

Маласезійна інфекція геніталій: нові можливості підвищення ефективності лікування хворих з ІПСШ

Дюдюн С. А., Горбунцов В. В.

Дніпропетровська державна медична академія

МАЛАССЕЗИЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ ГЕНИТАЛИЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИППП

Дюдюн С. А., Горбунцов В. В.

MALASSEZIA INFECTION OF GENITALS: THE NEW POSSIBILITIES OF INCREASING EFFICIENCY OF TREATING PATIENTS WITH STD

Dyudyun S. A., Gorbuntsov V. V.

Лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на сьогоднішній день – одна з найбільш актуальних проблем сучасної наукової медицини та охорони здоров'я. На загальноприйнятий погляд, це обумовлено майже пандемічною поширеністю цієї патології серед населення, численністю її форм та різновидів, розмаїтістю та складністю спричинених нею проявів, тяжким характером її ускладнень та наслідків. Важливо й те, що ІПСШ часто обумовлюють втрату репродуктивної функції, працездатності та суттєво погіршують якість життя, – і не тільки самих хворих, але й соціально пов'язаних з ними багатьох інших людей [7, 9, 11, 17, 24, 29, 37, 43].

Захворювання, обумовлені ІПСШ, уражують усі верстви та вікові групи населення. Треба зазначити й те, що зараження ІПСШ здійснюється не виключно статевим шляхом (при статевих контактах): стійкість збудників ІПСШ до чинників зовнішнього середовища та значної більшості засобів дезінфекції обумовлює вражаючу кількість можливостей, не пов'язаних зі статевими контактами, прямих та непрямих умов та способів зараження та передачі цієї інфекції [19, 24, 29, 37]. Ці епідеміологічні особливості обумовлюють те, що в значній кількості клінічних випадків зараження хворих на ІПСШ відбувається не при статевих контактах, – коли особи усвідомлюють можливість зараження та вживають певні профілактичні заходи, – а при інших обставинах (відвідування басейнів або купання в інших місцях; зайняття професійною діяльністю, спортом; оздоровчі процедури) [29, 37, 43].

Незважаючи на досягнення сучасної фармакології, проблему лікування ІПСШ не можна визнати вирішеною. На цей час не існує «універсального» лікувального засобу, який був би здатний забезпечити санацію хворого з урогенітальною інфекційною патологією. Ця проблема обумовлена численністю та надзвичайною різноманітністю відомих збудників ІПСШ.

Сучасна медицина нараховує кілька десятків, серед самих розповсюджених у світі, збудників урогенітальних інфекцій; до цієї групи входять представники вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, багатоклітинних мікро- та макроорганізмів [9, 16, 29, 43]. Різноманіття їх морфологічних та фізіологічних властивостей обумовлює те, що ефективні – по відношенню до одних збудників – лікарські засоби часто не тільки не ефективні по відношенню до інших, але й створюють умови до їх росту та розвитку спричиненої ними патології (як це відомо щодо розвитку кандидозу у пацієнтів, яким проводилася нераціональна – саме в сенсі можливості розвитку грибкової патології – антибактеріальна терапія) [11, 26, 38, 47].

Виходячи з цього, аксіомою раціональної терапії хворих з ІПСШ є визначення в кожному конкретному клінічному випадку збудника захворювання та вибір лікарського засобу відповідно чутливості до нього визначеної інфекції [9, 16, 28, 43].

Вивчення особливостей фізіології та патології відомих збудників ІПСШ дали можливість значно підвищити ефективність лікування хворих з цією патологією; але не всі аспекти цієї пробле-

ми з'ясовані, і дослідження у цьому, безумовно актуальному для сучасної медицини напрямку тривають.

Проблема ефективної терапії ППСШ не обмежується необхідністю визначення окремого збудника захворювання та вибору відповідного лікарського засобу. У сучасних дослідженнях, присвячених ППСШ, підкреслюється, що в переважній більшості випадків у хворих має місце поліінфекція [9, 16, 28]. Треба відзначити, що фігурантами такого поліінфекційного процесу часто виступають не тільки свідомо патогенні збудники, але й такі мікроорганізми, патогенність яких рядом авторів вважається умовною або патогенність яких до цього часу не повністю з'ясована [9, 16, 28, 29].

Для практичної медицини важливими є наукові дані про те, що у співіснуванні, через можливості симбіозу та антагонізму, мікроорганізми набувають таких особливих властивостей, які не мають окремо; це обумовлює особливості проявів патології, а також суттєві складнощі у діагностиці та лікуванні подібних випадків [9, 16, 28]. Асоціація збудників ППСШ робить обов'язковим для призначення ефективної терапії визначати в кожному клінічному випадку всі інфекційні агенти, які є у конкретного пацієнта і які можуть брати участь у розвитку в нього урогенітальної патології, та враховувати всі їх особливості (як окремо, так і в співіснуванні), що визначають обумовлені ними особливості патологічного процесу [4, 9, 16, 28].

Найбільш частими збудниками урогенітальної патології вважаються [8, 11, 12, 17, 24, 25, 29, 37]:

- *Chlamydia trachomatis*;
- *Trichomonas vaginalis*;
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Candida albicans*.

Відомо і має важливе практичне значення те, що через особливості власної морфології та фізіології кожний з них обумовлює певні особливості проявів захворювання та визначає особливості у обстеження та лікуванні хворих. Урахування цього моменту в клінічній практиці дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування хворих з ППСШ та запобігти виникненню серйозних ускладнень. Особливості патології, обумовлені характером взаємовідношень цих збудників при співіснуванні в організмі людини, також мають суттєве значення у діагностиці та лікуванні хворих з урогенітальними інфекціями [2, 7-9, 11, 12, 16, 19, 24, 25, 27, 28, 31, 36, 37].

Перспективу подальшого розвитку науково-практичних досліджень ППСШ можна бачити в тому, що дослідженнями останніх років виявлено та встановлено патогенну роль багатьох «нових» інфекційних агентів, які можуть передаватися статевим шляхом та призводити до розвитку захворювання у людини [4, 9, 16, 29]. Значна кількість з цих інфекційних агентів (коринебактерії, йерсінії та ін.) була добре відомою клініцистам за можливістю спричинення ними захворювань (інших, не урогенітальних) органів та систем, – але роль їх у розвитку урогенітальної патології стало можливо визначити лише завдяки цілеспрямованим дослідженням; результати цих досліджень також дозволили суттєво підвищити ефективність лікування хворих з ППСШ. Тому роботи щодо вивчення ролі відомих збудників патології та коменсалів організму людини у виникненні та розвитку урогенітальної патології визнано перспективним напрямком досліджень.

Треба відзначити, що особливу роль у патології людини відіграють грибові мікроорганізми. Проблеми медичної мікології посідають одно з чільних місць у переліку першочергових напрямків сучасних досліджень.

Визначення ролі та значення дріжджеподібних грибів роду *Candida* у виникненні та розвитку генітальної патології відкрило для клінічної медицини в цілому та дерматовенерології зокрема перспективний напрямок досліджень проблеми кандидозу [26, 38, 50]. Значення кандидозної інфекції, – як збудника захворювання, так і сапрофіту, – для виникнення та розвитку генітальної патології загальновідоме. Багато робіт було присвячено дослідженню цього аспекту патології ППСШ, результати цих досліджень мають беззаперечну практичну значимість, оскільки дозволили суттєво підвищити ефективність лікування хворих з урогенітальною патологією [26, 38, 40].

При цьому необхідно зазначити, що у вивченні патології ППСШ існує певний брак досліджень ролі інших, ще більш розповсюджених збудників захворювань людини – дріжджеподібних грибів роду *Malassezia*. Пандемічна поширеність цих ліпофільних дріжджеподібних грибів у навколишньому середовищі та серед населення, різноманітність проявів цієї інфекційної патології, численні спостереження вісцеральних форм маласезіозу та летальних випадків, пов'язаних з цією інфекцією, проблеми її діагностики та лікування, – усе це обумовлює актуальність досліджень у цьому напрямку. Більшість дослідників епідеміології маласезійної інфекції згодна у тому,

що різні види цього збудника присутні на шкірі більш, ніж у 90 % всього населення. Наведене вище дає підстави розглядати проблему маласезіозу, як одну серед проблем сучасної наукової та практичної медицини, що у наш час найбільш динамічно розвивається [1, 3, 5, 6, 39, 50, 54].

Вирішення проблем лабораторної діагностики грибів роду *Malassezia* при захворюваннях людини стало підставою для стрімкого розвитку досліджень проблеми маласезіозу і дало можливість розширити уяви про спектр спричиненої цим збудником патології, в якому проблеми ППСШ та інфекційних захворювань сечостатевої системи, беззаперечно, мають посісти чільне місце [3, 5, 6, 39].

Згідно класифікації Міжнародної комісії з таксономії грибів, рід *Malassezia* є одним з п'ятнадцяти родів дріжджеподібних грибів, які складають сімейство *Cryptococcaceae*, що входить до групи недосконалих дріжджів і відноситься до анаморфних базидіоміцетів (іноді ще до цих грибів застосовують стару назву роду *Pityrosporum*, запропоновану Кастелані у 1908 р.) [3, 5, 6, 38, 39].

