

УДК 616.992.282

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗОМ

**П.А. Сильницкий, Р.А. Аравийский,
Э.М. Гальцевич, Г.А. Соколова**

Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования,
Россия

© Коллектив авторов, 2003

Существует устоявшееся мнение, что кандидоз — вторичная инфекция, развивающаяся на фоне дефицита иммунитета. В подавляющем большинстве случаев это совершенно справедливо. Однако при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек (ХККС) — заболевании генетически обусловленном и протекающем в течение всей жизни больного, может возникнуть иная ситуация. Накопление большой биомассы гриба в организме и выделение в связи с этим значительных количеств БАВ, по-видимому, может первично воздействовать на органы эндокринной системы и, в частности, изменить выработку гонадотропных гормонов. Так, у 25% больных ХККС мужчин была снижена копулятивная функция, происходило достоверное снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (Т) в сыворотке крови, олигоспермия 1–3 степени. Эти нарушения были вторичны в ходе длительно протекающего заболевания ХККС. В то же время, они усугубляли иммунодефицит и способствовали более тяжелому течению кандидоза.

Ключевые слова: гипогонадизм, кандидоз, снижение копулятивной функции

CONDITION OF PITUITARY- GONADE SYSTEM IN MEN WITH CANDIDOSIS

**P.A. Silnitskiy, R.A. Aravijskij,
E.M. Galtsevich, G.A. Sokolova**

St. Petersburg Medical Academy of
Postgraduate Education, Russia

© Collective of authors, 2003

Candidosis often is a secondary infection, developing on the background of immune defects. In the overwhelming majority of cases this is fairly. However, in chronic candidosis of skin and mucous membranes (CCSM) — a disease genetic stipulated and running during the whole life of patient, can appear other situation. Accumulation of fungal biomass of in macroorganism and section in this connection the large quantities of BAS, probably, can primary act upon endocrine system organs and, in particular, to change a production of gonadotrope hormones. So, 25% men with CCSM had reduced copulative function, a reliable reduction of level FSG, LG, T in the blood serum, and the 1st — 3d degree oligospermia. These disturbances were the secondary in the course of long running disease (CCSM). In the same time, they increased immunodeficiency and promoted more serious current of candidosis.

Key words: candidosis, hypogonadism, reduction of copulative function

Известно, что мужчины и женщины не одинаково часто заболевают кандидозом [1–7]. Андрогены ослабляют пролиферацию и функцию лимфоидной ткани, силу иммунного ответа [8–11]. Усиление иммунного ответа у животных-самцов после кастрации также служит подтверждением угнетающего эффекта тестостерона на иммунитет [10–12]. Орхидэктомия у мышей увеличивает объем лимфоидной ткани и снижает нормальную скорость тимической инволюции. *In vitro* было показано, что введение гонадотропных гормонов не кастрированным животным приводило к атрофии вилочковой железы [2,12].

Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин, страдающих кандидозом, изучено мало. В научной литературе недостаточно данных о взаимоотношении системы мужского гонадостата и иммунной системы при кандидозе. Полученные при изучении системы гипофиз-гонады результаты помогут расширить представление о патогенезе кандидоза и могут быть использованы в целях усовершенствования методики лечения больных [13–16].

Мы обследовали 30 мужчин в возрасте от 18 до 43-х лет с различными формами гипогонадизма: гипогонадотропным гипогонадизмом — 15 мужчин и гипергонадотропным — 15 мужчин.

В группу с гипергонадотропным гипогонадизмом вошли 12 пациентов с синдромом Клайнфельтера, 1 — с ложным синдромом Клайнфельтера /кариотип 46 XY/, 1 — с синдромом Шерешевского-Тернера, 1 — с Сертоли-клеточным синдромом (синдромом Дель-Кастильо). В группу с гипогонадотропным гипогонадизмом вошли 9 пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом в результате вредных воздействий на гипоталамо-гипофизарную систему в интранатальном периоде, 3 — с адипозогенитальной дистрофией (синдромом Фрелиха-Бабинского), 1 — с ольфакто-генитальным синдромом Кальмана-Де Мерсье, 2 — с гипогонадизмом, с преимущественным дефицитом ФСГ.

