

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. АХУНБАЕВА

Диссертационный совет К.14.12.021.

На правах рукописи
УДК616.98:579.882.11-055.1

МУКАЖАНОВ МАРАТ КЕНЖЕТАЕВИЧ

Нарушение иммунитета и сперматогенеза у больных урогенитальным хламидиозом мужчин и совершенствование методов патогенетической терапии
(клинико-лабораторное исследование)

14.01.23. – урология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2013

Работа выполнена в Научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Министерства здравоохранения Республики Казахстан

- Научный руководитель:** доктор медицинских наук
Мадибраимов Калдыбай Макатаевич
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор
Мамбетов Жаныбек Султанбаевич
- кандидат медицинских наук, доцент
Тургунбаев Таалайбек Эсенович
- Ведущая организация:** Алматинский государственный институт
усовершенствования врачей (Республика
Казахстан)

Защита состоится « 28 » июня 2013 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета К.14.12.021 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, которая состоится в Республиканском научном центре урологии при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева, 92).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2013 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

Н.Ж. Садырбеков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. В этиологии воспалительных заболеваний уrogenитального тракта (УГТ) мужчин, большую роль играют инфекции передающиеся половым путем (ИППП), в большинстве случаев они протекают первично-хронически и выявляются лишь в стадии осложнений, что со временем приводит к нарушению репродуктивной и копулятивной функции (Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., 2001; Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Раснер П.И., 2005; Miller W.C., 2008; Диденко Л.В., Зигангирова Н.А., Колкова Н.И., 2009; Baud D., Regan L., Greub G., 2010; Darville T., Hiltke T., 2010).

В структуре ИППП особое место занимает уrogenитальный хламидиоз и это обусловлено следующими обстоятельствами: во-первых, обусловлен широкой распространенностью и существенным влиянием на здоровье населения, а также отсутствием должного эпидемиологического надзора в масштабе республики; во-вторых, часто отмечается бессимптомное носительство хламидиоза, вяло и длительно текущий воспалительный процесс уrogenитального тракта часто вызывает половые и репродуктивные расстройства, и в-третьих, сложности ранней лабораторной диагностики уrogenитального хламидиоза (УГХ) увеличивают удельный вес хронических форм, число рецидивов и осложнений, которые создают трудности в терапевтических мероприятиях (Кубанова А.А., 2000; Абоян И.А., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д., 2001; Arya R., 2005; Manavi K., 2006; Ness R., Soper D., Richter H., 2008; Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н., 2009).

Если опираться на данные литературы, то с одной стороны следует предположить, что одной из причин рецидивов заболевания и не эффективности лечения могут быть связаны с нарушением в иммунной системе (Шапран М.В., 2003; Баткаев Э. А., 2005; Чураков А.А., 2007; Geisler W.M., 2010; Lehmusvuori A., Juntunen E., Tapio A., 2010; Morrison S. G., Farris C.M., Sturdevant G.L., 2011).

В настоящее время в изучении УГХ существует две проблемы - диагностическая и терапевтическая. При этом существующие лабораторные методы диагностики хламидийной инфекции неравноценны по диагностической значимости, что вызывает определенные сложности при интерпретации результатов, полученных разными методами (Агержанокков А.К., Савенков В.И., Савенкова А.В., 2001; Куляш Г. Ю., 2003; Глыбочко П.В., Попков В.М., Липский В.С., 2004; Gaydos C.A., Ferrero D.V., Papp J., 2008; Moller J., Pedersen L., Persson K., 2010; Khan E., Hossain M., Paul S., 2011).

В арсенале диагностики УГХ особое место занимает реакция выявления антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ). Однако, данный метод имеет ряд недостатков, включая трудоемкость процесса, неизбежность технических по-

грешностей, невозможность стандартизации результатов исследования и это диктует, что ряд ключевых моментов исследования требует его оптимизировать (Битимбаева М.М., 1998; Асанжанова М.С., Каральник Б.В., Денисова Т.Г., 2004; Мавров Г.И., Нагорный А.Е., Чинов Г.П., 2006; Geisler W.M., Wang C., Morrison S.G., 2008; Jalal H., Miller W.C., 2008; Verlander N.Q., Kumar N., 2011).

Лечение хламидийной инфекции для клиницистов остается трудной задачей, несмотря на появления в фармацевтическом рынке новых этиотропных препаратов, внедрения в клиническую практику национальных стандартов и рекомендаций ВОЗ, проблема УГХ еще не решена (Чеботарев В.В., Гомберг М.А., 2001; Баткаев Э.А., 2002; Nusbaum M.R., Wallace R.R., Slatt L.M., 2004; Соловьев А.М., Поздняков О.Л., Терещенко А.В., 2006; Bhalla P., Vaveja U., Chawla R., 2007; Geisler W.M., Wang C., Morrison S.G., 2008;).