Удосконалення класичних та впровадження нових методів мікологічних досліджень забезпечило виявлення багатьох видів грибів роду *Malassezia*, який на цей час налічує тринадцять видів:

- *M. furfur* (Robin; Baillon, 1889);
- *M. pachydermatis* (Weidman; Dodge, 1935);
- *M. sympodialis* (Simmons, Gueho, 1990);
- *M. slooffiae* (Guillot, Migdley, Gueho, 1990);
- *M. globosa* (Migdley, Guillot, Gueho, 1996);
- *M. obtusa* (Migdley, Guillot, Gueho, 1996);
- *M. restricta* (Migdley, Guillot, Gueho, 1996);
- *M. dermatis* (Sugita, Takashima, Shinoda *et al.*, 2002);
- *M. equi* (Nel, James, Bond, Hun, Herrtage, 2002);
- *M. japonica* (Sugita, Takashima, Kodama, Tsuboi, Nishikawa, 2003);
- *M. yamatoensis* (Sugita, Tajima, Takashima, Amaya, Saito, Tsuboi, Nishikawa, 2004);
- *M. nana* (Hirai, Kano, Makimura, Duarte, Hamdan, Lachance, Yamaguchi, Hasegawa, 2004);
- *M. caprae* (Cabanes F. J., Theelen B., Castella G., Boekhout T., 2007);
- *M. cuniculi* (Cabanes F. J., Vega S., Castella G., 2010);

(*M. equina* деякими авторами нещодавно було виключено за формальними ознаками з переліку

маласезій) [3, 6, 38, 39]. Треба відзначити, що спеціалісти прогнозують протягом найближчих років визначення ще багатьох нових видів.

Головними збудниками захворювання вважаються *M. globosa*, *M. sympodialis* та *M. restricta*, при чому в значній кількості випадків виявляються комбінації збудників декількох видів [3, 5, 6, 39, 54].

Для уяви клінічного значення цієї інфекції треба зазначити те, що за класифікацією за ступенем ризику (*BSL*) дріжджеподібні гриби роду *Malassezia* віднесено до другої групи інфекційних патогенів – умовно-патогенні, що краще пристосовані до існування у макроорганізмі; при цьому деякі види цього роду визнано небезпечними у деяких видах професійної діяльності [5, 6, 38, 39].

Щодо контагіозності маласезій, – дискусія триває і до нашого часу, хоча переконливі свідчення заразливості цього гриба на початку двадцятого століття були приведені Кебнером, якому вдалося прищеплення збудника різнокольорового лишая собі та піддослідній тварині (кроликові) [5, 38, 39]. На користь визнання грибів *Malassezia* як патогенних мікроорганізмів також свідчать дані [1, 3, 5, 38, 39, 41]:

- про фізіологію цих грибів:

1) ступінь адаптації;

2) відношення до субстратів макроорганізму;

3) утворення своєрідних патогенних продуктів метаболізму, що змінюють метаболізм людини та тварин;

- про характер взаємодії з клітинами макроорганізму:

1) патогенний вплив на організацію, проліферацію та диференціювання клітин різних тканин організму хазяїна;

2) складні взаємовідношення з імуніцитами.

Важливим для питання патогенезу маласезійної інфекції та підвищення ефективності лікування та профілактики її є також урахування особливих фізіологічних та біохімічних властивостей грибів роду *Malassezia* [1, 3, 5, 6, 38, 39, 54].

Встановлено, що всі гриби роду *Malassezia* (окрім *M. globosa*) адаптовані до умов гіпоксії. Цей факт має певне значення у практиці діагностики, лікування та профілактики маласезійної інфекції, бо адаптація до різних рівнів кисню, – від нормальних до низьких, – дає можливість існувати збудникам як на поверхні шкіри та слизових, так і всередині фолікулів, залоз, сере-

довищ та тканий макроорганізму [3, 5, 6, 38, 39].

Одною з головних характеристик роду є ліпофільність його представників, що обумовлює своєрідність патогенезу цієї інфекції. Усі представники роду *Malassezia* (за виключення хіба що *M. pachydermatis*) є облигатними ліпофілами. Встановлено, що ці гриби *in vitro* окислюють ненасичені жирні кислоти, ненасичені тригліцериди, сквален та холестерин. Особливу увагу у дослідженнях фізіології цих грибів приділяють потребі їх у олеїновій кислоті, яка у біології організму людини відноситься до незамінних жирних кислот і дефіцит якої є важливою проблемою клінічної патології [1, 3, 5, 6, 38, 39, 54].

Гриби роду *Malassezia* у процесі своєї життєдіяльності не потребують вітамінних добавок, не зброджують вуглеводні, не утилізують неорганічний сульфат або сульфід в якості єдиного джерела сірки, не ростуть без мікроелементів. Для них притаманна потреба у субстраті, що містить азот, бо в якості єдиного джерела азоту ці дріжджі метаболізують майже усі (за винятком цистеїну) амінокислоти, солі амонію, сечовину, креатинін, сечову кислоту та алантоїн; але вони не ростуть на нітратах [3, 5, 38, 39]. Така можливість до метаболізму сечовини, сечової кислоти та деяких інших складових сечі дає підставу вважати перспективним дослідження маласезійної інфекції саме урогенітального тракту.

Дослідження метаболітів життєдіяльності грибів роду *Malassezia* дало багато цінних даних, які вже використано в клінічній практиці. Встановлено антибактеріальні властивості такого метаболіту обміну грибів роду *Malassezia*, як азелаїнова кислота, відносно пропіонових і гноєтворних бактерій (що вже знайшло практичне застосування при лікуванні вугрової хвороби); широко використовуються в практиці її специфічна цитостатична дія відносно аномальних меланоцитів при пігментних новоутвореннях шкіри (у тому числі і меланомах та інших порушеннях пігментації шкіри – хлоазмах та ін.) [5, 39].

Певний інтерес викликають і дані хромато-маспектрометричних досліджень, якими встановлено факт виділення культурами грибів роду *Malassezia* гамма-лактонів, що обумовлюють фруктовий аромат культур цього гриба. Заслужують уваги й дані про синтез цими дріжджами флюорохромів, деяких пігментів та інших біологічно активних речовин [3, 5, 38, 39].

Визначену роль у патогенезі маласезіозу шкіри відіграють також фактори хімічного захисту цих грибів. Окрім антимікробної дії азелаїнової

кислоти, у фільтратах культуральної рідини грибів *Malassezia* знайдено фактори антифунгальної активності – термостабільні, недіалізуємі та розчинні у хлороформі. Відносно грибів роду *Malassezia* відомо також таке властиве й багатьом іншим родам дріжджів явище, як утворювання кілерних токсинів, що приводять до індукції росту особин свого виду, а іноді – й інших родів [1, 3, 5, 38, 39, 47].

Рядом досліджень також показано, що грибам роду *Malassezia* притаманні особливі та складні взаємовідношення з іншими представниками мікробіоти людини, частина яких відома як збудники ППСШ [1, 5, 38, 39, 47]; це також є підставою для цілеспрямованих досліджень ролі й місця цих ліпофільних дріжджів у формуванні та розвитку патології органів сечостатевої системи у хворих з ППСШ.

Аналізуючи фізіологію цих дріжджеподібних грибів, необхідно звернути увагу також і на вкрай неординарну їх резистентність до факторів зовнішнього середовища, яка обумовлює значну розповсюдженість цієї інфекції, пояснює деякі моменти патогенезу та створює певні проблеми її лікування та профілактики. Вважається, що саме незвичайно високий вміст ліпідів на поверхні та усередині клітин *Malassezia* (більш, ніж 15 % загальної ваги) обумовлює ряд унікальних їх адаптаційних властивостей, що сприяють виживанню цих мікроорганізмів [3, 5, 38, 39, 54].

Грибам роду *Malassezia* притаманна підвищена пристосовуваність до коливань осмолярності зовнішнього середовища. Той факт, що вони продовжують ріст при концентраціях *NaCl* у середовищу від 0 до 12-16 % дало привід говорити про «екстремальну галотолерантність» цих мікроорганізмів (при цьому деякі автори стверджують, що дріжджі роду *Malassezia* є не тільки «екстремально галотолерантними», але й слабо галофільними) [3, 5, 38, 39, 54]. Відзначимо, що такі властивості грибів роду *Malassezia* можуть мати певне значення зважаючи на особливість умов розвитку інфекції у сечостатевих шляхах.

Встановлено, що всі представники роду *Malassezia* стійкі до високих та низьких температур і майже всі (окрім *M. globosa* та *M. restricta*) добре переносять ліофілізацію [3, 5, 38, 39].

Звертають на себе увагу й дані про відношення цих грибів до дії різноманітних детергентів. Показано, що культури грибів роду *Malassezia* зберігали життєздатність та цілісність мембрани цитоплазми після півгодинної обробки 1-відсотковим розчином додецилсульфату натрію та 1-відсотковим

розчином лаурилмонопальмітату при температурі до 50°C. Важливим є також те, що ці дріжджі не гинуть і від дії етилового спирту [5, 38, 39].

Наведені вище особливості цього мікроорга-

Особливості перебігу та клінічних проявів ППСШ

Досвідом практичної медицини прийнято за аксіому те, що ефективність лікування значною мірою залежить від урахування лікарем особливостей клінічних проявів захворювання.

Визнано, що одним з головних аспектів діагнозу ППСШ, як і іншої інфекційної патології, є визначення стадії інфекційного процесу, – бо принципи та методи лікування гострої (свіжої) та хронічної інфекції суттєво різняться [7, 11, 18, 19, 27, 33, 36].

