфоцитів у хворих контингенту А. Так, у контингентах А, Б і В кількість CD3-лімфоцитів становила відповідно (49,5 ± 1,1), (51,1 ± 1,3) і (62,4 ± 1,6) %; CD8-лімфоцитів — (16,1 ± 1,2), (19,6 ± 0,9) і (22,2 ± 1,1) % відповідно і CD16-лімфоцитів — (38,2 ± 1,3), (37,2 ± 1,4) і (16,5 ± 1,6) % відповідно.­­

Вивчення змін показників гуморальної ланки імунітету у хворих на УГК виявило вірогідне збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Так, кількість ЦІК, що визначалися на довжині хвилі 315 нм, становила для контингенту А (10,6 ± 1,6) у. о., для контингенту Б — (6,1 ± 1,4) у. о. і для контингенту В — (4,2 ± 0,6) у. о. Кількість ЦІК-405 дорівнювала відповідно (17,7 ± 1,9), (13,5 ± 1,7) і (9,9 ± 1,2) у. о. Кількість ЦІК, що визначалася на довжині хвилі 315 нм, перевищувала допустимі межі норми в усіх хворих основного контингенту, а у 10 (52,6 %) випадках — у п’ять і більше разів. У контрольному контингенті цей показник не виходив за межі норми у 8 (38,0 %) пацієнтів, а у 3 (14,3 %) перевищував верхню межу норми у 4–5 рази. Серед осіб контингенту В у 9 (45,0 %) випадках кількість ЦІК-315 перебувала в межах норми, а у 7 (35,0 %) перевищувала верхню допустиму межу у 1,5–3 рази.

Дослідження стану імунітету при УГК дає підставу для визначення його провідної ролі у патогенезі захворювання. Імунодефіцит, що супроводжує перебіг захворювання, має двоїстий характер. Поява інвазивної форми кандидозу можлива при порушенні місцевого та за­гального захисту, а в результаті взаємодії макро- та мікроорганізму імунодефіцит набуває вторинного характеру.

Результатами досліджень показана важлива роль включення імунокоректорів до складу комплексної терапії інфекційно-запальних процесів урогенітального тракту з метою їх впливу на регуляторні та захисні системи організму.

Одержані результати оцінки інформативності методів діагностики УГК визначили їх роль у запропонованому діагностичному алгоритмі, суть якого полягає у підвищенні якості діагностики УГК у чоловіків і диференційної діагностики його з кандидоносійством, що надасть можливість визначення показань до призначення адекватної та своєчасної терапії і контролю якості лікування, які сприятимуть зменшенню кількості рецидивів.­

У 80 пацієнтів, що увійшли до складу клінічних груп, оцінка клінічних симптомів здійснювалася нами за допомогою шкали симптомів хронічного простатиту Національного інституту охорони здоров’я США у модифікації Б. О. Лорана і А. С. Сегала (2001). Використання цього виду опитування дозволило оцінити кількісну характеристику таких симп­томів, як біль і дизурія, у числовому еквіваленті, а також дати оцінку якості життя пацієнтів.

Середнє значення больового синдрому становило для хворих першої клінічної групи (12,0 ± 1,2), для другої — (12,4 ± 1,1) і для третьої — (12,4 ± 1,1); дизуричні скарги проявлялися у (8,2 ± 3,8) для хворих першої групи, у (7,8 ± 4,4) — для другої і у (8,9 ± 5,3) для третьої; індекс якості життя становив (12,2 ± 0,8), (12,2 ± 1,1) і (11,6 ± 1,4) відповідно; індекс симп­томатики — (21,0 ± 4,0), (21,6 ± 4,9) і (22,9 ± 6,4); клінічний індекс — (33,2 ± 4,1), (33,8 ± 5,0) і (34,5 ± 7,2) балів.

Оцінка результатів опитування, виконана на різних етапах після проведення комплексної терапії, дала можливість здійснити моніторинг пацієнтів за критерієм виразності клінічних симптомів.

Пацієнтам, що увійшли до складу клінічних груп, було проведено лікування і наступний піврічний моніторинг для вивчення характеру рецидивування УГК.