В последние годы учеными доказана активное участие цитокинов в патогенезе воспалительных процессов различного генеза и локализации, следовательно, была разработано новое направление в иммунофармакологии - цитокино-терапия. Поскольку цитокины являются основными медиаторами, определяющие развитие и исход воспалительного процесса на уровне поврежденного органа, и в первую очередь, применение препаратов цитокинов можно рассматривать как одно из наиболее новых перспективных методов лечения УГХ (Агеев Н.Л., Шамрай Н.А., Овечкин А.В., 2001; Ghaem-Maghami S., Ratti G., Ghaem-Maghami M., 2003; Исаков В.А., 2004; Martin D. H., Nsuami M., Schachter J., 2004; Юнусова Е.И., Батыршина С.В., Хусаинова Л.Ф., 2005; Baud D., Regan L., Greub G., 2010).

В целом научная работа открывает, более комплексный взгляд на проблему – урогенитального хламидиоза, раскрывая особенности его клинического течения, соматических механизмов, формирующих факторов хронизации и резистентности к проводимой терапии, и должна являться мотивированным и целенаправленным к оптимизирующим подходам комплексной оценки диагностических и лечебных мероприятий, что явилось основой для выполнения научной работы.

Связь темы диссертации с научными программами и научно-исследовательскими работами: Тема работы инициативная.

Цель работы: улучшить результаты лечения урогенитального хламидиоза у мужчин на основе совершенствования методов диагностики и терапии с учетом состояния иммунитета и сперматогенеза.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику мужчин, страдающих урогенитальной хламидийной инфекцией с учетом медико-социальных исследований, от моно- и микстинфекции и клинической формы.

2. Изучить характер нарушений иммунитета и сперматогенеза у больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от клинической формы и моно- и микстинфекции.

3. Совершенствование методики выявления антигенсвязывающих лимфоцитов с помощью иммуноферментного анализа для диагностики хламидиоза, а также дать оценку результативности на этапе диагностики и проведенной терапии.

4. Усовершенствование метода лечения с включением в комплексе терапии препарата цитокина - ронколейкина при лечении больных урогенитальным хламидиозом и оценки его эффективности.

Научная новизна

Впервые усовершенствована диагностика урогенитального хламидиоза, способом выявления антигенсвязывающих лимфоцитов с помощью иммуноферментного анализа и как высоко чувствительный метод, позволяющий провести скрининг диагностики латентного поражения урогенитального тракта.

Впервые доказана патогенетическая эффективность препарата ронколейкина в комбинированной терапии, как ускоряющее регресс воспалительных явлений мочеполового тракта, а также нормализующий показатели спермограммы и иммунологических показателей.

Практическая значимость полученных результатов

Разработанный комплексный метод терапии урогенитального хламидиоза с включением ронколейкина позволяет получить высокую этиологическую санацию и клиническую излеченность, что в свою очередь улучшить репродуктивную функцию.

Разработанный способ выявления АСЛ-ИФА улучшает эффективность диагностики урогенитального хламидиоза, а также повышает результативность определения специфичности циркулирующих иммунных комплексов, что в свою очередь дополняет объективную оценку состояния специфического иммунитета при урогенитальном хламидиозе.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Урогенитальный хламидиоз у мужчин характеризуется высоким удельным весом вовлечения в воспалительный процесс органов репродуктивной системы, со значительными нарушениями сексуальной функции (эрекционной, эякуляторной) и репродукции, а также для урогенитального хламидиоза были

характерны развитие иммуносупрессии с нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

2. Разработанный способ выявления АСЛ с помощью ИФА обладает высокой диагностической эффективностью, что позволил осуществить скрининг восходящего поражения урогенитального тракта даже при отсутствии клинических маркеров воспалительного процесса.

3. Ассоциированная хламидийная инфекция регистрируется в более половины случаев в основном в сочетании с 2 и более ИППП (микоплазменной, уреоплазменной, трихомонадной, ЦМВ, ВПГ), при этом в 2 раза возрастает частота поражений верхних отделов гениталий.

4. Включение в комплексную терапию ронколейкина позволяет повысить терапевтическую эффективность, что подтверждается значительным регрессом клинических проявлений, улучшением репродуктивной функции, нормализацией иммунологических показателей.

Экономическая значимость полученных результатов

Применение разработанного метода АСЛ диагностики позволяет высокую верификацию урогенитального хламидиоза, а совершенствования схем терапии позволяет улучшить результативность лечения хламидиоза и снижение риска восходящего поражения урогенитального тракта, что обуславливает медико-экономическую значимость.

Личный вклад соискателя

Все результаты, составляющие основное содержание диссертационной работы, получены автором самостоятельно. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах клинико-лабораторного обоснования и обсуждения результатов, в научных публикациях, докладах и их внедрения в практику.