Зважаючи на часте співіснування у хворого декількох інфекційних агентів одночасно, перед практичними лікарями часто виникає питання: чи одночасно сталося зараження пацієнта та чи не сталося так, що до існування одної хронічної інфекції додалася ще одна. У подібних випадках перебіг та прояви патології у хворих набувають певних особливостей, без урахування яких не може бути повноцінного лікування [9, 16, 28]. Цей аспект у дослідженнях ППСШ є новим та актуальним з огляду на сучасну динаміку інфекційних процесів у суспільстві. Однак при цьому, враховуючи відомі дані про те, що у хворих маласезійна інфекція звичайно існує хронічно (часто – з перших днів їхнього життя) [5, 38, 39], при лікуванні у них ППСШ також необхідно враховувати можливі особливості перебігу, які можуть набути обидва (чи більше) інфекційні процеси при подібному співіснуванні. Але слід відмітити, що в сучасній спеціальній літературі бракує даних щодо дослідження цієї проблеми.

Варте уваги й те, що зазвичай у якості провокуючих у хворих виникнення та розвиток маласезіозу (пускових) факторів були визначені різноманітні імуносупресивні, екзогенні та ендогенні, природні, побутові, професійні та ятрогенні чинники, що негативно впливали на обмін речовин та мікроекологію (мікробіоценоз) макроорганізму, а саме [5, 6, 38, 39]:

- стреси;
- гострі та хронічні супутні інфекційно-запальні захворювання;
- антибіотикотерапія;
- інтоксикації та хронічні порушення обміну речовин;
- фізіологічні та патологічні, а також ятрогенні ендокринопатії та імунопатії;

нізму дають підстави вважати, що дослідження ролі і місця саме грибів роду *Malassezia* у розвитку інфекційної урогенітальної патології є доцільним та актуальним.

- нерациональна гігієна окремих ділянок шкіри та ін.

Зараження та подальше лікування ППСШ безумовно пов'язане з виникненням у хворих усіх цих проблем. Особливу увагу при цьому треба приділити антибіотикотерапії, яка є відомим фактором, провокуючим часто розвиток у хворих тяжких торпідних проявів грибової інфекції.

Урахування особливостей розвитку та проявів кандидозної інфекції геніталій при проведенні антибіотикотерапії при лікуванні бактеріальних ППСШ є безумовно важливим моментом, обов'язковим у будь-якому випадку [11, 26, 38]. Але треба відмітити, що брак досліджень особливостей розвитку та перебігу у хворих на ППСШ маласезійної інфекції (більш розповсюдженої за кандидозну) можна вважати суттєвим недоліком сучасної дерматовенерології (а також пов'язаних з нею суміжних дисциплін).

Важливим для призначення раціональної терапії ППСШ аспектом також є детальне визначення особливостей проявів інфекційного процесу – і не тільки сечостатевої системи, але й інших органів і систем, що, як відомо, також безпосередньо або непрямо вражаються збудниками ППСШ [9, 16, 43].

Відомо, що через особливості своєї морфології та фізіології збудники ППСШ мають різний тропізм до клітин та субстратів організму хворих і викликають суттєво різні типи та реакції захисту макроорганізму; це обумовлює наявність суттєвих особливостей та різниці клініко-морфологічних проявів захворювання, які залежать не тільки від роду, але й навіть від виду збудників ППСШ [28, 29, 43].

Численними дослідженнями були встановлені важливі для діагностики, лікування та профілактики особливості клінічних проявів ППСШ стосовно відомих їх представників – гонококів, трихомонад, хламідій, мікоплазм, грибів роду *Candida* тощо. З огляду на проблему, що розглядається, треба відзначити безумовну важливість досліджень, присвячених вивченню особливостей клінічних проявів кандидозної інфекції [11, 26, 38, 40, 47, 50].

Важливо те, що у порівнянні з грибами роду

Candida, гриби роду *Malassezia* мають цілу низку своєрідних чинників патогенності. Вони частіше спричиняють у хворих порушення проліферації та диференціювання клітин (у першу чергу, епітеліальних), порушення імунітету та розвиток запалення, реакції непереносності [3, 5, 38-41]. Виходячи з цього, треба зазначити, що відсутність досліджень особливостей клінічних проявів маласезійної урогенітальної інфекції є безумовним недоліком досліджень ІПСШ.

На цей час достовірно встановлено маласезійну етіологію багатьох відомих проявів патології, розроблено критерії їх диференційної діагностики. Визначення всіх існуючих різновидів маласезійної інфекції ще не завершено, перелік клінічних форм маласезіозу й досі поновлюється новими різновидами уражень [1, 3, 5, 6, 38, 39].

Важливим аспектом проблеми маласезіозу, у напрямку якого дослідження стрімко й динамічно розвиваються, є:

- маласезіоз інших органів (вуха, ока, внутрішніх органів);
 - маласезіоз слизових;
 - системні форми маласезійної інфекції;
- сучасні особливості епідеміології, особливостей клінічних проявів, діагностики, лікування та профілактики цих форм суттєво привертають до себе увагу науковців та практичних лікарів [5, 6, 38, 39].

Встановлено, що недерматологічними проявами маласезіозу можуть бути:

- маласезіоз слизових ротової порожнини, ока, статевих органів;
- маласезійний зовнішній сухий отит, блефарит;
- вісцеральні ураження і явища системної інфекції, –

Особливості імунних показників у хворих на ІПСШ

На цей час є загальноприйнятим те, що одним з головних моментів лікування хворих на ІПСШ є проведення їм раціональної патогенетичної терапії; тому дослідження патогенезу урогенітальних інфекцій – один з пріоритетних напрямків досліджень проблеми лікування урогенітальної інфекційної патології [9, 15, 17, 25, 28, 56, 59].

Серед патогенетичних аспектів ІПСШ чільне місце посідають імунні зміни, які, за даними більшості авторів, мають переважно *T*-клітинно-опосередковану залежність і ступінь вираженості яких є вельми лабільним [11, 22, 15, 25, 59].

У більшості досліджень показано, що у хворих на урогенітальні інфекції спостерігається

особливо у хворих з імунодефіцитом чи як наслідок нераціональної терапії антимікробними засобами, гормонами або цитостатиками [5, 6, 38, 39, 46-48, 52-54, 58].

Треба підкреслити, що урогенітальним проявам маласезійної інфекції присвячені лише окремі дослідження. Варте уваги те, що ще в 1898 р. у своєму відомому посібнику професор Max Joseph звертав увагу на наявність у хворих на «себорею» особливих проявів баланопоститу, який був схожий з проявами баланопоститу діабетиків (кандидозного баланопоститу) [49].

У відомих публікаціях повідомляється, що клінічними проявами урогенітального маласезіозу у чоловіків може бути баланопостит, уретрит (навікуліт), ураження тизонієвих залоз тощо [5, 6, 38, 39, 46-48, 52-54, 58]; але обсяг досліджень цієї проблеми не можна визнати достатньо задовільним. До цього треба додати також зауваження на відсутність даних досліджень щодо особливостей проявів урогенітальної патології у хворих при одночасному співіснуванні маласезійної інфекції та ІПСШ (також надзвичайно поширених серед населення). Ці, а також багато інших даних примушують серйозніше відноситися до проблеми урогенітального маласезіозу, особливо при наявності у хворих ІПСШ. Недоліки в області діагностики і лікування цієї патології можна вважати небажаним явищем сучасної наукової і практичної медицини.

Враховуючи наведене вище можна зробити певний висновок про те, що на цей час є доцільним та необхідним проведення дослідження особливостей перебігу та клінічних проявів ІПСШ у хворих при наявності у них маласезійної інфекції геніталій, що, безумовно може сприяти підвищенню ефективності лікування хворих з ІПСШ.

зниження кількості *CD3+*, *CD4+*, *CD4+/CD8+* індексу, яке залежить від спектру збудників і свідчить про недостатність *T*-клітинної ланки імунітету [11, 22]. Але є також дані про те, що у хворих з рецидивами урогенітальних інфекцій має місце зменшення кількості *T*-лімфоцитів *CD3+* та *CD4+* при істотно незмінній кількості *CD8+* - клітин [11].

Багатьма дослідженнями у хворих на урогенітальні інфекції також доведене підвищення рівня *CD22+* -клітин, поєднане з пригніченням концентрацій *IgA*, *IgM* та *IgG*; це, на думку дослідників, характеризує наявність імунологічного дисбалансу між підвищеною кількістю

попередників антитілопродукуючих клітин та дефіцитом імуноглобулінів [22]. Але також існують дані й про те, що при рецидивах урогенітальних інфекцій у хворих немає достовірних розбіжностей кількості *CD22+*, *IgA* та *IgM* від даних показників у здорових людей та має місце підвищення рівня *IgG* [11].

У хворих на урогенітальні інфекції також встановлено збільшення вмісту ЦІК, що, на думку ряду авторів, відображає стан компенсаторних можливостей організму зв'язування антигенів та може вказувати на тенденцію до розвитку аутоагресивних процесів, як наслідок тривалого хронічного запального процесу [11, 22].

Рядом досліджень встановлено, що важливу роль у локалізації та ліквідації сечостатевої інфекції відіграють клітинно-опосередковані і фагоцитарні реакції, у тому числі за участю факторів міжклітинної взаємодії – інтерлейкінів, інтерферонів, фактору некрозу пухлин та ін. [11, 22, 56]. У хворих на ППСШ встановлено зниження ФЧ нейтрофілів та ФІ полінуклеарів, що, на думку дослідників цієї проблеми, свідчить про пригнічення у хворих на урогенітальні інфекції кількості функціонально активних клітин, їх поглинальної здатності та ілюструє у них стан фагоцитарної недостатності, котрий, можливо, й обумовлює персистенцію збудників [11, 22]. Ряд дослідників також звертають увагу і на зменшення у хворих на ППСШ титру лізоциму [11].