Данные микологического обследования здоровых, а также больных гипогонадизмом с наличием и без наличия кандидоза представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Результаты микологических исследований
здоровых мужчин и пациентов с
гипогонадизмом на наличие *Candida albicans***

Материал	Количество КОЕ на 1 мл биосубстрата		
	Здоровые мужчины (n=10)	Гипогонадизм без клинической картины кандидоза (n=15)	Гипогонадизм с ХККС (n=14)
Соскоб из ротовой полости	единичные	±	+
Мокрота	100-1000	600	4000
Кал	100-2000	100	10 000
Тампон из уретры	600-2000	2 0	10 000
Эякулят	нет	нет	нет
Псевдомонелиальная форма	нет	нет	есть

Примечание: + дрожжевые почкующиеся клетки *C. albicans* в большом количестве; ± единичные дрожжевые почкующиеся клетки *C. albicans*

Из таблицы следует, что в результате проведенного микологического исследования у больных с различными нарушениями гонадостата кандидоз не был выявлен. У больных гипогонадизмом с ХККС выявлена повышенная колонизация клетками *C. albicans*, включая псевдомонелиальную форму. При посеве эякулята, роста дрожжевых колоний не выявлено ни в одной из групп.

У больных гипогонадотропным и гипергонадотропным гипогонадизмами обнаружено снижение Т-клеточного звена иммунитета, т.е. достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+). Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) происходило за счет снижения CD4+.

При обследовании 35 мужчин в возрасте от 18 до 43-х лет, страдающих ХККС, у 17 больных был выявлен гипогонадотропный гипогонадизм. Клинические проявления ХККС были типичными и выражались поражением слизистой оболочки полости рта у 17 человек, кистей рук и стоп (с паронихиями и онихиями), висцеральных органов (кандидозный эзофагит и бронхит) — у 7.

Анамнестически первые проявления кандидоза (стоматит, глоссит, «заеды») наблюдали у 14 больных в возрасте от 3-х до 10 лет, у 3-х больных — старше 16 лет. У 11 больных процесс носил распространенный характер с одновременным поражением слизистых оболочек полости рта, кожи и ногтевых пластинок. У 5 больных гипогонадизмом встречали гнездную алопецию, у 1 — тотальную алопецию.

При объективном осмотре 17 мужчин ХККС размеры гениталий и вторичные половые признаки были в пределах нормы. В то же время, в анамнезе у них была выявлена задержка полового развития. Несмотря на отсутствие клинических признаков гипогонадизма у мужчин с ХККС, копулятивная функция у них была понижена; кроме того, обнаружено достоверное снижение уровней ФСГ, ЛГ,

Т в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин. Коэффициент ЛГ/Т был повышен. Средний уровень пролактина (ПРЛ), хотя и был в пределах нормы, но оказался выше по сравнению с соответствующими показателями у здоровых мужчин. Данные гормонального исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Содержание ФСГ, ЛГ, ПРЛ, тестостерона
в сыворотке крови у мужчин, страдающих
хроническим кандидозом кожи и слизистых
оболочек**

Группы	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)	Т (нмоль/л)	ПРЛ (мМЕв/л)	Коеф-фициент (ЛГ/Т)
Здоровые мужчины (n = 20)	4,3±0,2	6,8±0,4	12,6±0,8	192±10,4	0,5±0,01
Больные ХККС (n = 17)	1,4±0,1*	4,5±0,7*	5,6±1,4*	243±9,3 *	0,9±0,01*

* p < 0,05 (сравнение со здоровыми мужчинами)

С целью уточнения уровня повреждения в системе гипотиз-гонады у мужчин, страдающих ХККС с нарушением копулятивной функции, была проведена функциональная проба тестискул с однократным внутримышечным введением хорионического гонадотропина (ХГ) из расчета 2000 ЕД/м² поверхности тела. Пробой с ХГ показано, что реакция на гонадотропную стимуляцию у больных с ХККС, с нарушением половой функции, была ослаблена.

В группе больных ХККС (5 человек) с нарушением копулятивной функции и с исходно низким уровнем ЛГ в сыворотке крови (2,5±0,2 МЕ/л) проведена проба с верошпионом в дозе 150 мг/м² в течение 5 дней. Достоверное повышение уровня ЛГ в сыворотке крови (3,7± 0,3 МЕ/л) через 120 часов служит доказательством того, что ослабление функционального состояния гонадотрофов являлось относительным, имелись сохраненные функциональные резервы гонадотропной функции гипотиза.

Таблица 3.