Апробация результатов исследования

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на: Евразийском Конгрессе дерматологии, косметологии и эстетической медицины и международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты дерматокосметологии и дерматовенерологии» (Астана, 2009); научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию Городской клинической инфекционной больницы имени И. Жекеновой «Современная инфекциология: достижения, проблемы и перспективы развития» (Алматы, 2012); заседании Учёного Совета Научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РК (Алматы, 2010); заседании модуля дерматовенерологии КНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, 2012); заседании Ассоциации урологов и андрологов Кыргызстана (Бишкек, 2013)

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По теме научной работы было опубликовано в рецензируемых изданиях 13 научных работ. Получен патент на изобретение № 17584 «Способ выявления антигенсвязывающих лимфоцитов» от 09.06.2005г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле и изложена на 124 страницах компьютерного набора (шрифтом Times New Roman, размер 14; интервал 1,5). Работа состоит из введения, главы обзора соответствующих литературных данных, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 11 рисунками. Список литературы составляет 184 источника (из них 120 – отечественных и стран СНГ и 64 иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 «Современные аспекты изучения урогенитального хламидиоза» автором проводятся современные проблемные аспекты диагностики, методы лечения и осложнений урогенитального хламидиоза у мужчин, которые позволили обосновать актуальность данной проблемы.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» изложена клиническая картина и методики исследования больных. Материалом исследования стало клиническое обследование и лечение 132 пациентов с урогенитальным хламидиозом на базе ГККП г.Алматы (поликлиника ВОВ), медицинского центра «Асмед» г.Алматы, Научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РК.

Наряду с традиционными методами исследования для верифицирования диагноза УГХ нами была применена усовершенствованная технология выявления антигенсвязывающих лимфоцитов с помощью ИФА.

Суть способа заключается в следующем: на первом этапе нашего исследования было усовершенствована постановка и повышение диагностической точности теста АСЛ с помощью стандартизированного теста ИФА. Для этого предварительно лимфоциты, выделенные на фиккол-верографине, лизировали. Затем полученный лизат, подобно сыворотке крови, использовали в обычной постановке ИФА. Учет результатов проводился по уровню оптической плотности, точно также как в ИФА. Зависимость между АСЛ показаниями специфичностью и оптической плотности была прямая: чем больше АСЛ, тем больше рецепторов в лизате, и тем выше были значения оптической плотности в ИФА.

По контрольным образцам строили калибровочную кривую, определяющую зависимость пероксидазной активности выявляемой в ИФА от количества АСЛ, определенных при микроскопии, в опытных образцах определяли пероксидазную активность в ИФА и по кривой выявляли относительное количество АСЛ. Результаты исследования показали, что определяемая концентрация АСЛ при постановке традиционной реакции варьировалась у разных больных 2–3 раза, тогда как при АСЛ-ИФА-результаты оставались стабильными. У здоровых доноров АСЛ хламидийной специфичности не были выявлены, результаты были стабильно отрицательными. Таким образом, выявление АСЛ с помощью ИФА более объективная реакция, так как учет реакции осуществляется автоматически, что в значительной степени исключает «человеческий фактор» ошибок.

Разработанный нами способ постановки АСЛ-ИФА показал, как эффективный и экономичный метод диагностики.

Статистическая обработка материала проводилась с вычислением средних величин (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), возможной ошибки (p). Используются программы Excel 2000, Statgraphics Plus for Windows 2.1 и Statistic for Windows 5.0.

В третьей главе «Анализ результатов клинико-лабораторных исследований больных с урогенитальным хламидиозом и оценка эффективности диагностики метода АСЛ-ИФА» рассмотрен медико-демографический анализ характер и частота осложнений у 132 больных с урогенитальным хламидиозом.

Основные демографические характеристики анализируемой группы свидетельствуют, что низкий социально-экономический статус, относимый к факторам риска, для УГХ не актуален, так как 75,0% больных проживает в городе, 53,8% имеют высшее образование, 59,1% - женаты. Наибольшее число больных находится в возрастном периоде 18-24 года, что позволяет считать возраст до 24 лет установленным фактором риска хламидиоза, и определяет экономическую обоснованность перспективной стратегии скрининга с ограничением возрастного интервала от 15 до 24 лет.

По клиническому диагнозу больные острым УГХ составили – 62 (47,0%), хроническим – 70 (53,0%). Поражение уретры было с преобладанием подострого, торпидного, латентного течения (84,9% против 15,1% с острым уретритом). При изучении клинических проявлений хламидийной инфекции установлено, что поражение «верхнего отдела» урогенитального тракта наблюдается у более половины больных – 78 (59,1%), в сочетании с поражением придатков яичка – 16 (12,1%), в 2 (1,5%) случаях яичка и его придатков.

Представляет интерес распределение больных хламидийным простатитом по клиническим формам: наиболее высокая частота катарального простатита (66,7%), фолликулярный простатит составил 12,8%. Из 16 больных с фолликулярным простатитом у 10 отмечена микст-хламидийная инфекция. Паренхиматозный простатит регистрировался у 16 (20,5%) больных с хронической персистирующей инфекцией.

По данным трансректального УЗИ (ТРУЗИ), у всех 78 пациентов с уретропростатитом хламидийной этиологии были выявлены эхографические признаки, характерные для хронического воспалительного процесса в предстательной железе и семенных пузырьках: неоднородность структуры предстательной железы в виде распространенных гиперэхогенных областей, диффузные дегенеративные процессы, что объясняется высокой частотой бессимптомного хронического простатита (ХП). Микст-хламидийная инфекция сопровождалась более выраженными изменениями структуры предстательной железы (ПЖ).

