

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

КРАВЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ

УДК 616.65 – 092.18– 002.2 – 022.7 – 06 – 006.66

**ІНФІКОВАНІСТЬ ЗБУДНИКАМИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО
ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТКАНИН
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА РАК ТА ДОБРОЯКІСНУ
ГІПЕРПЛАЗІЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.06 - урологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в державній установі «Інститут урології НАМН України», м. Київ.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Пасєчніков Сергій Петрович,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри урології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Стусь Віктор Петрович,
Дніпровський державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри урології;

доктор медичних наук, професор
Головко Сергій Вікторович,
Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»
МО України, начальник клініки урології.

Захист відбудеться «___» _____ 2021 р. о «___» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при державній установі «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державної установи «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

Автореферат розісланий «___» _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. мед. н., с. н. с.

Л. М. Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. З неухильним зростанням старіння населення планети особливої уваги заслуговує вивчення пухлин передміхурової залози (ППЗ), які є найпоширенішими прогресуючими захворюваннями чоловіків літнього віку, що, в разі несвоєчасного лікування, призводить до розвитку численних ускладнень і навіть смерті (Дідик І.В., 2016; Пушкарь Д.Ю., Берніков А.Н., 2018; Kaplan S.A., 2016; Стусь В.П., Поліон М.Ю., 2016; Любінець О.В., 2011; Возіанов С.О., Сайдакова Н.О., Григоренко В.М., 2015; Карпов Е.И., 2018; Бачурін Г.В., Богун М.Ю., Ломака С.С., 2019; Muhammad Naeen Bashir, 2015).

Як добре відомо, етіологія ППЗ ще й до цього часу залишається остаточно нез'ясованою. Тим не менш, вже встановлені деякі фактори ризику їх розвитку. Зокрема, це вік, расова належність, гормональний статус організму, дієта, статеві поведінка, вплив зовнішнього середовища, генетичні особливості та хронічне запалення простати, яке досить часто має інфекційну етіологію (Doat S., Marous M., Rebillard X., Tretarre B., 2018; Brajušković G., Nikolić Z., Branković A., 2017; Boehm K., Valdivieso R., Meskawi M., 2016; Cai T., Santi R., Tamanini I., Galli I.C., 2019; Porter C.M., Shrestha E., Peiffer L.B., 2018).

Пошуки причин безперервно зростаючої частоти ППЗ, зокрема раку (РПЗ) та доброякісної гіперплазії (ДГПЗ), останнім часом змістили акценти на очевидний взаємозв'язок цієї онкоурологічної патології з попереднім запаленням в простаті (Krušlin B., Tomas D., Džombeta T., 2017; Porcaro A.V., Novella G., Balzarro M., 2015; Nickel J.C., 2008; Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K., 2019).

Етіопатогенетичне значення інфекційних агентів і запалення простати вже вивчалось багатьма вченими. Супутні вогнища запалення досить часто виявляють у видаленій з приводу РПЗ та ДГПЗ тканині простати. Хронічне запалення має здатність впливати майже на всі етапи канцерогенезу: експресію генів, ділення клітин, перетворення міжклітинної речовини та порушення диференціювання стовбурових клітин (Переверзев А.С., 2011; Бизунков А.Б., 2016; Hanahan D., Weinberg R.A., 2000; Colotta F., Allavena P., Sica A., 2009; Севумян Д., Амбарцумян Н., Григорян М., 2013).

На сьогоднішній день дані про порівняння інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) при РПЗ та ДГПЗ є досить актуальними, враховуючи, що не можна виключити вплив цього фактору на перебіг неопластичних процесів в простаті (Davidsson S., Fiorentino M., Andrén O., 2011; Gao Y., Wei L., Wang C., Huang Y., 2019).

Постійне зростання розповсюдженості ЗПСШ, ППЗ і хронічного простатиту та можлива причинна асоціація між ними викликають безсумнівний інтерес. Саме це й визначило тему, напрямок та завдання нашого дослідження, оскільки зазначені аспекти не мають достатнього висвітлення в сучасній літературі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної планової НДР, яка виконувалась в ДУ „Інститут урології НАМН України” (№ державної реєстрації 0117U001067). Дисертант є співвиконавцем теми. Проведена біоетична експертиза дисертаційної роботи (протокол № 4 від 07.05.2021 р.).

Мета дослідження. Встановити особливості запального процесу тканин передміхурової залози та дослідити його взаємозв'язок з агресивністю пухлинного процесу у передміхуровій залозі за умов інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом, у хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

Завдання дослідження:

1. Визначити інфікованість та спектр мікробних збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, в генітальних екскретатах та інтраопераційно видаленій інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози у хворих на рак передміхурової залози та в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

2. Провести порівняльний аналіз спектру мікробних збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, у генітальних екскретатах та в інтраопераційно видаленій інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози у хворих на рак передміхурової залози між собою та з генітальними екскретатами та інтраопераційно видаленою тканиною передміхурової залози у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

3. Визначити гістологічні особливості запального процесу тканин передміхурової залози залежно від інфікованості та спектру збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, у хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

4. Дослідити зв'язок інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом, із рівнем ПСА та ступенем диференціації пухлини за Глісоном у хворих на рак передміхурової залози.

Об'єкт дослідження. Хворі на ДППЗ та РПЗ, яким проведено планове хірургічне лікування.

Предмет дослідження. Патоморфологічні особливості інтраопераційно видалених тканин передміхурової залози залежно від інфікованості та спектру збудників різного таксономічного походження хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

Методи дослідження: клініко-лабораторні (загально-клінічні, біохімічні), інструментальні, цитологічні, полімеразна ланцюгова реакція, патоморфологічне дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначено, що в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози хворих на ДГПЗ ДНК збудників ЗПСШ визначається більше як у три рази частіше, ніж у хворих на РПЗ.

Вперше встановлено, що при ураженні передміхурової залози злоякісною пухлиною, домінуючим збудником ЗПСШ в її тканині є *Trichomonas vaginalis*, що вдвічі частіше зустрічається в ділянках карциноми, ніж в інтактній тканині залози.