Вибір антимікотичного препарату здійснювався за результатами антимікотикограм. За нашими даними, чутливість отриманих під час дослідження штамів грибів виду Candida albicans становила для амфотерицину — 73,8 % (через високу токсичність амфотерицин розглядався нами як препарат резерву), для флуконазолу — 67,5 % і ністатину — 56,3 % (препарати використовувалися для лікування хворих), для клотримазолу — 48,8 % (препарат використовувався у частини хворих у комбінації з іншими антиміко­тиками для місцевої терапії). Антибактеріальна терапія проводилася згідно з оцінкою чутливості мікробної флори до антибактеріальних препаратів (табл. 1).

###### Таблиця 1

Оцінка ефективності мультипробіотика «Симбітер»
у складі комплексної терапії хворих на урогенітальний кандидоз

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Термін спостереження та частота рецидиву | Перша група(n =­ 24)­ | Друга група(n = 28) | Третя група(n = 28) |
| Комплексне лікування з включенням |
| Антимікотик | Антимікотик +«Симбітер»  | Антимікотик +«Симбітер» + «Метилурацил»  |
| Через 1 міс. | 3 (12,5 %)(n = 24) | 1 (3,6 %)(n = 28) | 1 (3,6 %)(n = 28) |
| Через 3 міс. | 5 (23,8 %)\*(n = 21) | 2 (7,4 %)(n = 27) | 2 (7,4 %)\*\*\*(n = 27) |
| Через 6 міс. | 3 (18,8 %)\*(n = 16) | 3 (12,0 %)(n = 25) | 2 (8,0 %)\*\*\*(n = 25) |
| Разом | 11 (45,8 %)\* | 6 (21,4 %) | 5 (17,9 %)\*\*\* |

*Примітки:* 1. n — кількість пацієнтів, що пройшли контрольне обсте-

ження.

2. \* — Р1/2 < 0,05.

3. \*\* — Р2/3 < 0,05.

4. \*\*\* — Р3/1 < 0,05.

Динаміка розвитку рецидивів урогенітального кандидозу у даного контингенту хворих вказує на вірогідну різницю метафілактичного ефекту лікування. Так, кількість рецидивів УГК у пацієнтів першої клінічної групи вірогідно відрізняється порівняно з пацієнтами другої та третьої груп вже на третьому місяці моніторингу.

Клінічна ефективність «Симбітеру» у комплексному лікуванні урогенітального кандидозу забезпечується низкою механізмів, таких як запобігання порушенню і відновлення мікробної екології, а також транслокації нормальної мікрофлори із зони природного середовища у нетипові ділянки, у тому числі і на слизові оболонки статевих органів, що є одним із механізмів їх колонізації транзиторними мікроорганізмами. «Симбітер» проявляє також високу антагоністичну активність відносно широкого спектра патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів, стимулює репараційні процеси у слизовій оболонці, підвищує імунологічну реактивність і неспецифічну резистентність, стабілізує обмінні процеси в організмі хворого.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове розв’язання актуального наукового завдання — обгрунтування ролі Candida albicans у формуванні запального процесу сечових шляхів і статевих органів у чоловіків і впливу на його перебіг, що сприяє впровадженню раціональної етіотропної та патогенетично спрямованої терапії, запобігає розвитку ускладнень і зниженню частоти рецидивів.

1. Встановлена частота ураження нижніх сечових шляхів і статевих органів грибами роду Candida albicans (17,1 %). Серед асоційованої інфекції найчастіше виявляються: Staphylococcus epidermidis — 84,8 %, Escherichia Сoli — 15,2 %, Enterococcus faecalis — 11,4 % і Staphylococcus haemolyticus — 8,9 %. Характерна різноманітність асоціацій мікроорганізмів вказує на необхідність диференціальної діагностики та проведення раціональної етіотропної терапії.