Как известно, одним из возможных причин бесплодия является эпидидимит, который наблюдался у 18 (13,6%) пациентов, в 2,9% протекавший как орхоэпидидимит. Все 18 случаев эпидидимита наблюдались при хронической хламидийной инфекции, в 10 – при микст-хламидийной инфекции. Обращает внимание, что основная часть больных с эпидидимитом была представлена лицами наиболее репродуктивного возраста (20-29 лет) - 50,0%. Средний возраст пациентов составил - 23,4 лет. Давность заболевания колебалась от 3 месяцев до 6 лет, в среднем составив 2,5 года. Проведенное исследование показало, что длительно протекающая хламидийная инфекция с вовлечением верхних отделов уrogenитального тракта вызывает патоспермию у значительного числа больных, при эпидидимите достигая значительных цифр ($72,2 \pm 10,5\%$).

Спермиологическое исследование установило значительное снижение в секрете ПЖ лецитиновых зерен у 86,5% пациентов на фоне лейкоцитоза (преимущественно в виде скоплений до 30–50 в поле зрения), что подтверждает функциональные нарушения железы. Полученные нами данные показали, что у 1/4 больных наблюдается астенозооспермия (33/132), что подтверждается следующим: процент активноподвижных сперматозоидов составил в среднем 63,6%, что находится у нижней границы нормы; малоподвижных – 19,5%, неподвижных - 16,9%. У 21 (15,9%) больных процент активноподвижных сперматозоидов был ниже 50%. При хроническом течении заболевания число больных с низким процентом активноподвижных сперматозоидов в 3,8 раза превышало по сравнению с острым течением (24,3% против 6,4%). В структуре патологи-

ческих изменений первое ранговое место занимает повышенная вязкость спермы - у 62 (47,0%) больных.

Половые расстройства выявляются у 40% мужчин. Снижение эрекционной функции отмечено у 56 (42,6%) больных, отсутствие в утренние часы - у 14 (10,6%). Возможно высокий процент эректильной дисфункции (ЭД) связан с наличием факторов риска, ведущих к дисфункции эндотелия и/или структурных нарушений кровоснабжения полового члена: злоупотребление курением - у 42,4%, наличие сопутствующего сахарного диабета - у 3,8% больных. У 48 (36,4%) пациентов имелось преждевременная эякуляция, затрудненная – у 42 (31,8%), с болевым ощущением - у 5 (3,8%). Наиболее часто ускоренная эякуляция сопровождается невротическими проявлениями, что находит отражение и в нашем исследовании: у 30 (62,5%) из 48 больных с преждевременной эякуляцией.

Микст-хламидийная инфекция установлена у 89 (67,4%) больных. Более часто *S. trachomatis* ассоциировалась с 2 и более возбудителями ИППП - 71 (53,8%). Наиболее часто с микоплазмами (49,4%), *Ur. urealyticum* (38,2%) и трихомонадами (47,2%), с ЦМВ - 19,1%, ВПГ - 9,0%.

Рассмотрение ряда клинических показателей в зависимости от моно- и микстинфекции позволило получить следующие данные: при микстинфекции в 3 раза возрастает число пациентов с жалобами на дизурию (41,6% против 13,9%), выделения (71,9% против 65,1%) и боли в области промежности (42,7% против 34,9%); в 2,2 раза – поражение ПЖ (71,9% против 32,5% при моноинфекции). Все случаи эпидидимита и орхоэпидимита наблюдались при микстхламидийной инфекции.

Наиболее часто хронический простатит обусловлен хламидийно-микоплазменной инфекцией - 35 (54,7%), затем следует хламидийно-трихомонадная – 15 (23,4%), хламидийно-гарднереллезная - 8 (12,5%) и хламидийно-ЦМВ - 6 (9,4%). В основном микстхламидийная инфекция при ХП была представлена 2-4 инфекциями в сочетании (70,3%).

В подглаве «Сравнительная эффективность различных методов диагностики УГХ» нами проведена сравнительная оценка эффективности РИФ, ИФА и разработанного нами АСЛ-ИФА в диагностике хламидиоза. Всего было обследовано 85 пациентов. Полученные результаты показали, что наибольшая чувствительность получена при использовании АСЛ-ИФА - у 79 больных (92,9%), что статистически значимо по сравнению с результатами ИФА - у 70 (82,3%). Меньшую чувствительность по сравнению с АСЛ-ИФА показала РИФ - всего 65 случаев (76,4%).