Вперше встановлено, що, незалежно від характеру пухлини, у хворих, інфікованих збудниками ЗПСШ, хронічний простатит гістологічно характеризується більш активним перебігом - від помірнього до вираженого ступеня, тоді як у відсутності такої інфекції – лише легкого та помірнього ступенів.

За даними гістологічного дослідження, вперше встановлено, що у хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ, активніший запальний процес в тканині простати достовірно частіше (більш ніж в шість разів) супроводжується диспластичними змінами та майже в два з половиною рази низькою диференціацією пухлини, в той час, як у хворих на ДГПЗ частота виявлення передраку не залежить від інфікованості збудниками ЗПСШ.

Практичне значення отриманих результатів.

Вперше виявлено, що більше, ніж чверть хворих на РПЗ та підтверджено, що майже половина хворих на ДГПЗ, з тих, які потребують хірургічного лікування, інфіковані збудниками ЗПСШ при відсутності загальних клінічних та анамнестичних ознак цих захворювань, що потребує ретельнішого ставлення до їхньої периопераційної діагностики.

Доведено, що у хворих на РПЗ та підтверджено, що у хворих на ДГПЗ дослідження генітальних екскретів не відображують реальної інфікованості простати на відміну від безпосереднього дослідження її тканини.

Доведено зв'язок інфікованості збудниками ЗПСШ з активністю хронічного простатиту, розвитком передракових станів та біологічною агресивністю пухлини у хворих на рак передміхурової залози, що обґрунтовує доцільність дослідження генітальних екскретів та біоптатів ПЗ

на наявність цих збудників і їхнє виявлення розглядати як показання до включення в групу активного спостереження або, відповідно, до корекції лікування таких хворих.

Особистий внесок здобувача.

Ідея роботи запропонована науковим керівником. Дисертантом разом із керівником розроблені основні теоретичні та практичні положення роботи, визначені мета та завдання дослідження. Особисто автором проаналізована література з досліджуваної проблеми, проведені інформаційний пошук та статистична обробка отриманих результатів. Спільно з керівником обґрунтована теоретична та визначена практична значимість інфікованості збудниками ЗПСШ для оцінки характеру й ступеня активності запального процесу, передракових станів та біологічної агресивності пухлин у хворих на ДГПЗ та рак передміхурової залози. Усі наукові узагальнення отриманих даних, результати, висновки та рекомендації було здійснено разом з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на наступних науково-практичних конференціях: 34th Congress of the Societe Internationale d'Urologie (Glasgow, 2014), Третьому зїзді сексологів та андрологів України (Київ, 2014); IV Міжнародному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015); Конгресі асоціації урологів України (Київ, 2015); Науково-практичній конференції сексологів та андрологів України „Актуальні питання сучасної сексології та андрології” (Київ, 2016); Конгресі асоціації урологів України (Київ, 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Досягнення та перспективи сучасної сексології та андрології” (Київ, 2018); Конгресі асоціації урологів України (Київ, 2019). Апробаційній раді ДУ «Інститут урології НАМН України» (Київ, 2021).

Результати дослідження впроваджені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» та урологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 7 статей надруковано у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 тези доповідей, 1 з яких опублікована у міжнародному виданні.

Структура та обсяг дисертації. Дослідження складається зі вступу, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертаційної роботи – 177 сторінок, ілюстрована 41 таблицею, 7 рисунками, 5 формулами. Список використаних джерел

нараховує 335 публікацій, з яких 123 - вітчизняних та країн СНД, 212 - зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідницька частина роботи базується на результатах дослідження та лікування 317 пацієнтів: 195 хворих на ДГПЗ у відділі запальних захворювань ДУ „Інститут урології НАМН України”, що розташований на базі урологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, та 122 хворих на РПЗ, що проходили лікування у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ „Інститут урології НАМН України”.

У дослідження включено хворих, оперованих у період з 2012 по 2017 роки. Усі прооперовані обстежувались згідно Наказу МОЗ України № 135 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з доброякісною гіперплазією передміхурової залози» та уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з РПЗ - Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 235.

Об'єктом статистичного спостереження визначено хворих на ДГПЗ та РПЗ, а саме, – результати дослідження та лікування пацієнтів з ДГПЗ, яким виконано черезміхурову простатектомію в плановому порядку та РПЗ, яким проводилась радикальна простатектомія (як відкрита, так і лапароскопічна) в плановому порядку. У період з 2012 по 2017 роки проводилось вивчення інфікованості хворих на ДГПЗ та РПЗ збудниками ЗПСШ та патоморфологічних особливостей запального процесу інтраопераційно видаленої тканини простати.

На догоспітальному етапі, у всіх хворих визначався рівень ПСА, проводилось пальцеве ректальне дослідження ПЗ та трансректальне УЗД. У хворих на РПЗ діагноз було верифіковано шляхом виконання трансректальної мультифокальної біопсії ПЗ під контролем УЗД щонайменше із 12 точок та, для оцінки ступеня розповсюженості РПЗ, виконувалось МРТ органів малого тазу з контрастом Донавіст 20,0 мл і остеосцинтиграфію з $^{99m}\text{Tc-MDP}$.

Для визначення клінічної стадії у хворих на РПЗ використовувалась класифікація Міжнародного протиракового союзу за системою TNM 7-го видання (2010). В дослідження були включені хворі на РПЗ з локалізованим $\text{T}_{2a-b}\text{N}_0\text{M}_0$ раком передміхурової залози, яким було показано проведення радикальної простатектомії (як відкритої так, і лапароскопічної) в плановому порядку.

Загалом, відповідно до дизайну дослідження, було сформовано групи хворих. Першочергово визначені дві основні групи: до групи А увійшло 195 хворих на ДГПЗ, яким була проведена планова черезміхурова простатектомія; в групу В включено 122 пацієнти на РПЗ, яким було

проведено радикальну простатектомію (відкриту або лапароскопічну). У кожній групі пацієнти були розділені на дві підгрупи.

В підгрупу АІ увійшли 102 хворих на ДГПЗ, у яких не були виявленні ДНК збудників ЗПСШ. В підгрупу АІІ увійшли 93 хворих на ДГПЗ, у яких були виявленні ДНК збудників ЗПСШ.