**Состав эякулята у больных с хроническим
кандидозом кожи и слизистых оболочек**

Показатели	Больные с ХККС (n=17)	Здоровые мужчины (n=20)	Норма по Михайличенко В.В. 1990 г. [17]
Объем эякулята (мл)	2,0±0,7*	4,0 ± 0,1	2,0 — 5,0
Концентрация сперматозоидов (млн./мл)	31,4 ± 3,1 *	41,5 ± 3,7	50 — 60
Живые сперматозоиды (%)	50,2± 1,7*	86,1±2,9	> 80 %
Активно подвижные сперматозоиды (%)	23,4±1,1 *	54,4±1,7	70% — 80%
Малоподвижные сперматозоиды (%)	24,7±0,8 *	20,3±2,0	< 30 %
Патоморфы спермиев (%)	51,9±2,2 *	25,5±1,9	5% — 24%
Концентрация фруктозы (ммоль/л)	7,1±2,3 *	13,1±0,8	14,0
Лецитиновые зерна	немного	много	много

* p < 0,05 (в сравнении со здоровыми мужчинами)

Из таблицы 3 следует, что при оценке спермограммы у мужчин с гипогонадизмом и ХККС были выявлены нарушения в виде олигозооспермии 1-3 степени.

Результаты иммунологического обследования у мужчин, страдающих ХККС и гипогонадизмом, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты иммунологического обследования у мужчин, страдающих ХККС и гипогонадизмом

Показатели	Здоровые мужчины (n=15)	Мужчины с ХККС и гипогонадизмом (n=17)
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2^*$
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	$3,9 \pm 0,07$	$2,5 \pm 0,1^*$
$\text{CD3} \times 10^9/\text{л}$	$2,5 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,3^*$
$\text{CD4} \times 10^9/\text{л}$	$1,7 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,2^*$
$\text{CD8} \times 10^9/\text{л}$	$0,8 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,1^*$
Иммунорегуляторный индекс	$2,1 \pm 0,02$	$4,0 \pm 0,2^*$
Ig M г/л	$1,9 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,02$
Ig A г/л	$1,8 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,07^*$
Ig G г/л	$10,1 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,15^*$
Антитела к ткани	/1/ 1:80	/2/ 1:160 1:320

/*/ $p < 0,05$ (по сравнению со здоровыми мужчинами)

Из таблицы следует, что у больных ХККС и гипогонадизмом отмечалось снижение общих ($\text{CD3 } 5+0$), хелперных ($\text{CD4 } 5+0$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($\text{CD8 } 5+0$) и повышение иммунорегуляторного индекса, в отличие от больных с различными формами гипогонадизма, без кандидоза. Уровень иммуноглобулинов класса А (Ig A) был снижен, тогда как уровень иммуноглобулинов класса G (Ig G) был повышен ($p < 0,05$). Количество лимфоцитов и нейтрофилов у больных гипогонадизмом с ХККС были достоверно снижены по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [2, 4].

Антитела к ткани тестикул у больных с гипогонадотропным гипогонадизмом обнаружены в разведении 1:80–1:640 (при норме 1:40) у 4-х человек; при гипогонадотропном гипогонадизме — в разведении 1:80–1:160 — у 5-ти человек. Однако эти антитела в титре 1:160–1:640 были выявлены только у 2 из 14 больных гипогонадизмом при ХККС.

Влияние компенсации нарушенной функции гонад у мужчин на течение кандидоза можно проследить по следующим данным. Всем больным, после уточнения вида *Candida*, его локализации, органности поражения, степени обсемененности и интоксикации на фоне вторичной инфекции назначали соответствующую терапию антимикотическими препаратами в зависимости от степени воздействия на данный орган и его осложнения от проведенного лечения.

При назначении антимикотической терапии проводили подбор антифунгальных препаратов с учетом степени тяжести и обострения кандидозной инфекции. В настоящее время на вооружении имеется достаточный выбор антимикотических средств (производные имидазола и триазола, алли-

ламиновые соединения) для местного и наружного применения. Мы учитывали также возможное взаимодействие антифунгальных препаратов с назначением гормональных препаратов. Наилучший терапевтический эффект давало назначение антифунгальных препаратов нового поколения (дифлюкан, орунгал), особенно — при тяжелой сопутствующей патологии. При применении дифлюкана по 100-150 мг/сутки стихание кандидозного процесса на слизистых оболочках отмечали в среднем на 3-7 день от начала лечения. По завершении курса терапии (21-28 дней) *Candida* отсутствовали при микроскопии и культуральном исследовании у 90% больных. Кроме того, при проведении терапии дифлюканом период полувыведения антипирина оставался на прежнем уровне, что указывало на отсутствие индукции цитохрома Р-450 при приеме препарата; побочных эффектов со стороны печени или эндокринной системы пациента не отмечали.