Активность клеточного иммунитета при хламидиозе выражена. С помощью

ИФА и определения АСЛ выявляется специфическая иммунная реакция макроорганизма на хламидийную инфекцию и, видимо, часть В-клеток, продуцирующих антитела и регистрируемых в ИФА, обнаруживаются и в реакции определения АСЛ. В РИФ выявляются только антитела. Совпадение положительных результатов в ИФА и АСЛ-ИФА в 67 (78,8%) случаях, что значительно больше, чем совпадений положительных результатов РИФ и ИФА (55,0% и 64,7%) и РИФ и АСЛ-ИФА (58,0% и 68,2%). Несовпадений значительно больше было между АСЛ-ИФА и РИФ: 20 (23,5%) случаев положительных результатов в АСЛ-ИФА при отрицательных в РИФ. При положительной РИФ на хламидиоз только в 6 случаях (7,0%) определение АСЛ-ИФА давала негативные результаты. Отрицательные результаты ИФА с АСЛ-ИФА отмечены в 4 случаях (4,7%) и с РИФ не отмечено ни одного случая. Всего 6 отрицательных совпадений (7,0%) в РИФ и ИФА. У 21 здоровых доноров все реакции были отрицательными. Возможно, более высокая чувствительность теста АСЛ-ИФА в диагностике хламидиоза связана с тем, что в АСЛ-ИФА выявляются все специфические лимфоцитарные рецепторы IgA, IgM, IgG в отличие от ИФА и РИФ, с помощью которых выявлялись только специфические IgG.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что разработанный метод АСЛ-ИФА является наиболее эффективной методом в диагностике хламидиоза, которая позволяет выявить АСЛ, реагирующие с хламидийным антигеном.

В 4 главе «Оценка эффективности комплексного метода лечения урогенитального хламидиоза у мужчин» дана сравнительная эффективность усовершенствованного метода лечения УГХ и оценка полученных результатов.

Для оценки комплексной терапии УГХ с включением в схему стандартной терапии препарата «Ронколейкин®» были сформированы две группы пациентов. Основная группа (n=25) получала стандартную терапию с включением препарата Ронколейкин; группа сравнения (n=30) стандартную терапию с циклофероном.

Сравнительное изучение этиологической эффективности комплексного метода лечения ронколейкином показало, что у 23 (92,0%) больных наблюдалась элиминация хламидий. Неудачи лечения были зарегистрированы у 2 пациентов с хроническим простатитом. Данные по второй группе были 83,3% и 16,7% соответственно. Следовательно, установлена высокая этиологическая эффективность препарата ронколейкин (рис. 1).

При оценке клинических проявлений установлено, что положительная динамика как при первой схеме, так и второй схеме лечения были сходны. Так, по первой группе исчезновение гиперемии, отека губок уретры наблюдалось на

3 день, по второй группе - на 4,5 день; исчезновение дизурических явлений - на 3 и 4 день; исчезновение болевого синдрома - на 12 и 17,5 дни соответственно (рис. 2).

В результате обследования больных с уретропростатитом было выявлено уменьшение воспалительного процесса в урогенитальном тракте, при этом показатели приблизились к контрольным значениям. Показатели спермиологического обследования, соответствующие нормативным показателям, согласно рекомендациям ВОЗ (нормозооспермия), выявлены у 4 (16,0%) из 25 пациентов до лечения и у 12 (48,0%) после лечения. Таким образом, после лечения УГХ нормозооспермия в первой группе наблюдалась в 1,4 раза чаще, чем во второй группе (16,7% и 33,3%). Астенозооспермия, наблюдаемая у 8 (32,0%) пациентов, после лечения зарегистрирована только у 2 (8,0%); в группе сравнения - 30,0% и 13,3%. У больных с УГХ до лечения нормальная подвижность выявлена у 10 (40,0%) из 25 пациентов до лечения и у 19 (76,0%) после лечения. В группе сравнения - 33,3% и 63,3%, что в 1,2 раза ниже по отношению к первой группе.

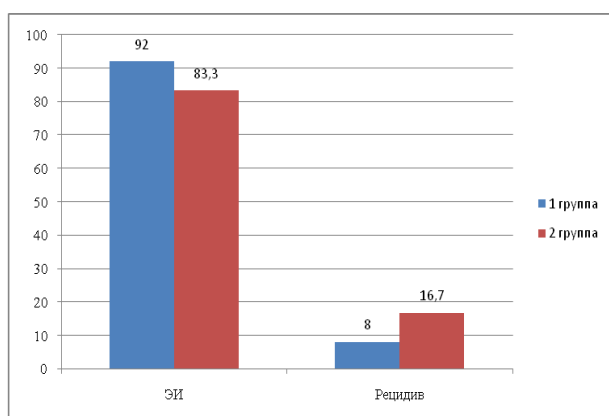


Рис.1. Этиологическая эффективность терапии ронколейкином в сравнении с циклофероном.

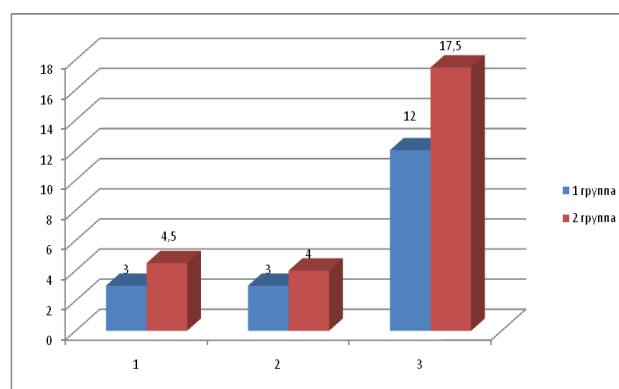


Рис.2. Динамика клинических симптомов (в днях): 1 - исчезновение воспалительных явлений, 2 - исчезновение дизурических симптомов, 3 - исчезновение болевого синдрома.