2. Найвищу діагностичну цінність мають культуральні методи обстеження, при яких точність бактеріоскопічного і бактеріологічного методів виявлення урогенітального кандидозу становить 88,1 і 98,6 %, за високих показників чутливості — 94,0 та 91,9 %, а також специфічності — 92,0 і 100 % відповідно. Метод ПЛР представлено чутливим, але недостатньо специфічним тестом. Чутливість ПЛР становить 100 %, специфічність — 20,0 % і точність — 83,1 %. Серологічні дослідження (ІФА) виявляють 100 %-ну специфічність до грибів Candida albicans, а їх чутливість і точність становлять 71,8 і 84,5 % відповідно, що необхідно враховувати при виборі діагностичної тактики, поданої у алгоритмі.

3. При визначенні імунного статусу хворих на урогенітальний кандидоз встановлено вірогідне пригнічення клітинної ланки імунітету, що проявляється зниженням вмісту CD3-лімфоцитів на 15,0 %, CD8-лім­фоцитів — на 30,0 %, а також підвищенням на 20,0 % кількості лімфоцитів у крові. Ще більш вираженими є зміни у гуморальній ланці, про що свідчить підвищення вмісту у крові ЦІК у 3 і більше разів, з перевагою в основному дрібнодисперсних фракцій.

4. Морфологічними дослідженнями тканини передміхурової залози хворих, оперованих із приводу доброякісної гіперплазії, у 35,0 % встановлено вісцеральний кандидоз, що удвічі перевищує частоту УГК, діагностованого неінвазивними методами, і вказує на необхідність проведення терапії антимікотиками у хворих із ДГПЗ при неадекватному лікуванні антибактеріальними препаратами інфекційно-запального процесу.

5. Особливістю перебігу УГК є присутність у складі мікробіоти у 100 % хворих умовно-патогенної мікрофлори і ІПСШ. Гриби Candida alb. виявляються з одним збудником у 81,4 %, з двома — у 16,3 % і з трьома — у 2,3 % випадків. Висока частота виявлення мікоплазм (66,7 %) свідчить про розвиток дисбіозу слизової оболонки урогенітального тракту й ускладнює перебіг хронічного запального процесу. За наявності кан­дидозу передміхурової залози запальний процес набуває хронічного перебігу; переважне ураження грибами роду Candida її м’язового прошарку проявляється нечіткою клінічною симптоматикою, а тривалий перебіг і часті рецидиви призводять до склерозу органа.

6. Чутливість грибів роду Candida, виділених у хворих на УГК, до антимікотичних препаратів вказує на високу стійкість і визначає антимікотичний ряд препаратів для етіотропної терапії за рівнем їх чутливості: амфотерицин В — 65,1 %; флуконазол — 59,0 %; ністатин — 51,2 % і клотримазол — 44,2 %.

7. Застосування вітчизняного мультипробіотика «Симбітер» у комплексному лікуванні хворих на урогенітальний кандидоз сприяє шестимісячній ремісії після курсового лікування у 79,6 % хворих і на 24,4 % знижує кількість рецидивів у пацієнтів, яких лікували традиційними методами.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями нижніх сечових шляхів і статевих органів обов’язковим тестом є мікроскопічне і бактеріологічне вивчення зскрібків з уретри і секрету передміхурової залози з ідентифікацією виду грибів, виявлення асоційованої з грибами мікро­флори та визначенням їх чутливості до антибактеріальних й антимікотичних препаратів.

2. Пацієнти з урогенітальним кандидозом і проявом імуносупресії, за оцінкою клітинної та гуморальної ланок імунітету, потребують призна­чення імунокорегувальної терапії у комплексі з етіотропним і патогенетичним лікуванням.

3. Результати оцінки клінічної ефективності комплексного лікування урогенітального кандидозу у чоловіків дозволяють рекомендувати вітчизняний мультипробіотик «Симбітер», антимікотичні методичні засоби згідно з антимікотикограмами й імунокоригувальні препарати з метою етіо-
тропної терапії та відновлення мікробіоценозу урогенітального тракту.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАНИХ ПРАЦЬ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Костев Ф.И. Этиотропное лечение больных хроническим бартери-
альным простатитом препаратом Юнидокс Солютаб / Ф. И. Костев, А. Н., Зачеславский, В. М. Ходос // Здоровье мужчины. — 2004. — № 3, т. 10. — С. 78-80.

Особистий внесок дисертанта: проведення добору й об­стеження хворих, статистична обробка матеріалу, оформлення статті та підготовка її до друку.