До підгрупи ВІ увійшли 89 хворих на РПЗ, у яких не були виявленні ДНК збудників ЗПСШ. До підгрупи ВІІ увійшли 33 хворих на РПЗ, у яких були виявленні ДНК збудників ЗПСШ.

У подальшому, підгрупи АІІ та ВІІ були розділені на три варіанти інфікованості збудниками ЗПСШ, в залежності від виду досліджуваного матеріалу, в якому виявлені збудники ЗПСШ:

- Варіант 1 інфікування - хворі на ДГПЗ (n=80) та РПЗ (n=17), інфіковані збудниками ЗПСШ, у яких ДНК збудників ЗПСШ виявлені у зіскрібку із сечівника;

- Варіант 2 інфікування - хворі на ДГПЗ (n=59) та РПЗ (n=18), інфіковані збудниками ЗПСШ, у яких ДНК збудників ЗПСШ виявлені в інтраопераційно видаленій тканині. У інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на РПЗ (n=18), у яких ДНК збудників ЗПСШ виявлені в інтраопераційно видаленій тканині (2-й варіант інфікування), окремо проводилась ідентифікація збудників ЗПСШ в інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози. У 9 хворих (7,4%) збудники ЗПСШ виявлялись тільки в тканині карциноми передміхурової залози, у 7 (5,7%) хворих - тільки в інтактній тканині передміхурової залози, а у 2 хворих (1,6%) – як в інтактній тканині, так і в тканині карциноми передміхурової залози.

- Варіант 3 інфікування - хворі на ДГПЗ (n=46) та РПЗ (n=2), інфіковані збудниками ЗПСШ, у яких ДНК збудників ЗПСШ виявлені у зіскрібку із сечівника та інтраопераційно видаленій тканині.

Вік обстежених коливався від 52 до 69 років і складав у середньому $64 \pm 5,4$ років для хворих на ДГПЗ та $61 \pm 4,8$ роки для хворих на РПЗ. Тривалість захворювання складала від одного місяця до 15 років.

До дослідження не були включені хворі на ДГПЗ та на РПЗ, які поступали в лікарню з гострою затримкою сечі або парадоксальною ішурією, гострими або загостренням хронічних запальних захворювань сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів, наявністю каменів сечового міхура, з хронічною нирковою недостатністю в стадії декомпенсації, макрогематурією, наявністю постійного уретрального катетеру чи епіцистостоמוю.

З метою виявлення збудників ЗПСШ проводились спеціальні дослідження. Зокрема, інфікованість збудниками урогенітального хламідіозу, мікоплазму, уреоплазму, трихомоніазу вивчалась на підставі виявлення ДНК вказаних мікроорганізмів шляхом використання полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

На рисунку 1 зображено дизайн дослідження.

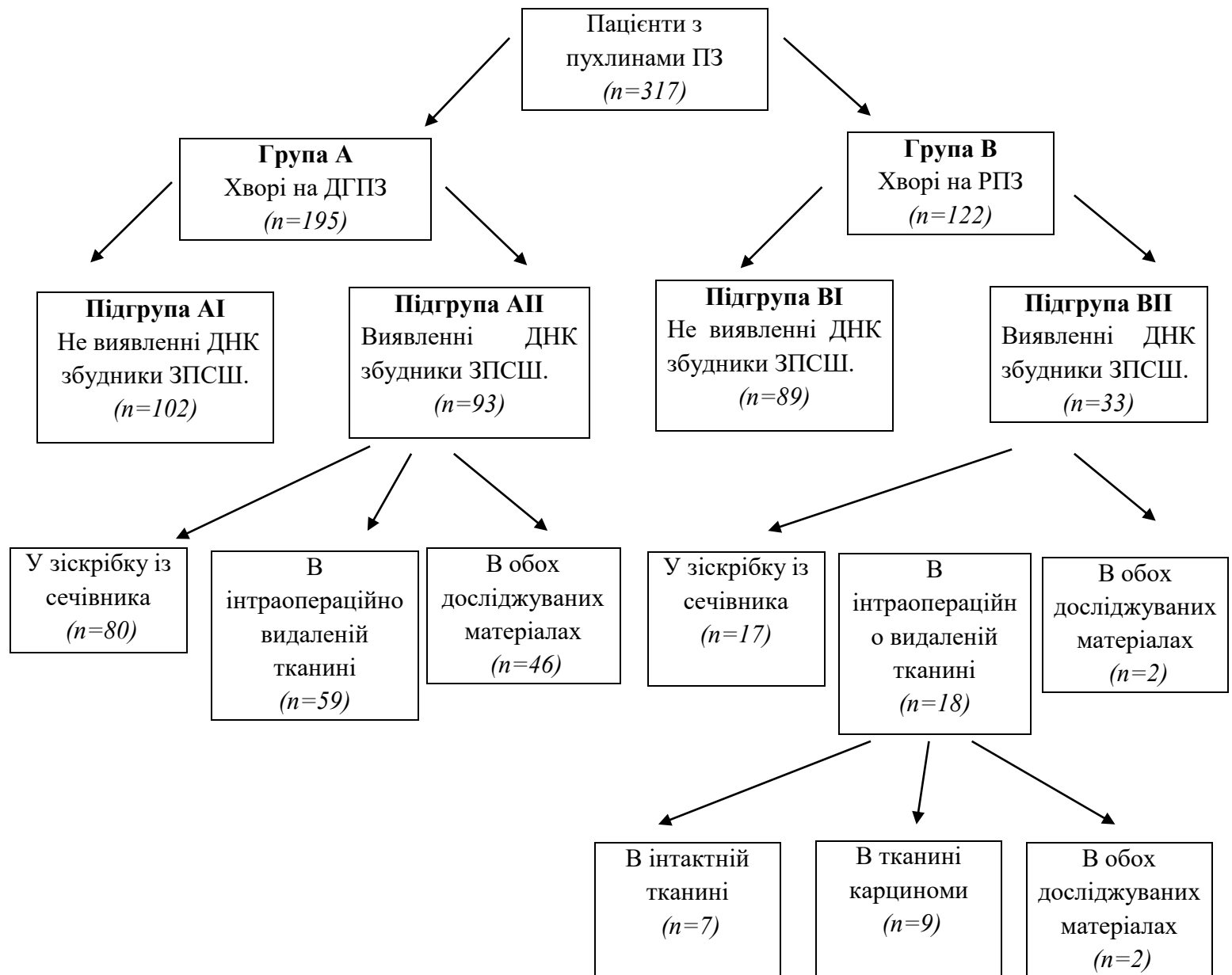


Рисунок 1. Дизайн дослідження.