Состояние иммунитета у больных урогенитальным хламидиозом в процессе комплексного лечения были рассмотрены в сравнении от характера лечения препаратами (циклоферон или ронколейкином), а также показателями здоровых лиц (таблица 1).

После проведения лечения в обеих группах количество лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные дифференцировочные маркеры CD4+ (Т-хелперы), достоверно было выше исходных данных, причем в опытной группе показатели не имели достоверной разницы от нормоиммунограммы. Количество лимфоцитов,

экспрессирующих CD8+ дифференцировочные антигены (Т-супрессоры) к началу лечения у больных хламидиозом находились в пределах нормы. В динамике нами не отмечено заметного влияния проведенной терапии на количество CD8+-клеток

(Т-цитотоксических). Выявленный до лечения дисбаланс соотношения содержания CD4+ и CD8 с относительным дефицитом CD4+-клеток, ($p < 0,01$) было достоверно выше после лечения, и не имел достоверных отличий от нормоиммунограммы. Количество общего числа В-лимфоцитов (CD20+-клеток) достоверно сниженное до лечения ($p < 0,01$), а при иммуностимуляции повысилось в обеих группах в 1,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$), достигая уровня нормоиммунограммы. Содержание CD25+-клеток после проведения лечения в группе сравнения был отмечен, недостоверный рост показателя. После лечения ронколейкином отмечено заметное ($p < 0,001$) уменьшение числа CD25+-клеток.

Таблица 1 – Сравнительная субпопуляции лимфоцитов у больных УГХ на фоне лечения

Показатель	До лечения	После лечения Циклофероном	После лечения ронколейкином	Контроль (n=30)
CD3	57,1±1,7***	61,0±1,6*	59,1±2,1 ^s	61,5±1,9
CD4	38,8±1,5***	39,9±1,3 ^{*/ss}	45,2±1,2 ^{sss}	44,3±1,2
CD8	28,1±1,2	26,3±1,9	27,3±1,2	27,0±1,1
CD20	9,7±0,6**	11,2±0,7 ^s	11,9±0,6 ^{ss}	12,5±1,0
CD25	4,8±0,5	5,4±0,6	2,7±0,4 ^{sss}	3,2±0,4
ИРИ (CD4/CD8)	1,2±0,04***	1,52±0,07 ^{sss}	1,59±0,06 ^{sss}	1,62±0,06

Примечание: * достоверность различий при сравнении с контролем $p < 0,05$.

Резюмируя полученные результаты, можно констатировать, что проведенная иммунокорректирующая терапия урогенитального хламидиоза приводила к нормализации иммунологических показателей, сопоставимых с показателями нормоиммунограммы. Что подтверждается значительным регрессом клинических проявлений, улучшением репродуктивной функции, и это позволило повысить эффективность лечения с 82,4% до 92,0%.

Резюмируя работу, хотим подчеркнуть, что в своей работе мы попытались улучшить результативность диагностики и лечения УГХ на основе усовершенствования метода и дать научное обоснование новой тактике лечения с оценкой его результата. Полагаем, что цель и задачи исследования выполнены.

ВЫВОДЫ

1. Урогенитальный хламидиоз у мужчин характеризуется :

преобладанием хронического течения заболевания (53,0%) с высоким процентом осложнений (простатит, эпидидимит, орхоэпидидимит) (56,1%);

УГХ в 67,4% протекает как ассоциированная инфекция, в основном (53,8%) в сочетании с 2 и более ИППП (микоплазменной - 49,4%; уреаплазменной - 38,2%, трихомонадной - 47,2%); в ассоциации с ЦМВ в 19,1%, ВПГ в 9,0%; риск развития хронического простатита в 2 раза возрастает при микст-хламидийной инфекции (67,4% против 32,5% при моноинфекции).

2. Степень нарушений иммунитета и сперматогенеза у больных урогенитальным хламидиозом зависит от клинического течения заболевания.

При этом изменения иммунного статуса подтверждаются достоверным уменьшением количества CD3+, CD4+-клеток (Т-хелперы), приводящим к существенному снижению иммунорегуляторного индекса (соотношение содержания CD4+ и CD8+-лимфоцитов); снижению общего числа В-лимфоцитов (CD20+-клеток); Высокая частота поражений предстательной железы с вовлечением в воспалительный процесс яичка и его придатков сопровождается астенозооспермией в 72,2%;

3. Усовершенствованный способ выявления АСЛ с помощью ИФА для диагностики хламидиоза, показал высокую степень верифицирование инфекционного агента, при сравнительной оценке усовершенствованный способ выявления АСЛ с помощью ИФА был высоко чувствительным (92,9% случаев) против метода ИФА (82,3%), и РИФ (76,4%);

4. Разработанный способ комбинированной терапии УГХ, включающий иммунопрепарат ронколейкин на фоне антибиотикотерапии, позволяет повысить клиническую и этиологическую эффективность комплексного лечения до (92,0%); корригировать иммунологические и спермиологические показатели что подтверждается повышением количества CD3+, CD4+-клеток достигая уровня нормоиммунограммы; снижение количества CD25+-клеток, увеличением числа больных с нормозооспермией в 1.4 раза (16.7% и 33.3%);

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется практическим врачам, включить в диагностический комплекс при УГХ, и когда воспалительный процесс вовлечен в предстательной железе, придатков яичка АСЛ-ИФА диагностику.