2. Костев Ф. И. Эффективность перпарата повидон-йод (Бетадин) в лечении больных кандидозным баланопоститом / Ф. И. Костев, Р. Б. Чистяков, А. Н. Зачеславский // Здоровье мужчины. — 2006. — № 1, т. 16. — С. 28-32.

Особистий внесок дисертанта: проведення добору й обстеження хворих, статистична обробка матеріалу, оформлення статті та підготовка її до друку.

3. Зачеславський О. М. Ураження органів сечостатевої системи грибами роду Candida у чоловіків і раціональний вибір антимікотиків / О. М. Зачеславський // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6. — С. 34-37.

4. Зачеславский А. Н. Сравнительная характеристика показателей иммунитета у пациентов с урогенитальным кандидозом / А. Н. Зачеславский, Ф. И. Костев // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 3. — С. 20-26.

Особистий внесок дисертанта: проведення добору й обстеження хворих, статистична обробка матеріалу, оформлення статті та підготовка її до друку.

5. Костев Ф. И. Использование препарата Юнидокс Солютаб в этиологическом лечении больных с хроническим бактериальнм простатитом / Ф. И. Костев, А. Н. Зачеславский, В. М. Ходос // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. — Запоріжжя : [б. в.], 2004. — С. 30-36.

Особистий внесок дисертанта: проведення добору й обстеження хворих, статистична обробка матеріалу, оформлення статті та підготовка її до друку.

6. Костев Ф. И. Оптимизация диагностики грибковых поражений и использование антимикотиков у урологических больных / Ф. И Костев, А. Н. Зачеславский // Імунологія та алергологія. — 2004. — № 4. — С. 52.

Особисто здобувачем проведено добір й обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та підготовку до друку.

7. Зачеславський О. М. Оптимізація діагностики грибкових уражень та використання антимікотиків у урологічних хворих / О. М. Зачеславський // Вчені майбутнього : міжнар. наук.-практ. конф. : тези доп., 14–16 жовтня 2004 р., Одеса. — Одеса : [б. в.], 2004. — С. 114-115.

8. Костев Ф. И. Роль иммунограммы в комплексной диагностике урогенитального кандидоза у мужчин / Ф. И Костев, А. Н. Зачеславский // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 2. — С. 62.

Особисто здобувачем проведено добір й обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу, оформлення та підготовку до друку.

## АНОТАЦІЯ

**Зачеславський О. М. Ураження органів сечостатевої системи у чоловіків грибами роду Candida.** —Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 — урологія. — Державна установа «Інститут урології АМН України», Київ, 2009.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на урогенітальний кандидоз (УГК). В основу роботи покладені результати дослідження анамнезу, клінічного перебігу, різноманітних сучасних методів діагностики й ефективності варіантів лікування УГК у чоловіків. Загальна кількість хворих, обстежених під час дослідження, становила 502 особи. Діагноз УГК було встановлено, на підставі комплексного обстеження лише у 86 (17,1 %) хворих, середній вік яких становив (35,8 ± 8,0) року.

Проведена оцінка інформативності найбільш розповсюджених сьогодні методів діагностики УГК за критеріями чутливості, специфічності та точності. На підставі здійсненого аналізу створено діагностичний алгоритм. Вивчена роль вітчизняного мультипробіотика «Симбітер» у лікуванні урогенітального кандидозу, доведено метафілактичний ефект «Симбітеру», що дало підставу рекомендувати його застосування у складі комплексної терапії.

**Ключові слова:** урогенітальний кандидоз, гриби роду Candida, «Симбітер», лікування, чоловіки.

## АННОТАЦИЯ

**Зачеславский А. Н. Поражение органов мочеполовой системы у мужчин грибами рода Candida.** — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 — урология. — Государственное учреждение «Институт урологии АМН Украины», Киев, 2009.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных урогенитальным кандидозом (УГК). В основе работы лежат результаты изучения анамнеза, клинического течения, различных современных видов диагностики и эффективности вариантов лечения УГК у мужчин. Общее количество пациентов, обследованных для выполнения исследования, составило 502 человека, из которых диагноз УГК был установлен по результатам комплексного обследования лишь у 86 (17,1 %) больным, средний возраст которых (35,8 ± 8,0) года.