Встановлено, що хворим на урогенітальні інфекції притаманний дискоординований характер змін цитокинового спектру, котрий обумовлює варіабельний клінічний перебіг. Так, рядом досліджень визначено, що зменшення концентрації γ -ІФН і підвищення активності *IL-4* у хворих на ППСШ асоційовані з поліінфікованістю, часто поєднується з тенденцією до збільшення рівня *IL-1* та фізіологічними коливаннями потенціалу ФНП- α [22]. При цьому привертають до себе увагу дані про те, що найбільш виражені зміни імунного стану мають місце у хворих, у яких мікст-інфекцію складала не менше трьох мікроорганізмів [11], а також те, що пригнічення вмісту *CD16+/CD56+* цитотоксичних елементів більш вагомим у мікст-інфікованих пацієнтів [22]. Такі особливості, безумовно, вимагають урахування їх при призначенні хворим на ППСШ імуномодуючої терапії та виборі її засобів та методик застосування.

Треба, однак, зазначити, що на теперішній момент не існує загальноприйнятої думки про характер, напрямок та ступінь імунних змін у

хворих на ППСШ і це, можливо, пов'язане саме з різноманітністю та особливостями збудників цієї патології та супутніх інфекцій.

Дослідження особливостей імуногенезу урогенітальних інфекцій показали, що у хворих на сечостатевої хламідіоз спостерігається виражений дисбаланс імунної відповіді з боку клітинного імунітету, що виражався у зниженні загальної кількості *T*-лімфоцитарної популяції (*CD3+*), в основному – за рахунок *T*-хелперної (*CD4+*) субпопуляції, але з одночасним зростанням кількості *T*-лімфоцитів із цитотоксичною активністю (*CD8+*) і, відповідно, зниженням ІРІ (*CD4+/CD8+*). На думку дослідників, ці дані вірогідно пояснюють виникнення гіперергічних спотворених реакцій з боку клітинної ланки імунітету у відповідь на появу антигенної стимуляції в обстежених пацієнтів [21, 33]. Але в деяких дослідженнях показано, що ІРІ, незважаючи на певну тенденцію до зниження, статистично вірогідної різниці з показниками групи контролю не мав [37].

Результатами значної кількості досліджень також показано, що хронічний урогенітальний хламідіоз супроводжується активацією гуморальної ланки імунітету (збільшенням загальної кількості *CD19+*-клітин; вмісту основних класів імуноглобулінів і, окрім іншого, – рівня *IgE*; рівня ЦІК) [14, 33]; але в інших дослідженнях показано, що у значній кількості хворих з такою патологією, незважаючи на високий вміст *B*-лімфоцитів, рівень імуноглобулінів усіх класів був понижений [37].

Певний інтерес мають також дані про:

- зниження у хворих на урогенітальний хламідіоз кількості нейтрофілів і підвищення кількості еозинофілів [37];

- підвищення абсолютної кількості *CD16+*-лімфоцитів (*NK*-клітин) з одночасним зниженням їх функціональної активності, пов'язаної як з лімфокиновою продукцією, так і з кілерною активністю;

- зниження показників фагоцитарної ланки, активності систем комплементу та лізоциму [19];

- підвищення показників НСТ-тесту [37].

Серед особливостей імунних змін у хворих з хламідійною урогенітальною інфекцією ряд дослідників зазначають [18, 21]:

- зниження рівня *IL-2*, що, на їхню думку, свідчить про порушення продукції цитокинів, внаслідок чого порушується проліферація і диференціація *T*-лімфоцитів та мікробіцидна і

цитотоксична активність моноцитів;

- підвищення рівня *IL-6*, *IL-4* та *IL-3*.

При цьому у хворих на хронічний урогенітальний хламідіоз активність *T*-регуляторних лімфоцитів характеризувалась підвищенням спонтанної і зниженням стимульованої продукції протизапального *IL-10* [18, 30], тоді як у пацієнтів з тривалою інфекцією сечостатевої системи нехламідійної етіології було відмічено зниження обох показників [18]. Вивчення продукції γ -ІФН *T*-хелперами 1 типу у пацієнтів з хронічним урогенітальним хламідіозом продемонструвало зниження спонтанної продукції цитокіну [18, 33]. Звертають також на себе увагу й дані про підвищення у цих хворих рівня ФНП- α у сироватці крові [19]

Особливий інтерес у дослідженнях імуногенезу урогенітальної хламідійної інфекції мають дані досліджень змін імунних показників безпосередньо у сечостатевої системі. Так, при дослідженні імунокомпетентних клітин слизової оболонки у цих хворих з урогенітальним хламідійним уретритом встановлене зниження [15, 37, 56, 59]:

- кількості *CD4+* -лімфоцитів;
- вмісту γ -ІФН у секреті передміхурової залози;
- рівнів *IgG* та *sIgA*;
- вмісту підкласів *IgG* – *IgG 1*, *IgG 2* та *IgG 3*.

Важно відзначити, що однією з особливостей урогенітального хламідіозу в останні роки є його поєднання з іншими супутніми інфекціями [31]. Так, при поєднанні хламідійної інфекції з генітальним кандидозом у хворих відмічається [31]:

- при достовірному зниженні загального числа *T*-лімфоцитів та збільшенні числа *CD8+* - клітин – зниження кількості *NK*-лімфоцитів;
- при збільшенні рівня *IgG* та підвищенні рівня ЦІК, – зниження рівнів *IgA* та *IgM*.

При поєднанні хламідійної інфекції з генітальним кандидозом спостерігаються також істотні зміни показників місцевого імунітету: у слизу спостерігається достовірне збільшення рівня *IgG* та *IgA*, а також поява *IgM* [31].

У цілому треба зазначити, що хламідійна інфекція на фоні генітального кандидозу помітно змінює у хворих картину неспецифічного захисту – як загального, так і місцевого, надаючи особливості клінічному перебігу основного захворювання [31]; це ще раз підтверджує актуальність дослідження у хворих на ППСШ особливостей імунних змін, обумовлених супутньою інфекцією статевих органів.

В імунопатогенезі мікоплазмової інфекції урогенітального тракту також виявлено дисбаланс імунної системи – риси вторинного клітинного імунодефіциту та активацію гуморальної ланки імунітету. Встановлено також, що від особливостей імунних змін залежить клінічний перебіг урогенітальної мікоплазмової інфекції [35]. Але при цьому, на відміну від інших ППСШ, при мікоплазмовій інфекції нерідко спостерігають зміни співвідношення *CD4+/CD8+* у бік його підвищення, що, на думку дослідників цієї проблеми, вказує на тенденцію до розвитку аутоімунних процесів [24, 36]. Проте деякі автори також відзначають зниження імунорегуляторного індексу за рахунок зменшення кількості *T*-хелперів (насамперед, у хворих із хронічним і латентним перебігом захворювання) [35, 36].

Відсутність достовірних змін *B*-клітин (*CD19+*) у хворих на свіжий урогенітальний мікоплазмоз дозволяє казати про відсутність бактеріальної супресії на їх синтез [36]; при цьому у цих хворих також встановлено зменшення у сироватці крові вмісту ЦІК, *IgM* і нормальні показники рівня *IgA* [35]. Але, за даними інших дослідників, спостерігається одночасна гіперфункція *B*-клітин зі збільшенням вмісту *IgA* та *IgM* [24]. Імунні зміни у хворих на урогенітальний мікоплазмоз також характеризуються [35, 36]:

- зниженням показників фагоцитозу;
- активацією внутрішньоклітинного кисень-залежного метаболізму нейтрофілів і моноцитів (найбільшою мірою – під час загострення захворювання);
- зменшенням кількості природних кілерів (*CD16+*).

Згідно з даними ряду авторів, при мікоплазмових уретритах у хворих в клітинному складі уретри виявлялася значна кількість поліморфноядерних лейкоцитів, а також клітин макрофагально-лімфоцитарного ряду. Крім того, при цієї патології у хворих спостерігалось у різних відділах урогенітального тракту зниження рівня секреторного *IgA*, а також підвищення активності лізоциму [15, 36, 56].

У хворих на сечостатевої трихомоніаз визначено такі особливості імунних змін:

- зниження відносного і абсолютного вмісту *T*-лімфоцитів (але при цьому показники *B*-лімфоцитів статистично достовірно не змінювалися);
- достовірне зростання в сироватці крові рівнів *IgM* та *IgG* (але без достовірного підвищення

вмісту *IgA*);

- достовірне зниження в слизових виділеннях вмісту *IgA*, збільшення *IgG* та відсутність коливань *IgM*.

При цьому показники стану місцевого імунітету корелюють з показниками визначення імуноглобулінів у сироватці крові обстежених хворих [17, 25, 27, 56].

Безсумнівний практичний інтерес мають дані про те, що захворювання сечостатевої системи, обумовлені змішаною інфекцією, клінічно протікають важче і тривало, погано піддаються лікуванню; на їхньому фоні частіше виникають різноманітні ускладнення [31].

До цього часу залишаються недостатньо розкритими механізми взаємодії з клітинами інфікованого організму як бактерій-асоціантів, так і відомих збудників ППСШ [31].