Наряду с этим метод АСЛ-ИФА целесообразно рассматривать в качестве дополнительного теста для предположения персистирующего хламидиоза, что в свою очередь позволяет исключить диагностическую погрешность и тем самым улучшает результативность лечения.

2. УГХ нередко вовлекает в воспалительный процесс верхние отделы гени- талий и могут часто ассоциировать хламидии с микоплазмами, уреоплазмами, трихомонадами, следовательно, на этапе ведения больных включать адекватное обследование, так как эти патогенные симбионты являются фактором риска развития простатита, эпидидимита.

3. В комплексную терапию урогенитального хламидиоза следует включить ронколейкин как патогенетическая терапия коррекции нарушенного иммуните- та и сперматогенеза. Терапия должен назначаться по следующей схеме: ронко- лейкин – 500 тыс. МЕ на 0,9% изотоническом растворе хлорида натрия в/в ка- пельно медленно (продолжительность инфузии 4-6 часов с интервалом 3 дня, со скоростью 1-2мл/мин). На курс лечения – 2,5-3,5 млн.МЕ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мукажанов М.К.** Ассоциированные инфекции урогенитального тракта у женщин [Текст] / М.К. Мукажанов, К.С. Акышбаева, И.А. Калоиди, М.Х. Джусупгалиева и др. // Материалы третьего Всероссийского конгресса по ме- дицинской микологии. – Москва,- 2005. – С.64-65.

2. **Мукажанов М.К.** Моно- и микст инфекция урогенитального хламидио- за у мужчин [Текст] / М.К. Мукажанов // Астана Медициналык журналы. - 2009. - №2(54). - С.153-154.

3. **Мукажанов М.К.** Клинико-лабораторные данные комплексного обсле- дования мужчин, больных урогенитальным хламидиозом [Текст] / М.К. Мука- жанов // Гигиена, эпидемиология и иммунология. - 2010. - №4. - С.167-168.

4. **Мукажанов М.К.** Некоторые эпидемиологические особенности уроге- нитального хламидиоза у мужчин [Текст] / М.К. Мукажанов // Гигиена, эпиде- миология и иммунология. - 2010. - №4. - С.169-171.

5. **Мукажанов М.К.** Результаты клинико-лабораторного обследования мужчин, больных урогенитальным хламидиозом [Текст] / М.К. Мукажанов // Вопросы дерматологии и венерологии. - 2010. - №3-4. - С.128.

6. **Мукажанов М.К.** Микстинфекция у больных урогенитальным хлами- диозом у мужчин [Текст] / К.С. Акышбаева, М.К. Мукажанов, Б.А. Рамазанова и др. // Здоровье и болезнь. - 2010. - №10(95). - С.85-88.

7. **Мукажанов М.К.** Нарушение репродуктивной функции при урогени- тальном хламидиозе у мужчин [Текст] / М.К. Мукажанов // Здоровье и болезнь. - 2010. - №9(94). - С.76-79.

8. **Мукажанов М.К.** Современные аспекты диагностики урогенитальной хламидийной инфекции (обзор литературы) [Текст] / К.С. Акышбаева, М.К. Му-

кажанов, Б.А. Рамазанова и др. //Здоровье и болезнь. - 2010. - №10(95). – С.14-17 .

9. **Мукажанов М.К.** Клинико-эпидемиологические особенности урогенитального хламидиоза у мужчин [Текст] / М.К. Мукажанов, К.М. Мадибраимов // Хирургия Кыргызстана. - 2012. - №2. - С.87-89.

10. **Мукажанов М.К.** Ронколейкин в теарпии урогенитального хламидиоза [Текст] / М.К. Мукажанов // Хирургия Кыргызстана. - 2012. - №2. -С.89-91.

11. **Мукажанов М.К.** Влияние иммунокорригирующей терапии ронколейкином на иммунологические показатели у больных урогенитальным хламидиозом [Текст] / М.К. Мукажанов, К.С. Акышбаева, К.М. Мадибраимов // Хирургия Кыргызстана. - 2012. - №3. - С.28-30.

12. **Мукажанов М.К.** Урогенитальный хламидиоз у мужчин [Текст] / М.К. Мукажанов, К.С. Акышбаева, К.М. Мадибраимов // Сб. трудов научно- практической конференции «Микробиология: ее роль в медицине, науке, медицинском образовании». – Алматы,- 2012. - С.67-68.

13. **Мукажанов М.К.** Дифференциальная серологическая диагностика при некоторых урогенитальных инфекциях [Текст] / М.К. Мукажанов, Ю.А. Кузьмин, З.С. Садыкова // Сб. трудов научно-практической конференции «Микробиология: ее роль в медицине, науке, медицинском образовании». – Алматы,- 2012. - С.55-57.

14. **Авторское свидетельство на изобретение №49443 Республики Казахстан.** Способ выявления антигенсвязывающих лимфоцитов [Текст] // заявители и патентообладатели М.К. Мукажанов, Ю.А. Кузьмин, К.Р. Жиенбаев, З.С. Садыкова и др.- №49443; заявл.; опубл. 09.06.2005.