Інфікованість збудниками уrogenітального хламідіозу, мікоплазмозу, уреapлазмозу, трихомоніазу вивчалась також на підставі виявлення ДНК вказаних мікроорганізмів за допомогою ПЛР в зіскрібку із сечівника та в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози. Збір тканини передміхурової залози у хворих на ДГПЗ та РПЗ проводився в стерильних умовах інтраопераційно після видалення тканини простати. У хворих на РПЗ окремо досліджувалась інтактна тканина та тканина карциноми передміхурової залози, що визначались при патоморфологічному дослідженні.

Для оцінки операційного матеріалу після РПЕ використовувалась стандартна методика дослідження макропрепарата, ключовим в якій є

орієнтування препарату, що дозволяє визначити праву та ліву частки, передню та задню поверхні, базальну та апікальну частки ПЗ. Для розрізу препарату використовувалась стандартна методика.

Видалена інтраопераційно тканина передміхурової залози піддавалася патоморфологічному дослідженню з визначенням ступеня диференціації пухлини за Глісоном, для хворих на РПЗ. Для визначення агресивності раку передміхурової залози враховувалась шкала за Глісоном та рівень простатспецифічного антигену в сироватці крові.

На сьогодні немає загально прийнятої гістологічної класифікації хронічного запального процесу в ПЗ. Нами використовувалась гістологічна класифікація простатичних запальних інфільтратів, що була розроблена методом огляду літератури і обговорена групою North American Chronic Prostatitis Collaborative Network у 2001 році, яка базувалась на щільності типових запальних клітин (клітини/мм²), видовій характеристиці та локалізації зосередження запальних клітин в тканині передміхурової залози.

За ступенем вираженості запалення виділяли: легкий; помірний та виражений ступінь.

Якщо визначався в препараті більш ніж один ступінь запалення, то брався до уваги домінуючий та більш тяжкий.

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента. Різниця між величинами, що порівнювали, вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$ ($t=2$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Із 195 хворих на ДГПЗ у 80 (41,1±3,5%) були виявленні у зішкрібку із сечівника ДНК збудників ЗПСШ, в той час як з 122 хворих на РПЗ лише у 17 (13,9±3,1%), що майже в 3 рази достовірно рідше, $p < 0,001$ (табл. 1). Було ідентифіковано ДНК 103 збудників ЗПСШ у 80 хворих на ДГПЗ та 17 збудників ЗПСШ у 17 хворих на РПЗ. Інфікованість *Chlamydia trachomatis* в 13,5 разів, *Mycoplasma hominis* в 6,8 разів, *Trichomonas vaginalis* в 2,5 рази, *Ureaplasma urealiticum* в 2,2 рази достовірно рідше була виявлена у хворих на РПЗ. Мікстинфекція була виявлена лише у хворих на ДГПЗ і становила 11,8%, в той час як у хворих на РПЗ не зустрічалась у жодного хворого. В спектрі збудників ЗПСШ, виявлених в зішкрібку із сечівника у хворих на ДГПЗ та РПЗ лише *Chlamydia trachomatis*, що зустрічалась з найменшою частотою в обох досліджуваних групах, в 3,4 рази достовірно частіше виявлялась у хворих на ДГПЗ, ніж у хворих на РПЗ. Домінуючими в спектрі збудників ЗПСШ, виявлених в зішкрібку із сечівника у хворих на ДГПЗ та РПЗ в обох досліджуваних групах були молекути (представлені *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealiticum*), що зустрічались майже з однаковою частотою. Причому у хворих на РПЗ *Ureaplasma urealiticum* зустрічалась майже в 1,7 рази, а *Trichomonas vaginalis* в 1,5 рази частіше ніж у хворих на

ДГПЗ, в той час, як *Mycoplasma hominis* навпаки в 1,8 рази частіше зустрічалась у хворих на ДГПЗ, ніж у хворих на РПЗ.

Таблиця 1

**Інфікованість хворих на ДГПЗ та РПЗ збудниками ЗПСШ,
ідентифікованих із зішкрібку із сечівника**

Вид збудника	Хворі на РПЗ (n=122)			Хворі на ДГПЗ (n=195)			P
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	2,5	1,4	33	16,9	2,7	p<0,05
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	7	5,7	2,1	25	12,8	2,4	p<0,05
<i>Trichomonas vaginalis</i>	6	4,9	1,9	24	12,3	2,4	p<0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	0,8	0,8	21	10,8	2,2	p<0,05
Всього виділених мікроорга нізмів	17	13,9	3,13	103	52,8	3,6	p<0,05
Асоціації	0	0	0	23	11,8	2,3	p<0,05

В інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози хворих на ДГПЗ той чи інший збудник виявили у 59 (30,1±3,3%) хворих. У хворих на РПЗ в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози (інтактна тканина та тканина карциноми) той чи інший збудник виявляли у 2 рази рідше - 18 (14,8±3,2%) хворих (p<0,01). Було ідентифіковано ДНК 70 збудників ЗПСШ у 59 хворих на ДГПЗ та 21 збудника ЗПСШ у 18 хворих на РПЗ.

Інфікованість *Chlamydia trachomatis* майже в 3,0 рази, *Mycoplasma hominis* в 2,8 рази статистично достовірно, а *Ureaplasma urealiticum* в 3,2 рази та *Trichomonas vaginalis* в 1,4 рази не достовірно рідше була виявлена у хворих на РПЗ. Причому мікстинфекція достовірно рідше в 6,4 рази виявлялась у хворих на РПЗ і становила 0,8 %, в той час як у хворих на ДГПЗ – 5,1%, в яких превалювало сполучення двох збудників ЗПСШ (4,6%). Порівняльний аналіз спектру збудників ЗПСШ, ідентифікованих в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та РПЗ (інтактна тканина та тканина карциноми), не виявив достовірної різниці в їх структурі. Домінуючим в спектрі виявлених збудників ЗПСШ, ідентифікованим в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та РПЗ (інтактна тканина та тканина карциноми) в обох досліджуваних групах була *Trichomonas vaginalis*, що в 1,5 рази не

достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ. В той час, як *Ureaplasma urealiticum* в 1,5 рази, *Mycoplasma hominis* в 1,4 рази, а *Chlamydia trachomatis* в 1,1 рази частіше зустрічалась у хворих на ДГПЗ, ніж у хворих на РПЗ.