Так как у больных, страдающих ХККС, выявлялось снижение Т-клеточного звена иммунитета, параллельно всем больным назначали антиоксиданты в виде витаминов А, Е, С, витамины группы «В», фибс, а также иммуномодуляторы (тимоген, левомизол, малые дозы дибазола, нуклеинат натрия).

Препараты анаболических стероидов, гонадотропные препараты и андрогены назначали только тем больным, которые имели выраженные признаки задержки полового развития, клинические признаки гипогонадизма, нарушение копулятивной функции.

Мужчины с гипогонадотропным гипогонадизмом, с нарушением копулятивной функции получали, кроме антимикотиков, профаси внутримышечно по 1,5-2 тысячи ЕД 3 раза в неделю в течение 2 месяцев, затем sustanon — 250 внутримышечно 1 раз в 3 недели в течение 3-4 месяцев.

Учитывая, что нарушение системы гонадостата имели больные с более тяжелым течением ХККС, лечение их протекало длительно, с повторными госпитализациями.

У мужчин на фоне антимикотической терапии в сочетании с гонадотропными препаратами или андрогенами появилось либидо, усилились эрекции, улучшились эякуляции [2, 12, 14].

У мужчин с ХККС отмечено снижение рецидивов заболевания с урежением повторных госпитализаций [2].

Больные с нарушением копулятивной функции имели более тяжелое течение ХККС и, вследствие этого, требовалась более массивная антимикотическая терапия по сравнению с больными этой группы, но с сохранной половой функцией [2, 16].

Как видно из таблицы 5, после проведенного комплексного лечения показатели ЛГ, ФСГ и Т в крови у мужчин с ХККС достоверно повысились, и отмечено достоверное снижение ПРЛ в сыворотке крови.

Таблица 5.

Содержание ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Т в сыворотке крови у мужчин, страдающих хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, после проведенного комплексного лечения

Пациенты	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)	Т (нмоль/л)	ПРЛ (мМЕ/л)	Коэффициент (ЛГ/Т)
Здоровые мужчины (n = 20)	4,3±0,2	6,8±0,4	12,6±0,8	192±10,4	0,5±0,01
Больные ХККС (n = 17)	2,5±0,2 *	6,0±0,5	11,6±0,3	211±11,5	0,5±0,03

* $p < 0,05$ (по сравнению со здоровыми мужчинами)

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что имеющиеся гормональные изменения в системе гипофиз-гонады играют существенную роль в нарушении копулятивной функции у больных ХККС [2]. У больных с нарушением копулятивной функции ХККС приобретал более тяжелое течение.

У больных ХККС с гипогонадизмом отмечали снижение CD8+ и повышение ИРИ, в отличие от больных с различными формами гипогонадизма, у которых было выявлено снижение общего количества CD3+ и, особенно, CD4+.

Состояние гуморального иммунитета не претерпевало больших изменений у больных ХККС с гипогонадизмом. Количество нейтрофилов у больных гипогонадизмом с ХККС было достоверно снижено по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [2, 9].

Таким образом, у мужчин, страдающих ХККС, впервые выявлены нарушения в системе мужского гонадостата, которые выражались в снижении копулятивной функции, нарушении спермограммы в виде олигоспермии 1-3 степени, понижении уровней гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови.

На основании полученных данных можно считать, что нарушения в системе мужского гонадостата у больных ХККС вторичны вследствие длительно текущего хронического кандидоза. Развившись у этих больных и усугубляя иммунодефицит, они способствовали более тяжелому течению кандидоза.

У больных с различными формами гипогонадизма имелись менее серьезные нарушения в иммунной системе, что предохраняло их от развития кандидоза [2].

Косвенным подтверждением того, что тяжелое течение кандидоза могло приводить к гипогонадизму, являлись мужчины, страдающие ХККС с детского возраста, у которых обнаружено снижение гонадотропинов и тестостерона.

При выявлении клинических и лабораторных признаков нарушений в системе гипофиз-гонады у больных ХККС с гипогонадизмом необходимо включать в лечение гонадотропные препараты или препараты тестостерона в зависимости от снижения секреции гонадотропинов или тестостерона.

На основании полученных нами данных можно считать, что поражение системы гонадостата у мужчин с ХККС обусловлено, по-видимому, токсико-аллергическим влиянием грибов как на тестикулы, так и на продукцию гонадотропинов, т.е. являются вторичными по отношению к тяжелому течению ХККС. В пользу этого представления свидетельствовала обратимость в системе гипофиз-гонады в результате лечения. С учетом отсутствия данных в пользу кандидоза и кандидоносительства у всех обследуемых нами больных с различными формами гипогонадизма нельзя отвести существенной роли нарушениям в системе мужского гонадостата в патогенезе ХККС. Однако можно предположить, что развивающиеся нарушения системы гипофиз-гонады у мужчин с ХККС утяжеляют течение заболевания и снижают эффект антимикотической терапии. В пользу этого предположения служит тот факт, что у мужчин с нарушениями в системе гонадостата течение ХККС было более тяжелым, чем у мужчин с нормальными показателями системы гипофиз-гонады [2].