У хворих на урогенітальний кандидоз також визначено ознаки імунного дисбалансу в клітинній ланці імунної системи за гіпо-*T*-хелперним типом, які посилюються при давності захворювання і полягають у зниженні числа *T*-лімфоцитів (*CD3+*), в основному, за рахунок *T*-хелперів (*CD4+*) [26].

При цієї інфекції у хворих визначається стійка, прогресуюча згодом сенсibilізація за *IgE*-чутливим типом та еозинofilія. При цьому, на тлі високої активності сироваткового гуморального імунітету (стійкої гіперімуноглобулінемії *M* та гіперімуноглобулінемії *G*) має місце прогресуюча гіперпродукція ЦІК; це, на думку дослідників цієї проблеми, безумовно свідчить про порушення регуляції процесів антигілогенезу. Генітальний кандидоз також супроводжується підвищенням вмісту в сироватці крові ФНП- α та *IL-8*, а також підвищенням спонтанного синтезу інтерферону мононуклеарами крові. При цьому у хворих на урогенітальний кандидоз відмічається певна недостатність гуморальних факторів місцевого специфічного антикандидозного імунітету слизової оболонки:

- істотно нижчі рівні *IgA*;
- достовірно наростаюча гіперімуноглобулінемія *E*;

ці зміни збільшуються при тривалому перебігу інфекції [26, 56].

Наведені вище дані наявно демонструють існування певних особливостей імунних змін, що залежать від особливостей збудників захворювання, та важливість урахування цього моменту

при призначенні та проведенні раціональної патогенетичної імуномодельючої терапії. При цьому треба відзначити брак досліджень особливостей імунних змін у хворих на ППСШ з супутньою маласезійною інфекцією геніталій.

Головними моментами патогенезу маласезійної інфекції є [1, 3, 5, 38-41]:

- порушення проліферації та диференціювання епітеліоцитів;

- зміни хімізму та фізичних властивостей екскретів залоз шкіри;

- специфічні порушення обміну деяких речовин (наприклад, меланіну) через дію на клітини продуктів життєдіяльності гриба;

- порушення імунного стану;

- запалення та розвиток сенсibilізації.

Відомо, що *M. furfur* є сильним індуктором альтернативного шляху активації комплементу. Виявлено здатність маласезій індукувати високий рівень специфічних *IgE*-антитіл. Ряд дослідників звертає увагу на високу алергенність грибів роду *Malassezia*. Суттєвою особливістю взаємодії маласезій з макроорганізмом є їхня резистентність до механізмів фагоцитарного кілінгу вільними та фіксованими макрофагами. Припускається, що в основі здатності цих грибів уникати окисного кілінгу фагоцитами лежить той факт, що азелаїнова кислота, яку утворюють ці дріжджі, індукує формування кисневих радикалів нейтрофілами. Ряд досліджень пояснюють цей феномен властивостями ліпідної оболонки цих грибів. Звертають на себе увагу також дані експериментів, що свідчать за спроможність клітин грибів *Malassezia* пригнічувати екскрецію запальних цитокінів мононуклеарними клітинами периферійної крові [3, 5, 38-41].

У спеціальній літературі практично відсутні дані про зміни імунітету у хворих з урогенітальним маласезіозом, хоча дані про зміни імунітету у пацієнтів з маласезіозом шкіри і рекомендації щодо проведення їм імуномодельючої терапії численні та загальновідомі; але характер та напрямок імунних змін та методики імунокорекції при цій патології дотепер остаточно не визначені [5, 38-41].

Більшість дослідників згодні у тому, що у хворих з різними клінічними формами маласезіозу шкіри мають місце визначені різноманітні зміни клітинного та гуморального імунітету і факторів неспецифічного природного захисту. У хворих на маласезіоз шкіри мають місце явища функціональної дезадаптаційної імунної недостатності з імунорегуляторними порушеннями:

- з ознаками напруження та функціональної недостатності компенсаторної функції імунної системи (переважно, в ураженій шкірі), головним чином, з боку *CD 3+*, *CD 4+* та *CD 22+* клітин, *Ig G*, *Ig M* та *Ig A*;

- з ознаками активної імунної відповіді з недостатністю *T*-ланки імунітету та розвитком сенсibiliзації у вогнищах уражень запальних форм маласезіозу;

- зі зниженням показників клітинних факторів природної резистентності та розвитком їх гіперергічної реакції при недостатності інших факторів та систем імунітету при маласезійному пустульозі, –

що характеризуються взаємним зв'язком та взаємною залежністю, мають різний ступінь вираженості та різну спрямованість змін у крові ураженої та неуряженої шкіри залежно від домінуючої клінічної форми маласезіозу шкіри (у комбінації декількох клінічних форм, одночасно існуючих у хворого) та пов'язані з особливостями клінічних проявів (наявності, поширеності та ступеня запальних явищ) і перебігу маласезійної інфекції та супутніх захворювань [5, 38-41].

Таким чином, враховуючи наведене вище, можна дійти висновку, що:

- відсутність досліджень особливостей імунних змін у хворих на ІПСШ з супутньою маласезійною інфекцією геніталій можна вважати недоліком досліджень патогенезу ІПСШ;

- вивчення цього аспекту проблеми дасть обґрунтовані підстави до призначення раціональної імунокоригуючої терапії, що, безумовно, підвищить ефективність лікування пацієнтів з подібною патологією.

Відомо, що одним з важливих аспектів патогенезу інфекційних процесів є стан кислотно-лужного балансу макроорганізму [4, 8, 10, 23, 32, 34, 42, 44, 51, 55, 57, 60].

Мікроорганізми мають потребу [8, 10, 23, 32, 34, 42, 57]:

- у певних концентраціях деяких хімічних речовин, особливо іонів водню;

- у абсолютно певному співвідношенні різних іонів;

- у підтримці певного окислювально-відновного потенціалу середовища.

Іони H^+ і OH^- – найрухоміші з усіх іонів; тому щонайменші зміни їх концентрації справляють на мікроорганізми сильний вплив, у зв'язку з чим встановлення і підтримка заданої оптимальної величини *pH* має істотне значення для їхньої

життєдіяльності [8, 23, 42, 51, 55].

Більшість видів бактерій здатна рости в широкому діапазоні *pH* (~ 4 од.), але їх швидкий ріст спостерігається у значно вужчому діапазоні – приблизно 2 од. *pH*; при цьому значення *pH* підтримується на постійному, оптимальному рівні, який часто сильно відрізняється від *pH* середовища. Неприятлива концентрація H^+ і OH^- у середовищі впливає на різні структурні і біохімічні параметри мікробних клітин [8, 10, 20, 23, 32, 34, 42, 51, 55, 57].

Визначено, що для переважної більшості прокаріотів оптимальним є середовище з *pH*, близьким до нейтрального (такі організми називають нейтрофілами); проте ріст багатьох нейтрофілів можливий в середовищах, значення *pH* яких лежить у діапазоні від 4 до 9. Також відомо, що багато нейтрофілів здатні рости або виживати при значеннях *pH*, що лежать за межами вказаного діапазону; такі прокаріоти вважаються кислото- або лужнотривкими – толерантними; зокрема:

- кислототривкими є багато які гриби, мікобактерії;

- лужнотривкими (стійкими до значень *pH*, близьких до 9-10) є багато які ентеробактерії [8, 20, 23, 32, 42, 60].

Відомо, що у деяких видів бактерій адаптація до певних значень *pH* середовища привела до того, що оптимум *pH* для росту перемістився в кислу (*pH* – до 4 і нижче) або лужну (*pH* – від 9 і вище) області. Такі прокаріоти названі ацидо- або алкалофільними, відповідно; значення *pH* підтримується [8, 20, 23, 32, 34, 42]:

- у всіх відомих ацидофілов – близько 6,5;

- у нейтрофілів – 7,5;

- у алкалофілов – 9,5.

Треба відзначити, що здібність до росту при низьких або високих значеннях *pH* забезпечує мікроорганізмам певні переваги, оскільки в цих умовах мала конкуренція з боку більшості інших мікроорганізмів [8, 10, 20, 23, 32]. При цьому важно зазначити й те, що деякі бактерії (облігатні форми) не просто легко переносять високі концентрації H^+ або OH^- , але й потребують цих іонів для росту і стабільності [20, 23, 32, 42, 51].

Встановлено, що багато бактерій (наприклад – актиноміцети; бактерії, що розкладають сечовину) віддають перевагу вищим значенням *pH*, тобто злегка лужним середовищам. Лише небагато мікроорганізмів толерантні до кислого середовища (лактобацили, *Acetobacter* та ін.) або навіть ацидофільні (наприклад, деякі види *Thiobacillus*). Гриби також віддають перевагу

нижчим значенням pH . Такі дані варто враховувати при дослідженні урогенітальних інфекцій [20, 23, 34, 42].

Має певний практичний інтерес також те, що підтримка визначеного pH під час росту важлива

Особливості кислотно-лужного стану у хворих на ПСШ

Для підтримання життєдіяльності та захисту від несприятливих факторів середовища та інвазії мікроорганізмів організм людини еволюційно виробив певні засоби захисту, серед яких здатність підтримання та регулювання кислотно-лужного балансу є одним з найголовніших [4, 10, 13, 23, 32, 34, 42, 45, 51, 55, 57, 60].

Відомо, що кислотно-лужна рівновага в крові людини, підтримуюча кислі і лужні компоненти в певній рівновазі в дуже вузьких межах, є одним з найстабільніших параметрів:

- кислотність плазми артеріальної крові людини коливається в межах від 7,37 до 7,43 pH , складаючи в середньому 7,4 pH ;

- кислотність рідин усередині людського організму в нормі співпадає з кислотністю крові і знаходиться в межах від 7,35 до 7,45 pH .