Таблиця 2

Інфікованість хворих на ДГПЗ та РПЗ збудниками ЗПСШ, ідентифікованих в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози

Вид збудника	Хворі на РПЗ (інтактна тканина та тканина карциноми) (n=122)			Хворі на ДГПЗ (n=195)			P
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	2,5	1,4	14	7,2	1,9	p<0,05
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	2	1,6	1,1	10	5,1	1,6	p>0,05
<i>Trichomonas vaginalis</i>	12	9,8	2,7	27	13,8	2,5	p>0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	3,3	1,6	19	9,7	2,1	p<0,05
Всього виділених мікроорга нізмів	21	17,2	3,4	70	35,9	3,4	p<0,05
Асоціації	1	0,8	0,8	10	5,1	1,6	p<0,05

При дослідженні інтраопераційно видаленої тканини передміхурової залози хворих на ДГПЗ та інтраопераційно видаленої інтактною тканини передміхурової залози хворих на РПЗ інфікованість збудниками ЗПСШ досить висока і становила $30,1 \pm 3,3\%$ у хворих на ДГПЗ, в той час як у хворих на РПЗ в 4,1 рази достовірно рідше і становила $7,4 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$. Інфікованість *Chlamydia trachomatis* в 6,1 рази, *Trichomonas vaginalis* в 4,2 рази, *Mycoplasma hominis* в 2,9 рази достовірно рідше була виявлена у хворих на РПЗ, а *Ureaplasma urealiticum* у хворих на РПЗ не було виявлено в жодному випадку. У 10 (5,1%) хворих на ДГПЗ виявили мікробні асоціації, тоді як у хворих на РПЗ вони не зустрічались у жодного хворого, $p < 0,01$. Порівняльний аналіз спектру збудників ЗПСШ, ідентифікованих в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та інтраопераційно видаленій інтактною тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу РПЗ, виявив достовірну різницю в їх структурі лише в одній із проб, а саме з *Ureaplasma urealiticum*, яка, як зазначалось вище, не була виявлена в жодного

з пацієнтів на РПЗ. Домінуючим в спектрі виявлених збудників ЗПСШ, ідентифікованим в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та РПЗ (інтактна тканина), в обох досліджуваних групах була *Trichomonas vaginalis*, що в 1,2 рази, як і *Mycoplasma hominis* в 1,7 рази не достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ, в той час, як *Chlamydia trachomatis* в 1,2 рази не достовірно частіше виявлялась у хворих на ДГПЗ.

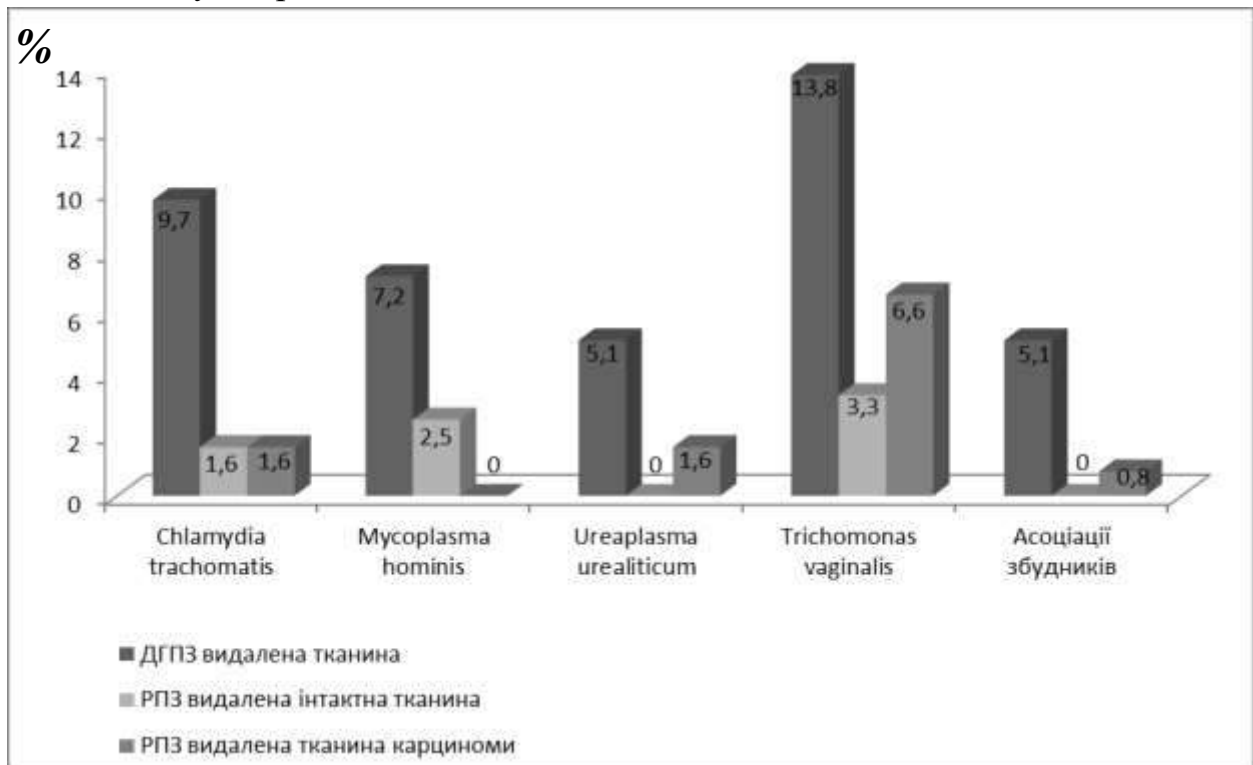


Рисунок 2. Частота виявлення та видовий спектр збудників ЗПСШ в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози хворих на пухлини ПЗ