ВЫВОДЫ

1. У 25% мужчин с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек была нарушена копулятивная функция, имелись достоверное снижение уровней ФСГ, ЛГ, Т в сыворотке крови, повышение коэффициента ЛГ/Т и олигозооспермия 1-3 степени. Эти нарушения у них были вторичны вследствие длительно протекающего хронического кандидоза.
2. Нарушения в системе гипофиз-гонады у мужчин с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек усиливают иммунодефицитное состояние и способствуют более тяжелому течению кандидоза.
3. У мужчин с гипергонадотропным и гипогонадотропным гипогонадизмом ни в одном случае не был выявлен кандидоз.
4. У мужчин, больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек и гипогонадизмом требовалось комплексное лечение, включающее компенсацию гипогонадизма, антифунгальные и иммунотропные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология, патология мужского аутоиммунного бесплодия. — М., 2001.
2. Гальцевич Э.М. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин и подростков, страдающих хроническим кандидозом: Автореф. дисс... канд.мед.наук.- СПб., 1995.- 19 с.
3. Риор С.Е., Левайк У.К., Макнейл М.М. Лечение вульвогенитального кандидоза //Ж. Заболевания, передаваемые половым путем. -1996. — №5.- С.18-27.
4. Соколова Г.А., Сильницкий П.А. Кандидоз мочеполовых органов у мужчин //Ж. Вестн. дерматол.-1997.- № 3.- С. 11-13.
5. Catterall R.D. Urethritis and balanitis due to *Candida*. //J.Clinic.Pathol.-1988.-Vol.42.-P1033-1038.
6. Griffin J.E., Wilson J.D. Disorders of the testes & male reproductive tract / In: Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed, J.D. Wilson, D.W. Foster (eds), Philadelphia, Saunders.-1992.- P. 799-852.
7. Zdolsek B., Hellberg D., Froman G., et al. Vaginal microbiological flora & sexually trasmitted disesses in women with recurrent or current vulvavaginal candidiasis. //Infection.- 1995.-Vol.23.-№2.-P 81-84.
8. Козлов Г.И. Заболевания мужских половых желез. /В кн.: Клиническая эндокринология, под редакцией Старковой Н.Т. — М.: Медицина, 1991.-510 с.
9. Насонов Е.А. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека //Ж. Тер. архив.-2001.- № 8.- С. 43-46.
10. Устинкина Т.И. Клиническая интерпретация нарушения функции яичек //Ж. Пробл. эндокринолог.- 2002.- № 3.- С. 77-40.
11. Ahonen P., Perheentupa K., Mienttinen N. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in series of 68 patients. //N. Engl. J. Med.- 1991.- Vol.322.- P. 1829-1836.
12. Haynes B.F., Fauci A.S. Introduction to the immune system/ In: Harrison's Prinsiples of Internal Medicine Fanci A.S. et al., eds 14-th ed. New York: McGraw-Hill,-1998.-P.1753-1776.
13. Романюк Ф.П., Барклай-де-Толли М.Н., Чернопятава Р.М. и др. Катамнез больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек //Ж. Вестн.дермат.-1997.-№ 5.- С.40-43.
14. Романюк Ф.П., Соколова Г.А. Терапия кандидоза у больных с эндокринными нарушениями //Мат. Международная информационно-практическая конференция по реабилитации детей-инвалидов с редкими генетическими заболеваниями «Врачи мира — пациентам». — СПб., 1998.- С.63.
15. Хмельницкий О.К. Оппортунистические микозы как проблема инфекционной патологии //Мат. Кашкинских чтений. — СПб, 1998.- С.16-17.
16. Boyd A.E., Gagel R.F. Disorders affecting multiple endocrine systems/ In: Harrison's Prinsiples of Internal Medicine K.J.Isselbacher, E.Braunwald, J.D.Wilson et al. 13th ed. NewYork. McGraw-Hill. -1994.-P.2052-2055.
17. Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин. Руководство по андрологии.- Л., 1990.- С.297-335.

Поступила в редакцию журнала 15.01.2003

Рецензент: Мирзабалаева А.К.