Навіть невелике зрушення від вказаних меж може привести до важкої патології [4, 10, 13, 23, 32, 45, 57].

Кислотно-лужний стан покривів (бар'єрних або примезових структур) людського тіла (шкіри та слизових) є важливою ланкою протиінфекційного захисту організму. Так, поверхня шкіри покрита водно-ліпідною кислотною мантією (мантією Маркіоніні), що складається з суміші шкірного сала і поту, в яку додані органічні кислоти (молочна, лимонна та інші), утворені в результаті біохімічних процесів, що протікають в епідермісі. Кислотна водно-ліпідна мантія шкіри є першим бар'єром захисту від мікроорганізмів. У більшості людей у нормі кислотність мантії рівна 5,5-6,7 pH ; при цьому, незважаючи на деякі фізіологічні коливання, залежні від часу доби, клімату, індивідуальних особливостей організму, у здорової людини величина pH шкіри досить постійна і в нормі коливається в незначних межах. На здоровій шкірі, що має pH в межах 5,5, нормальна мікрофлора відносно стабільна і проявляє резистентність колонізації. Встановлено, що кисла реакція поверхні шкіри уповільнює ріст мікроорганізмів та перешкоджає їх проникненню в глибші шари [4, 10, 13, 23, 32, 42, 45, 51, 55, 57, 60].

Сучасні дослідження свідчать про те, що коли кислотність шкіри порушена (зокрема, коли pH

перш за все для тих мікроорганізмів, які хоча і продукують кислоти, але не мають до них толерантності (лактобацили, *Enterobacteriaceae*, багато псевдомонад), – тобто таких, що найбільш часто зустрічаються у сечостатевих органах [20, 23, 42].

вище 5-6), то виникнення інфекції більш вірогідне. Встановлено, що при деяких шкірних захворюваннях величина кислотності поверхні шкіри змінюється, наприклад [10, 32, 42, 51, 55, 57, 60]:

- при грибкових захворюваннях pH зростає до 6 (слабокисла реакція);

- при екземі – до 6,5 (майже нейтральна реакція);

- при вугровій хворобі – до 7 (нейтральна);

- у розпалі захворювання на бешіху у хворих має місце зниження кислотності шкіри, що супроводжується зниженням середнього рівня pH сечі, яке нормалізується в реконвалесцентному та поміжрецидивному періодах захворювання.

Важливим для дослідження значення змін кислотно-лужного балансу у розвитку урогенітальної патології є також дані про відмінність кислотності шкіри людини у різних топографічних ділянках тіла, серед яких парагенітальні ділянки займають особливе місце; це підтверджується спостереженням особливостей локалізації у цих ділянках ряду інфекційних дерматозів (еритразми, епідермофітії, кандидозу тощо) [4, 10, 23, 32, 42, 45].

Встановлено, що для захисту сечостатевих органів від транзитної та патогенної мікрофлори також існують певні чинники захисту і від їх стану залежить, чи буде людина інфікована мікрофлорою і чи спричинить вона у нього захворювання (запальний процес). Кислотно-лужний баланс (pH) сечостатевих органів традиційно відносять до головних (поряд з механічними та імунологічними) чинників захисту сечостатевих органів та організму в цілому. Серед цих факторів захисту особливе значення надається також [2, 23]:

- у жінок – нормальній лактобацилярній мікрофлорі;

- у чоловіків – протимікробному фактору передміхурової залози.

Кислотність рідин усередині людського організму в нормі здебільше співпадає з кислотністю крові і знаходиться в межах від 7,35 до 7,45 pH . Але встановлено, що кислотно-лужний стан слизових сечостатевої системи суттєво відрізняється

від стану шкіри та інших слизових людського організму через особливість умов існування та склад виділень (сечі та секретів залоз) [4, 13, 23, 44, 45].

Було встановлено, що нормальна кислотність піхви жінки коливається від 3,8 до 4,4 *pH* і в середньому складає 4,0-4,2 *pH*. Багато досліджень було присвячено вивченню змін кислотно-лужного стану жіночих сечостатеви органів при різних захворюваннях, і результати їх дозволили суттєво підвищити ефективність лікування жінок з такими урогенітальними інфекційними захворюваннями, як бактеріальний вагіноз, урогенітальний кандидоз, трихомоніаз та ін. [2, 17, 23, 44]. При цьому треба відзначити певний брак досліджень кислотно-лужного стану слизових сечостатевої системи чоловіків, – дослідження змін якого у хворих на ППСШ може також суттєво підвищити ефективність лікування урогенітальної інфекційної патології.

Відомі дані досліджень свідчать за те, що фізіологія кислотно-лужного стану сечостатевої системи у чоловіків суттєво відрізняється від фізіології жінок. Нейтральне або слаболужне середовище уретри створюється уретральним секретом і секретом передміхурової залози. Таке середовище перешкоджає розмноженню ацидофільних бактерій в уретрі (наприклад нормальних лактобацил піхви, дріжджеподібних грибів роду *Candida* тощо) [44].

Кисле середовище сечовипускального каналу чоловіка (що обумовлено сечею) також, як і кисле середовище піхви жінки, вороже для сім'я чоловіка. Передсім'я нейтралізує залишкову кислотність у сечовипускальному каналі, чим створюється сприятливіше середовище для проходження сім'я. Сік простати має лужну реакцію, яка також відіграє роль у нейтралізації кислої реакції сечі, що залишається в уретрі. Цинк-пептидний комплекс (або протимікробний чинник простати), який має виражену протимікробну активність, також сприяє підтримці нейтрально-лужного середовища уретри [43, 44].

Встановлено, що нормальний рівень кислотності сперми знаходиться у межах від 7,2 до 8,0 *pH*. Відхилення від цих значень саме по собі не розглядається, як патологія, але у сукупності з іншими відхиленнями може свідчити про наявність захворювання. Визначено, що збільшення рівня *pH* сперми відбувається при інфекційному процесі; різко лужна реакція сперми (кислотність приблизно 9,0-10,0 *pH*) свідчить про патологію передміхурової залози; при закупорці вивідних протоків обох сім'яних міхурів утворюється

кисла реакція сперми (кислотність 6,0-6,8 *pH*). Здатність такої сперми до запліднення понижена. Необхідно враховувати, що у кислому середовищі сперматозоїди втрачають рухливість і гинуть, а якщо кислотність сім'яної рідини стає менше 6,0 *pH*, сперматозоїди повністю втрачають рухливість і гинуть [43, 44].

Відомо, що у регуляції кислотно-лужного балансу на поверхні слизової сечостатеви органів, окрім секретів залоз, певну роль відіграє також кислотність сечі [23, 43, 44]. Встановлено, що у здорової людини при нормальному питному режимі і збалансованому харчуванні кислотність сечі знаходиться в межах від 5,0 до 6,0 *pH*, але може коливатися від 4,5 до 8,0 *pH*. Кислотність сечі підвищується, якщо в раціоні людини переважає м'ясна їжа, багата білками. Збільшує кислотність сечі важка фізична робота. Молочно-рослинна дієта призводить до того, що сеча стає слаболужною. Підвищення кислотності сечі також виникає при підвищеній кислотності шлунку, хоча при цьому знижена кислотність шлункового соку не впливає на кислотність сечі. Встановлено також, що кислотність сечі пов'язана з показниками кислотно-лужного балансу крові і зміна кислотності сечі найчастіше відповідає зміні кислотності крові. Кислотність сечі змінюється при багатьох захворюваннях або станах організму; тому треба визнати, що кислотність сечі є важливим діагностичним чинником і дослідження його має безумовне практичне значення [8, 10, 13, 23, 44].

Численні дослідження були присвячені особливостям життєдіяльності та патогенності збудників урогенітальних інфекцій, пов'язаним з особливостями змін кислотно-лужного стану сечостатевої системи хворих. Ці дані дали багато для покращення лікування хворих а ППСШ і з успіхом широко застосовуються у практиці [2, 8, 17, 23, 44]. Певний інтерес при цьому мають дані про те, що при зниженні *pH* середовища збільшується феномен прилипання хламідій. Також важливим було встановлення того, що трихомонади не розвиваються при нормальному *pH* піхви (у діапазоні 4,0-5,5), а також при *pH*, що досягає 7,0 (це спостерігається у жінок перед початком або відразу після менструації, а також у дівчаток і немолодих жінок); оптимум росту трихомонад визначено при *pH* середовища 5,9-6,5. При цьому вивчення взаємодії трихомонад з вірусами показало, що трихомонади можуть бути переносниками вірусів при збереженні нейтрального *pH* середовища [2, 7, 8, 12, 17].

Має також практичне значення для діагностики та лікування ІПСШ той факт, що, на відміну від багатьох інших збудників урогенітальної патології, мікоплазми продукують фермент уреазу, завдяки чому розщеплюють сечовину на вуглекислий газ і аміак, змінюючи *pH* середовища з 6,0 до 7,5. Однак ряд дослідників вказують на те, що оскільки фермент аргіназа, продукований *Mycoplasma hominis*, розкладає амінокислоту аргінін, можливо, навпаки, підвищення *pH* середовища [8, 20].

Деякі дослідники відзначають, що аміак, який утворюється при ферментації сечовини, змінює *pH* середовища в лужну сторону, що обумовлює особливості змін стану середовища при життєдіяльності іншого збудника ІПСШ – уреоплазми. Під впливом уреаз (*Ureaplasma urealyticum*) відбувається розщеплювання сечовини з утворенням аміаку, що призводить до зміни *pH* середовища в лужну сторону [20].