При дослідженні інтраопераційно видаленої тканини передміхурової залози хворих на ДГПЗ та інтраопераційно видаленої тканини карциноми передміхурової залози хворих на РПЗ (рис. 2) інфікованість збудниками ЗПСШ була досить висока і становить 30,1% у хворих на ДГПЗ, в той час як у хворих на РПЗ в 3,3 рази достовірно рідше і становила 9,0% ($p < 0,001$). Інфікованість *Chlamydia trachomatis* в 6,1 рази, *Trichomonas vaginalis* в 2,1 рази достовірно, а *Ureaplasma urealyticum* в 3,2 рази не достовірно рідше була виявлена у хворих на РПЗ. *Mycoplasma hominis* у хворих на РПЗ не була виявлена у жодному випадку. Мікробні асоціації так само в 6,4 рази достовірно частіше зустрічались у хворих на ДГПЗ. Порівняльний аналіз спектру збудників ЗПСШ, ідентифікованих в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ

та інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу РПЗ виявив достовірну різницю в їх структурі декількох проб, а саме з *Trichomonas vaginalis* та *Mycoplasma hominis*, остання, як зазначалось вище, не була виявлена у жодного хворого на РПЗ. Домінуючим в спектрі виявлених збудників ЗПСШ, ідентифікованим в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та РПЗ (тканина карциноми), в обох досліджуваних групах була *Trichomonas vaginalis*, яка майже в 2 рази достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ. *Chlamydia trachomatis* майже в 1,5 рази не достовірно частіше виявлялись у хворих на ДГПЗ, в той час, як *Ureaplasma urealyticum* в 1,3 рази не достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ.

Загальна частота виявлених ДНК збудників ЗПСШ в інтраопераційно видаленій інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози методом ПЛР вірогідно не відрізнялась і становила $7,4 \pm 2,4\%$ та $9,8 \pm 2,7\%$ відповідно ($p > 0,05$).

У зіскрібку із сечівника та інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози той чи інший збудник ЗПСШ виявили в 1,8 рази достовірно частіше у хворих на ДГПЗ (у 93 ($47,7 \pm 3,6\%$) хворих на ДГПЗ проти 32 ($26,2 \pm 2,6\%$) хворих на РПЗ, $p < 0,001$). Було ідентифіковано ДНК 173 збудників ЗПСШ у 93 хворих на ДГПЗ та 38 збудників ЗПСШ у 32 хворих на РПЗ (табл. 3).

Інфікованість *Chlamydia trachomatis* в 5 разів, *Mycoplasma hominis* майже в 5 разів, *Ureaplasma urealyticum* в 2,4 рази достовірно частіше була у хворих на ДГПЗ, ніж у хворих на РПЗ. Мікробні асоціації так само були виявлені в 21,1 разів достовірно частіше у хворих на ДГПЗ. Порівняльний аналіз спектру збудників ЗПСШ, ідентифікованих у зіскрібку із сечівника та інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у чоловіків, прооперованих з приводу ДГПЗ та РПЗ (інтактна тканина та тканина карциноми), виявив достовірну різницю в їх структурі лише з *Trichomonas vaginalis*, що була домінуючою в обох досліджуваних групах та більше ніж в 1,6 рази достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ. *Mycoplasma hominis* та *Chlamydia trachomatis* більше ніж в 1,7 рази не достовірно частіше виявлялись у хворих на ДГПЗ, в той час, як *Ureaplasma urealyticum* навпаки майже в 1,2 рази не достовірно частіше зустрічалась у хворих на РПЗ.

Із 122 пацієнтів на РПЗ у 33 (27,1%) були виявленні ДНК збудників ЗПСШ. *Trichomonas vaginalis* була виявлена у 17 (13,9%), *Ureaplasma urealyticum* – у 9 (7,4%), *Mycoplasma hominis* - у 6 пацієнтів (4,9%), *Chlamydia trachomatis* – у 3 хворих (2,5%). При цьому, мікстінфекція виявлена у 1

(0,8%), а моноінфекція – у 32 (26,2%) хворих. У хворого, в якого була мікстинфекція було сполучення двох збудників, а саме - асоціація *Ureaplasma urealiticum* та *Chlamydia trachomatis*. Причому у 14 (11,5%) інфікованих пацієнтів на РПЗ знайдені збудники тільки у зіскрібку із сечівника, у 7 (5,7%) – тільки в інтраопераційно видаленій інтактній тканині передміхурової залози, у 9 (7,4%) – тільки в інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози, у 2 (1,6%) - в інтраопераційно видаленій інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози, у 2 (1,6%) - в інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози та у зіскрібку із сечівника, у 1 (0,8%) - в трьох досліджуваних матеріалах.

Таблиця 3

Інфікованість збудниками ЗПСШ, ідентифікованих у зіскрібку із сечівника та інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози хворих на ДГПЗ та РПЗ (інтактна тканина та тканина карциноми)

Вид збудника	Хворі на РПЗ (n=122)			Хворі на ДГПЗ (n=195)			P
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
<i>Mycoplasma hominis</i>	6	4,9	1,9	47	24,1	3,1	p<0,05
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	9	7,4	2,4	35	17,9	2,7	p<0,05
<i>Trichomonas vaginalis</i>	18	14,8	3,2	51	26,2	3,1	p<0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5	4,1	1,8	40	20,5	2,9	p<0,05
Всього виділених мікроорга нізмів	38	31,1	4,2	173	88,7	2,3	p<0,05
Асоціації	1	0,8	0,8	33	16,9	2,7	p<0,05

Таким чином, майже половина інфікованих пацієнтів було виявлена завдяки дослідженню тканини передміхурової залози, що вказує на цінність даної інформації для об'єктивної оцінки інфікованості хворих на РПЗ збудниками ЗПСШ.