Проведено исследование информативности основных методов диагностики УГК, по результатам которого определены их чувствительность, специфичность и точность. На основании полученных данных создан диагностический алгоритм, позволяющий не только верифицировать УГК у мужчин, но и дифференцировать заболевание с кандидоносительством, что является достаточно актуальной проблемой.

Исследование ткани предстательных желез пациентов при помощи морфологического метода исследования дало возможность оценить распространенность УГК у больных с ДГПЖ (составившей, по нашим данным, 35,0 %) и определить роль грибов рода Candida в клиническом течении хронического простатита. Установлено, что практически все выявленные элементы грибов рода Candida локализуются в мышечном слое простаты, что объясняет отсутствие клинических проявлений. Присутствие грибов рода Candida в свежих очагах некробиоза делает возможным их исход в фиброз с последующим склерозированием и кальцификацией, а с учетом известной тропности грибов рода Candida к накоплению ионов кальция процесс кальцификации склерозированного очага заметно ускоряется, что приводит к образованию очага персистирующего кандидоносительства, который при наличии экзогенных иммуносупрессивных факторов способен привести к рецидивированию заболевания висцеральным кандидозом.

Изучено состояние иммунной системы у мужчин с УГК. Сравнительная оценка основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с инфекцией, ассоциированной с грибами рода Candida, и больных, у которых Candida albicans не определялась как этиологический фактор, дали возможность обнаружить достоверные изменения в иммунограмме, относящиеся непосредственно к УГК. Наличие нейтропении, пониженного содержания CD3-клеток и CD8-лимфоцитов, относительное повышение содержания Ig А и значительное увеличение содержания в крови ЦИК с преобладанием мелкодисперсных фракций, демонстрирующие выраженное иммуносупрессивное и аллергизирующее действие кандидной инфекции на организм, дало возможность рекомендовать включение в комплексное лечение УГК иммунотропных препаратов.

При полугодичном мониторинге состояния пациентов, которым были проведены различные варианты комплексной терапии урогенитального кандидоза, было определено, что присутствие в составе комплексной терапии отечественного мультипробиотика «Симбитер» снижает количество рецидивов заболевания. Метафилактический эффект «Симбитера» позволяет рекомендовать его при комплексном лечении УГК у мужчин.

**Ключевые слова:** урогенитальный кандидоз, грибы рода Candida, «Симбитер», лечение, мужчины.

**SUMMARY**

**Zacheslavsky O. M. Candidosis of the male urogenital system. A manuscript.**

Thesis for the Candidate of medical sciences by speciality 14.01.06 — urology. — The state establishment “The Institute of Urology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2009.

The thesis is devoted to the improvement of treatment efficacy of patients suffering from urogenital candidosis. The work bases on the results of anamnesis examination, clinical course and various modern methods of diagnosis and efficiency of urogenital candidosis treatment modes in men. 502 patients were inspected during the research. The diagnosis of urogenital candidosis was established on the basis of complex inspection only in 86 (17.1 %) patients with the average age of (35.8 ± 8.0) years.

The evaluation of effectiveness of the most widespread methods of urogenital candidosis diagnosis are conducted after the criteria of sensitivity, specificity and exactness. On the basis of realized analysis a diagnostic algorithm is created. The role of the domestic multiprobiotic “Simbiter” in treatment of urogenital candidosis has been studied, metaphylactic effect of “Simbiter” has been proved, that gave the reason to recommend its application in complex therapy.

**Key words:** urogenital candidosis, Candida, “Simbiter”, treatment, men.

#### СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

БЛМ— бактеріологічний метод дослідження

БСМ — бактеріоскопічний метод дослідження

ДГПЗ — доброякісна гіперплазія передміхурової залози

ЗПСШ — захворювання, що передаються статевим шляхом

ІПСШ — інфекції, що передаються статевим шляхом

ІФА — імуноферментний аналіз

ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція

УГК — урогенітальний кандидоз

Підписано до друку 5.02.2009. Формат 6084/16.

Папір письмовий. Друк різографічний. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 1231.

Одеський державний медичний університет

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>