Багато з досліджень проблеми особливостей розвитку урогенітальної патології при змінах кислотно-лужного балансу сечостатевої системи присвячено урогенітальному кандидозу. Встановлено, що оптимальні для росту більшості дріжджеподібних грибів значення *pH* знаходяться в області середньої кислотності (*pH* 4-6). Проте окремі види здатні розвиватися в кислішому середовищі. При цьому важливо відмітити, що в такому слабокислому середовищі не росте більшість бактерій, які найбільш часто є представниками мікробіоти людини. Встановлено також, що дріжджеподібні гриби роду *Candida* можуть тривало знаходитися в дуже кислих середовищах (*pH* 2,5-3,0), хоча розвиток їх сповільнюється. Для практики лікування та профілактики урогенітальної патології також важливо урахування

тієї особливості, що закислення середовища в значно більшому ступені затримує ріст грибів у порівнянні з її залуженням [2, 23].

Зважаючи на вищенаведене, приходиться однак відзначити певний брак досліджень особливостей розвитку в умовах норми та патології кислотно-лужного стану геніталій іншого, можливо, ще більш розповсюдженого серед населення представника дріжджеподібних грибів – грибів роду *Malassezia*.

Окремими дослідженнями вже встановлено значення змін кислотно-лужного стану шкіри для розвитку таких проявів маласезійної інфекції, як різнокольоровий лишай [5, 39].

Гриби роду *Malassezia*, на відміну від грибів роду *Candida*, мають багато важливих для розвитку патології людини властивостей; зокрема треба відзначити їх надзвичайну (можливо, обумовлену ліпофільністю) стійкість до фізико-хімічних факторів середовища:

- осмолярну стійкість;
- екстремальну гало толерантність;
- стійкість до більшості детергентів та дезінфектантів.

Встановлено, що деякі види грибів *Malassezia* здатні рости у межах кислотності від *pH* 2,0 до 11,0 [3, 5, 38, 39].

Такі особливості обумовлюють певну актуальність досліджень змін кислотно-лужного балансу для уточнення ролі та місця грибів роду *Malassezia* у виникненні та розвитку патології у хворих з урогенітальними інфекціями, що, безумовно, здатне підвищити ефективність лікування запальних захворювань сечостатевої системи за рахунок обґрунтованого індивідуалізованого застосування методів коригуючої терапії.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Існуючі методи лікування ІПСШ не можна вважати достатньо ефективними, бо вони недостатньо повно враховують різноманіття особливостей клінічних проявів урогенітальної патології та патогенетичних змін у хворих на ІПСШ у залежності від асоціацій відомих інфекційних агентів та, зокрема, маласезійної інфекції геніталій. У вивченні патології ІПСШ існує певний брак досліджень ролі та місця дріжджеподібних грибів роду *Malassezia* у виникненні та розвитку урогенітальної патології. Надзвичайна висока поширеність цих ліпофільних дріжджеподібних грибів серед населення, різноманітність проявів цієї інфекційної патології, численні спостереження вісцеральних форм маласезіозу та летальних

випадків, пов'язаних з цією інфекцією, проблеми її діагностики та лікування, – усе це обумовлює актуальність досліджень у цьому напрямку.

2. На цей час існує об'єктивна необхідність вивчення особливостей клінічних проявів урогенітальної патології та патогенетичних змін у хворих на ІПСШ, які мають супутню маласезійну інфекцію статевих органів, для можливості підвищення ефективності терапії таких пацієнтів. Це дасть можливість підвищення ефективності лікування хворих на ІПСШ шляхом розробки методики комплексної диференційованої терапії, яка б враховувала наявність супутньої маласезійної інфекції статевих органів. Найбільш перспективними шляхами для вирішення цієї задачі

можно вважати:

- комплексне вивчення особливостей клінічних проявів ППСШ у пацієнтів, у яких є маласезійна інфекція статевих органів;
- дослідження особливостей імунних змін та змін показників факторів природної резистентності у хворих на ППСШ при наявності у них маласезійної інфекції статевих органів;
- вивчення особливостей кислотно-лужного стану у хворих на ППСШ з супутньою маласезійною інфекцією геніталій.

3. Проведення комплексного аналізу особливостей клінічних проявів та клініко-лабораторних показників досліджених пацієнтів дасть можливість визначення об'єктивних, науково обґрун-

ЛІТЕРАТУРА

1. *Арзуманян В. Г.* Антагонистическая активность *Malassezia* spp. к другим клинически значимым родам дрожжей / В. Г. Арзуманян, А. Ю. Сергеев, О. В. Шелемех, И. М. Ожован, О. А. Сердюк // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - Т. 147, № 9. - С. 298-303.
2. *Базолина Е. А.* Лабораторно-клинические особенности развития и коррекция дисбактериоза влагалища у женщин репродуктивного возраста, больных острым трихомониазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.46, 14.00.10 / Базолина Елена Александровна; [Место защиты: «Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова»]. - СПб., 2008. - 16 с.
3. *Богданова Т.В.* Морфолого-физиологические характеристики дрожжевых организмов – *Malassezia* species (Malassez, 1874) Baillon, 1889 (обзор) / Т.В. Богданова // Проблемы медицинской микологии. - 2011. - Т. 13, № 1. - С. 3-13.
4. *Бойко О. В.* Биохимические критерии бактерионосительства: Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.46 / Бойко Оксана Витальевна; [Место защиты: ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет»]. - М., 2006. - 213 с.
5. *Горбунцов В. В.* Комплексна таргетна терапія маласезіозу шкіри : Дис. д-ра мед. наук: 14.01.20 / Вячеслав Вячеславович Горбунцов. - К.: Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця, 2009. - 336 с.
6. *Горбунцов В. В.* Маласезиоз кожи / В. В. Горбунцов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2010. - № 1-2. - С. 125-153.
7. *Гриценко В. А.* Хронический урогенитальный трихомоноз у мужчин как микстинфекция: лабораторная диагностика и клинико-микробиологические особенности / В. А. Гриценко, В. В. Андрейчев // Вестник
- тованих рівнів виявлених порушень та розподілення хворих на ППСШ, в яких є маласезійна інфекція статевих органів, у конкретні клініко-терапевтичні групи. З урахуванням таких клініко-патогенетичних рівнів змін виділених груп буде можливо визначити диференційовані показання та розробити методику комплексної диференційованої терапії хворих на ППСШ з супутньою маласезійною інфекцією статевих органів, дослідити динаміку вивчених клініко-лабораторних показників та результатів запропонованої методики терапії та дати клініко-лабораторну оцінку її ефективності, що вирішить задачу підвищення ефективності лікування хворих на ППСШ з супутньою маласезійною інфекцією геніталій.
- последипломного медицинского образования. - 2009. - № 1. -С. 62-63.
8. *Дмитриев Г.А.* Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г.А. Дмитриев. - М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. - 336 с.
9. *Дмитриева М. В.* Роль условно-патогенной бактериальной флоры в развитии и течении рецидивирующих уретритов и хронических бактериальных простатитов, совершенствование этиотропной терапии: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Дмитриева Марина Викторовна; [Место защиты: ГОУВПО «Уральская государственная медицинская академия»]. - Екатеринбург, 2007. - 128 с.
10. *Донцов Д. В.* Роль кислотности кожных покровов в патогенезе рожи и предупреждения ее рецидивов: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Донцов Денис Владимирович; [Место защиты: ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет»]. - Ростов-на-Дону, 2009. - 130 с.
11. *Дюдюн А. Д.* Комплексно-диференційована терапія і диспансеризація хворих з рецидивами урогенітальних інфекцій (хламідіоз, трихомоніаз, уреаплазмоз, кандидоз, бактеріальний вагіноз): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Анатолій Дмитрович Дюдюн; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2003. - 34 с.
12. *Ермоленко Д. К.* Урогенитальный трихомониаз: Пособ. для врачей / Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, Т. С. Смирнова, Ю. Ф. Захаркив. - СПб. - В. Новгород, 2007. - 96 с.
13. *Жданова О. С.* Механизмы противoinфекционной защиты кожи у больных раком молочной железы в условиях противоопухолевой химио-