Повне співпадіння виду збудника у зіскрібку із сечівника та видаленій тканині передміхурової залози було лише в одного пацієнта (0,8%), в якого в усіх досліджуваних зразках була виявлена *Chlamydia trachomatis*. Причому навіть в цього пацієнта в інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози була виявлена асоціація *Chlamydia trachomatis* з *Ureaplasma urealiticum*, в той час як в інтраопераційно видаленій інтактній тканині передміхурової залози та зіскрібку із сечівника була виявлена лише *Chlamydia trachomatis*. У двох хворих (1,6%), у яких були виявлені збудники

ЗПСШ в інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози та зіскрібку із сечівника, спектр збудників ЗПСШ не співпадав. Так, в інтраопераційно видаленій тканині карциноми передміхурової залози в обох хворих була виявлена *Trichomonas vaginalis*, в той той час як у зіскрібку із сечівника були виявлені у одного хворого *Mycoplasma hominis*, а в другого *Ureaplasma urealyticum*. У хворого, в якого збудники ЗПСШ були виявлені тільки в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози в обох досліджуваних зразках (і в інтраопераційно видаленій інтактній тканині, і в тканині карциноми передміхурової залози) була виявлена *Trichomonas vaginalis*.

Встановлений нами факт розбіжності результатів дослідження зіскрібку із сечівника та інтраопераційно видаленої тканини передміхурової залози у 90,9% інфікованих хворих свідчить про те, що, не враховуючи результати дослідження тканини передміхурової залози, можна отримати неповне уявлення про інфікованість уrogenітальної сфери хворих на РПЗ збудниками ЗПСШ. Це, в свою чергу, може призвести до встановлення неповного і навіть помилкового діагнозу, а також негативно вплинути на результати лікування цієї категорії хворих.

Гістологічному дослідженню у всіх хворих на ДГПЗ піддавались всі вузли на різних рівнях з обов'язковим дослідженням субкапсулярних та субуретральних відділів простати у хворих на ДГПЗ та окремо тканина карциноми і інтактна тканина у всіх хворих на РПЗ.

Всі випадки у хворих на ДГПЗ в досліджених ділянках гістологічно мали залозисто-кістозну форму з локалізацією кіст різних розмірів. У всіх хворих на РПЗ гістологічно виявлялась ацинарна аденокарцинома, що мала найбільш розповсюджені морфологічні ознаки – порушення архітекtonіки залоз, великі гіперхромні ядра, ядерця, що добре видно, фігури мітозу та апоптичні тільця, амфільну цитоплазму, голубий муцин, наявність розового аморфного секрету та кристалоїдів.

В разі наявності запального процесу у досліджених ділянках тканин передміхурової залози виявлялись осередки хронічного запалення різних розмірів з густо розташованими лімфогістіоцитарними елементами, поряд з якими або окремо від них розташовувались рихло розсіяні лімфоцити, еозинофіли, окремі гістіоцити, що було розцінено ознаками хронічного запального процесу. У цих зонах визначалося «прояснення» строми за рахунок запального набряку. Така картина загострення запального процесу мала місце як у хворих на ДГПЗ, так і у хворих на РПЗ. Осередки запалення локалізувались частіше поряд із гіперплазованими вузлами у хворих на ДГПЗ та навколо раку простати у хворих на РПЗ, в зоні дрібних «здавлених» залоз,

наколо судин, в ділянках фібропластичної реакції строми залоз, аж до формування великих гомогенних вузлів псевдомускулярної гіперплазії з дифузною запальною інфільтрацією – лімфонодулів. Слід зазначити, що при тривалому перебігу хронічного простатиту в передміхуровій залозі поряд з мало зміненими ділянками виникають ділянки проліферації, ділянки з вираженим склерозом, осередковою гіперплазією паренхіми, атрофією останньої, кістозними переродженням, нерідко з вогнищами гнійного запалення, що призводило до розвитку грубих диспластичних змін в тканині передміхурової залози.

При дослідженні інтраопераційно видалених тканин відмічено, що запальні інфільтрати в тканині передміхурової залози призводили до фокальної атрофії епітелію, де, в результаті запального пошкодження передміхурової залози, розвивається регенераторна проліферація – ділянки проліферативної запальної атрофії (ПЗА). В ділянках фокальної епітеліальної атрофії гени, відповідальні за супресію пухлинного росту пригнічені, що і уможливорює початок (ініціалізацію) диспластичних та проліферативних змін, які поступово призводять до ПН. Таким чином, у результаті розвитку ПЗА підвищується ризик розвитку ПН, що робить передміхурову залозу більш вразливою для виникнення неопластичних процесів.