РЕЗЮМЕ

диссертации Мукажанова Марата Кенжетаевича на тему: «Нарушение иммунитета и сперматогенеза у больных урогенитальным хламидиозом мужчин и совершенствование методов патогенетической терапии (клинико-лабораторное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23. – урология

Ключевые слова: хламидийная инфекция, иммунитет, сперматогенез, лечение, диагностика.

Цель работы: улучшить результаты лечения урогенитального хламидиоза у мужчин, на основе усовершенствования методов диагностики и терапии с учетом состояния иммунитета и сперматогенеза.

Методы исследования: использован комплекс клинических и лабораторных методов исследований, ТРУЗИ, спермиологический анализ, иммунологические.

Объект исследования: в работе представлены результаты клинико-лабораторного исследования больных 132 мужчин с урогенитальным хламидиозом.

Результаты исследования и их новизна: Впервые усовершенствована диагностика урогенитального хламидиоза, способом выявления антигенсвязывающих лимфоцитов с помощью иммуноферментного анализа и как высоко чувствительный метод, позволяющий провести скрининг диагностики латентного поражения урогенитального тракта.

Показана эффективность этиопатогенетической комбинированной терапии с включением ронколейкина, что позволило повысить эффективность лечения (92,0% против 83,3% в группе сравнения), а также достигнуто регресс воспалительных процессов в репродуктивных органах, улучшение показателей спермограммы и нормализации иммунологических показателей.

Область применения: урология.

Мукажанов Марат Кенжетаевичтин «Урогениталдык хламидиоз менен ооруган эркектердин иммунитетинин жана сперматогенезинин бузулушу жана патогенетикалык терапиянын ыкмаларын өркүндөтүү (клиникалык-лабораториялык изилдөөлөр)» 14.01.23-урология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

КОРУТУНДУСУ

Өзөктүү сөздөр: хламидиялык инфекция, иммунитет, сперматогенез, дарылоо, дартты аныктоо (диагностика).

Иштин максаты: Эркектердин иммунитетин жана сперматогенезин эске алуу менен, дарттапманы жана дарылоону өркүндөтүүнүн негизинде, урогениталдык хламидиозду дарылоонун натыйжасын жакшыртуу.

Изилдөө чөйрөсү: Бул иште урогениталдык хламидиоз менен ооруган 132 эркектин клинико – лабораториялык изилдөөнүн натыйжасы көрсөтүлгөн.

Изилдөө ыкмалары: комплекстүү клинико-лабораториялык ыкмалар колдонулдуу, ТРУЗИ, иммундук, спермиологиялык изилдөөлөр.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы. Алгачкы жолу антиген байланыштыруучу лимфоциттерди табуу ыкмасы өркүндөтүлүп, урогениталдык хламидиоз дартын аныктоодо, өтө жогорку сезгичтүү ыкма

экенин көрсөтүп жана аталган ыкманы сезгенүүнүн клиникалык белгилери жок болгон учурда да урогениталдык тракттын оруй баштаганынын скрининги үчүн колодонууга мүмкүндүк берет

Кошкөмөктөлгөн терапияда колдонулган ронколейкидин алгачкы жолу патогенетикалык натыйжалуугу аныкталып, бул дарылоонун натыйжалуулугун жогорлотууга шарт түзүлдү (салыштууру тобунда 83,3 пайыз, ага каршы 92,0 пайызды түздү), мындан башка заара жыныс жолдоруунун сезгенүүлөрүн төмөндөтүүгө, спермограмма жана иммундук көрсөткөчтөрдү нормалдаштырууга мүмкүнчүлүк берди.

Колдонуу тармагы: урология.

SUMMARY

of the dissertation by Mukazhanov Marat: “Disorders of immunity and spermatogenesis at male patients with urogenital chlamydia and improvement of methods of pathogenetic therapy (clinical and laboratory research) ” for the degree of Candidate of Medical Sciences in 14.01.23 – urology.

Key words: chlamydia infection, immunity, spermatogenesis, treatment, diagnosis.

Goal of research: to ameliorate results of treatment of urogenital chlamydia at male on basis of improvement of diagnostic methods and therapy considering status of immunity and spermatogenesis.

Subject of research: complex of clinical and laboratory methods, TRUS, analysis of sperms, immunological methods were used.

Methods of research: results of examination and clinic-laboratory investigations of 132 male patients with urogenital chlamydia.

Results and novelty: improvement of urogenital chlamydia diagnostics was realised by using of immunofluorescent analysis of defining of antigenbound lymphocytes as a very sensitive method for screening of latent affection of urogenital tract diagnostics.

The efficiency of ethyopathogenic combined therapy including using of rionkoleykin is shown in this efficiency of treatment (92,0% vs 82,3% in control group), and regress of inflammatory in reproductive organs was reached.

Scope: urology.

Подписано к печати 13.05.2013г. Формат бумаги 60x90/16.
Бумага офс. Печать офс. Объем 1,0 п.л. Тираж 120 экз. Заказ 228.
г.Бишкек, ул. Белорусская 132, ИЦ «NRG-print»