- терапії: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Жданова Оксана Сергеевна; [Место защиты: ГУ «Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН»]. - Томск, 2005. - 104 с.
14. Земсков А. М. Типовые реакции иммунной системы и их коррекция при хламидиозе различной локализации / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Л. А. Новикова, Л. Р. Бялик, М. А. Ковалевская, М. Н. Челнова, М. А. Земсков, В. И. Золоедов // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. - 2001. - № 1. - С. 79-84.
 15. Зиганшин О.Р. Состояние местного иммунитета репродуктивного тракта мужчин при воспалительных заболеваниях половой системы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2001. - № 1. - С. 36-40.
 16. Караев З.О. Этиологическая характеристика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей / З.О. Караев, Л.Р. Мамедова // Проблемы медицинской микологии. - 2010. - № 3. - С. 13-15.
 17. Кисина В. Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему / В. Кисина, А. Гущин, В. Вавилов // Врач. - 2010. - № 1. - С. 18-20.
 18. Кологрімова В. В. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи у хворих на хронічний сечостатеви́й хламідіоз та можливості впливу на них нових імуноотропних препаратів : Дис... канд. мед. наук: 14.03.08 / Валерія Володимирівна Кологрімова; Донецьк. держ. мед. ун-т ім. М. Горького. НДІ травматології та ортопедії. - Донецьк, 2006. - 161 с.
 19. Кошкин С. В. Урогенитальный хламидиоз: клинико-иммунологическая характеристика, иммуногенетические маркеры, вопросы прогноза и лечения: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.11 / Сергей Владимирович Кошкин. - М. : ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий», 2008. - 284 с.
 20. Ленгелер Й. Современная микробиология. Под ред. Й. Ленгелера, Г. Дрекса, Г. Шлегеля. - М., 2005. - 288 с.
 21. Мельник О.П. Комплексне лікування ускладненого сечостатевого хламідіозу у жінок доксициліном у поєднанні із вобензімом : Дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / О.П. Мельник; АМН України. Ін-т дерматології та венерології. - Харків, 2005. - 202 с.
 22. Мокрецов С.Є. Порушення імунного статусу у хворих на урогенітальні інфекції та їх комплексна корекція : Дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / Сергій Євгенович Мокрецов; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2004. - 152 с.
 23. Молчанов О. Л. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза / О. Л. Молчанов, Ю. Л. Тимошкова, В. Г. Абашин // Гинекология. - 2010. - Т. 12, № 1. - С. 33-35.
 24. Немченко О. И. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы) / О.И. Немченко, Е.В. Уварова // Consilium Medicum. - 2007. - № 1. - С. 45-51.
 25. Олисов А.О. Роль местной иммунотропной терапии в комплексном лечении урогенитального трихомониаза / А.О. Олисов, Э.А. Баткаев, Л.В. Имаева // Вестник последипломного медицинского образования. - 2010. - № 3. - С. 21-25.
 26. Резніченко Н. А. Клініко-патогенетичне значення порушень системи імунітету й їхня корекція при генітальному кандидозі в жінок: Дис... д-ра мед. наук: 14.03.08 / Резніченко Наталя Анатоліївна; Донецький держ. медичний ун-т ім. М.Горького. - Донецьк, 2007. - 363 с.
 27. Романкова О.І. Діагностика і лікування сечостатевого трихомоніазу у жінок з урахуванням показників стану піхвового середовища та клінічного перебігу захворювання: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / О.І. Романкова; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2005. - 17 с.
 28. Рюмин Д. В. Проблемы этиологии и патогенеза смешанной (сочетанной) урогенитальной инфекции / Д. В. Рюмин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2009. - № 2. - С. 63-71.
 29. Савичева А. М. Микробиологические исследования в диагностике репродуктивно значимых инфекций: прогресс за 20 лет / А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - № 1. - С. 45-50.
 30. Савченко В. С. Функціональна активність імунокомпетентних клітин здорових та хворих на хронічний сечостатеви́й хламідіоз в умовах імуноотропного впливу *in vitro* : Дис... канд. біол. наук: 03.00.09 / Вікторія Станіславівна Савченко; Київськ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка. - К., 2005. - 19 с.
 31. Севостьянова Т. В. Діагностика, перебіг та лікування генітального хламідіозу у жінок з урахуванням імунного статусу : Дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Тетяна Вікторівна Севастьянова; Донецьк. держ. мед. ун-т ім. М. Горького. - Донецьк, 2000. - 165 с.
 32. Ткаченко С. Ацидотерапия – новое патогенетическое направление терапии акне / Светлана Ткаченко // Косметика & медицина. - 2011. - № 3.-С. 48-60.
 33. Федорук Г.В. Лаферон в комплексній терапії хронічного урогенітального хламідіозу : Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.08 /

- Г.В. Федорук; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2001. - 17 с.
34. Хайруллин Р. Г. Механизмы противомикробной защиты кожи и слизистых оболочек у больных раком молочной железы в условиях кислородо- и озонотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16, 14.00.14 / Хайруллин Равиль Газнавийевич; [Место защиты: ГОУВ-ПО «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»] - Томск, 2007. - 21 с.
 35. Халіль Ахмад Халіль Абу Сара. Особливості клінічного перебігу, діагностики, терапії і контролю ерадикації уrogenітального мікроплазму у жінок: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Халіль Ахмад Халіль Абу Сара; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2008. - 18 с.
 36. Шевченко О. П. Діагностика і терапія мікроплазмової уrogenітальної інфекції у чоловіків з урахуванням особливостей біології збудників, патогенезу та клінічного перебігу захворювання: Дис... канд. мед. наук: 14.01.20 / Олена Петрівна Шевченко; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2005. - 162 с.
 37. Якубович А. И. Урогенитальный хламидиоз / А. И. Якубович, А. Р. Корепанов. - Иркутск, Полиграфический центр «РИЭЛ», 2007. - 108 с.
 38. Ashbee H. R. Pathogenic Yeasts (The Yeast Handbook) / H. R. Ashbee, E. M. Bignell. - Springer, 2009. - 365 p.
 39. Boekhout T. Malassezia and the Skin - Science and Clinical Practice / T. Boekhout, E. Gueho-Kellermann, P. Mayser, A. Velegraki. - Springer, 2010. - 250 p.
 40. Breitenbach M. Fungal Allergy and Pathogenicity (Chemical Immunology and Allergy) / M. Breitenbach, R. Cramer, S.B. Lehrer. - Karger, 2002. - 310 p.
 41. Brown G. D. Immunology of Fungal Infections / G.D. Brown, M.G. Netea. - Springer, 2007. - 500 p.
 42. Chikakane K. Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases / K. Chikakane, H. Takahashi // Clin. Dermatol. - 1995. - Vol. 13. - P. 299-306.
 43. Dahm P. Evidence-based Urology / P. Dahm, R. Dmochowski. - BMJ Books, 2010. - 432 p.
 44. Diaz J. L. Biofluid dynamics of the human urinary system / Luis de Jesus Diaz, Yarimar Padua Rosado and Melissa Pérez González // Congress on Biofluids Dynamics of Human Body System at University of Puerto Rico, Mayaguez. July 10, 2004. - P. J-1 - J-36
 45. Dikstein S. Measurement of skin pH / S. Dikstein, A. Zlotogorski // Acta Derm. Venereol. (Stockh). - 1994. - Vol. 185. - Suppl 1. - P. 18-20.
 46. Frequency and spectrum of Malassezia yeasts in the area of the prepuce and glans penis / P. Mayser, M. Schütz, H. C. Schuppe, A. Jung, W. B. Schill // B. J. U. Int. - 2001. - Vol. 88, No 6. - P. 554-558.
 47. Frequency of bacteria, Candida and malassezia species in balanoposthitis / M. Alsterholm, I. Flytström, R. Leifsdottir [et al.] // Acta Derm. Venereol. - 2008. - Vol. 88, No 4. - P. 331-336.
 48. Glans penis and prepuce colonisation of yeast fungi in a paediatric population: pre- and postcircumcision results / I. A. Aridogan, M. Ilkit, V. Izol [et al.] // Mycoses. - 2009. - Vol. 52, No 1. - P. 49-52.
 49. Josehp Max. Болезни кожи. Руковод. для врачей и студентов / Max Josehp. - СПб.: Практическая медицина, 1900. - 273 с.
 50. Kavanagh K. New Insights in Medical Mycology / K. Kavanagh. - Springer, 2007. - 304 p.
 51. Korting H. C. Influence of skin cleansing preparation acidity on skin surface properties / H.C. Korting, M. Megele, L. Mehringer, et al. // Int. J. Cosmet. Sci. - 1991. - Vol. 13. - P. 91-102.
 52. Malassezia and Candida colonisation on glans penis of circumcised men / I. A. Aridoğan, M. Ilkit, V. Izol, A. Ates // Mycoses. - 2005. - Vol. 48, No 5. - P. 352-356.
 53. Malassezia furfur folliculitis of the vulva: olive oil solves the mystery / P. Nyirjesy, J. M. Nixon, C. A. Jordan, H. R. Buckley // Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol. 84, No 4. - Pt. 2. - P. 710-711.
 54. Matousek J. L. Evaluation of the effect of pH on in vitro growth of Malassezia pachydermatis / Jennifer L. Matousek, Karen L. Campbell, Ibulaimu Kakoma, Philip F. Solter, David J. Schaeffer // Can. J. Vet. Res. - 2003. - Vol. 67, No 1. - P. 56-59.
 55. Mauro T. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing / T. Mauro, S. Grayson, W.N. Gao, et al. // Arch. Dermatol. Res. - 1998. - Vol. 290. - P. 215-222.
 56. Mestecky J. Mucosal Immunology: 3rd ed. / P. L. Ogra, J. Mestecky, M. E. Lamm, W. Strober, J. R. McGhee, J. Bienenstock. - Elsevier Academic Press, 2005. - 1885 p.
 57. Öhman H. In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis / H. Öhman, A. Vahlquist // Acta Derm. Venereol. (Stockh). - 1994. - Vol. 74. - P. 375-379.
 58. Penile shaft involvement in pityriasis versicolor / R. K. Khaddar, F. Cherif, R. Ben Hadid [et al.] // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. - 2008. - Vol. 17, No 2. - P. 86-89.
 59. Pudney J. Innate and acquired immunity in the human penile urethra / Jeffrey Pudney, Deborah Anderson // Journal of Reproductive Immunology. - 2011. - Vol. 88. - Iss. 2. - P. 219-227.
 60. Schmid M. H. The concept of the acid mantle of the skin: its relevance for the choice of skin cleansers / M. H. Schmid, H. C. Korting // Dermatology. - 1995. - Vol. 191. - P. 276-280.