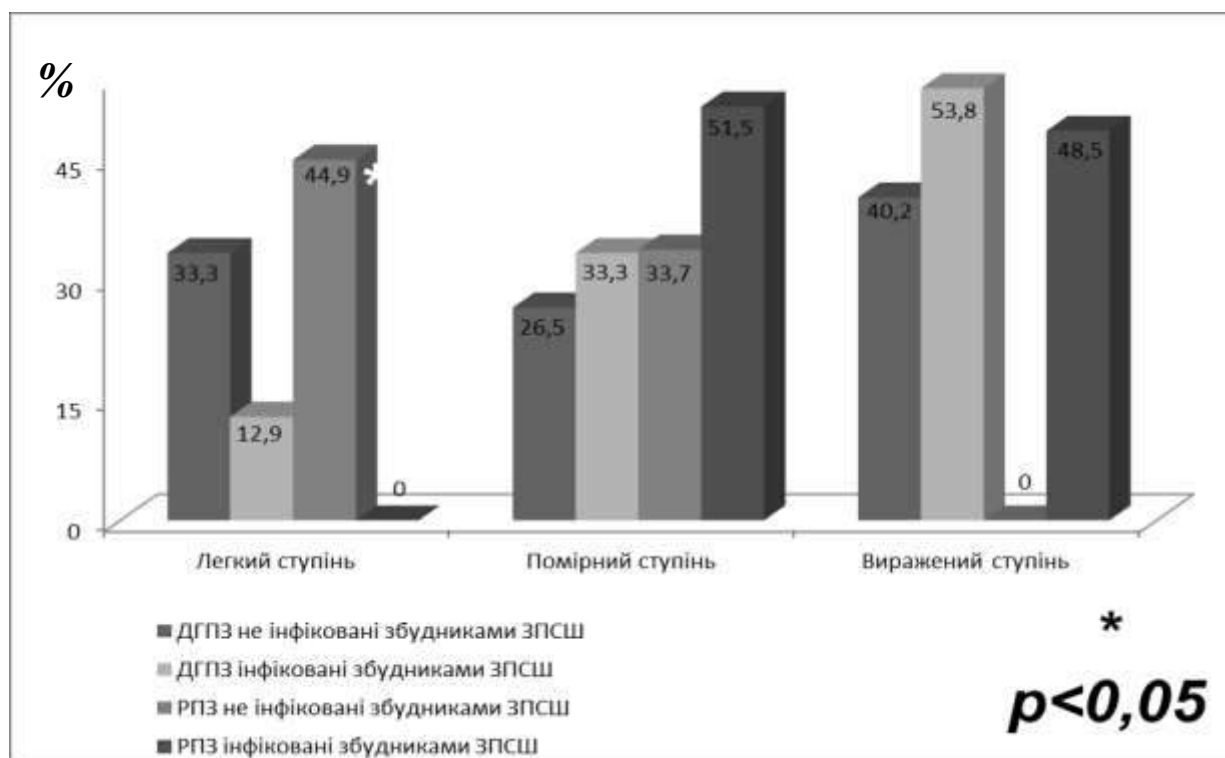


Рисунок 3. Вираженість запального процесу тканини ПЗ хворих на пухлини ПЗ в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ

У всіх хворих на РПЗ (рис. 3) інфікованість збудниками ЗПСШ супроводжується запаленням тканини простати помірного (51,5%) або вираженого (48,5%) ступеня, в той час як у разі відсутності інфікування запалення визначається лише у 78,6 % хворих переважно легкого (44,9 %) та помірного (33,7 %) ступеня при повній відсутності виявлення запального процесу вираженого ступеня. У хворих на ДГПЗ відмічається подібна закономірність. У інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на ДГПЗ превалює запалення помірного (33,3% випадків) та вираженого ступеня (53,8% випадків). Легкий ступінь запалення достовірно частіше в 2,6 рази, а виражений достовірно рідше у 1,3 рази зустрічався у не інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на ДГПЗ.

Слід відзначити значно більш високий рівень асоціації хронічного запального процесу з ДГПЗ та РПЗ, що підтверджується наявністю хронічного запального процесу у передміхуровій залозі у більшості досліджуваних хворих. Також суттєвою є локалізація елементів хронічного запалення в зонах «здавлених» залоз, навколо судин, у вигляді дифузної запальної інфільтрації у безпосередній близькості з пухлинним процесом. В той час в самій пухлині запальний процес не зустрічається.

Таблиця 4

Прояви хронічного запального процесу тканин передміхурової залози в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ у хворих на РПЗ

Показники	Інфіковані (n=33)		Не інфіковані (n=89)		P
	абс.	%±m	абс.	%±m	
Явища склерозу	22	66,7±8,2	45	50,5±5,3	p>0,05
Кістозна трансформація	5	15,2±6,2	18	20,8±4,3	p>0,05
Зони атрофії	17	51,5±8,7	33	37,6±5,1	p>0,05
Базально-клітинна атипія	8	24,2±7,5	4	4,5±2,1	p<0,05
Лімфатична інфільтрація	28	84,8±6,2	45	50,6±5,3	p<0,05
Лімфонодулі	11	33,3±8,2	8	8,9±3,0	p<0,05
ПІН	13	39,4±8,5	30	33,7±5,0	p>0,05
ПЗА	20	60,6±8,5	4	4,5±2,1	p<0,05

Патоморфологічні особливості хронічного запального процесу тканин простати в інфікованих та не інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на ДГПЗ та РПЗ представлені в таблицях 4 та 5.

Як видно з таблиці 4, явища склерозу та проліферативно-диспластичні зміни внаслідок запалення превалюють у хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ. У таких хворих достовірно частіше (у 3,7 рази) зустрічаються лімфонодулі, в 1,7 разів - лімфатична інфільтрація, більш ніж в 13,5 разів - зони проліферативної запальної атрофії, в 5,4 разів - базально-клітинна атипія.

Таблиця 5

Прояви хронічного запального процесу тканин передміхурової залози в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ у хворих на ДГПЗ

Показники	Інфіковані (n=93)		Не інфіковані (n=102)		P
	абс.	% \pm m	абс.	% \pm m	
Явища склерозу	12	12,9 \pm 3,5	7	6,9 \pm 2,5	p>0,05
Кістозна трансформація	37	39,8 \pm 5,1	34	33,3 \pm 4,7	p>0,05
Базально-клітинна атипія	19	20,4 \pm 4,2	7	6,9 \pm 2,5	p<0,05
Базально-клітинна гіперплазія	19	20,4 \pm 4,2	14	13,7 \pm 3,4	p>0,05
Зони атрофії	31	33,3 \pm 4,9	21	20,6 \pm 4,0	p<0,05
Лімфонодулі	6	6,5 \pm 2,6	7	6,9 \pm 2,5	p>0,05
ПН і\або атипова дрібноацинарна проліферація	43	46,2 \pm 5,2	41	40,2 \pm 4,9	p>0,05

Як видно з таблиці 5, явища фіброзоутворення та проліферативні диспластичні зміни внаслідок запалення у хворих на ДГПЗ також превалюють у інфікованих збудниками ЗПСШ. У таких хворих достовірно частіше (в 1,6 рази) зустрічаються зони атрофії та майже в 3 рази частіше базально-клітинна атипія. Інші прояви хронічного запального процесу в тканині простати також зустрічаються частіше, але без достовірної різниці.

Для визначення агресивності раку предміхурової залози в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ у хворих на РПЗ використовувалась шкала за Глісоном (рис. 4). У хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ, сума балів за Глісоном, характерна для низькодиференційованого раку простати визначається в 2,1 рази частіше ніж у хворих на РПЗ, не інфікованих збудниками ЗПСШ. В той же час, помірно диференційований рак у хворих, інфікованих збудниками ЗПСШ, визначається майже в 1,4 рази рідше, ніж у хворих, не інфікованих збудниками ЗПСШ.

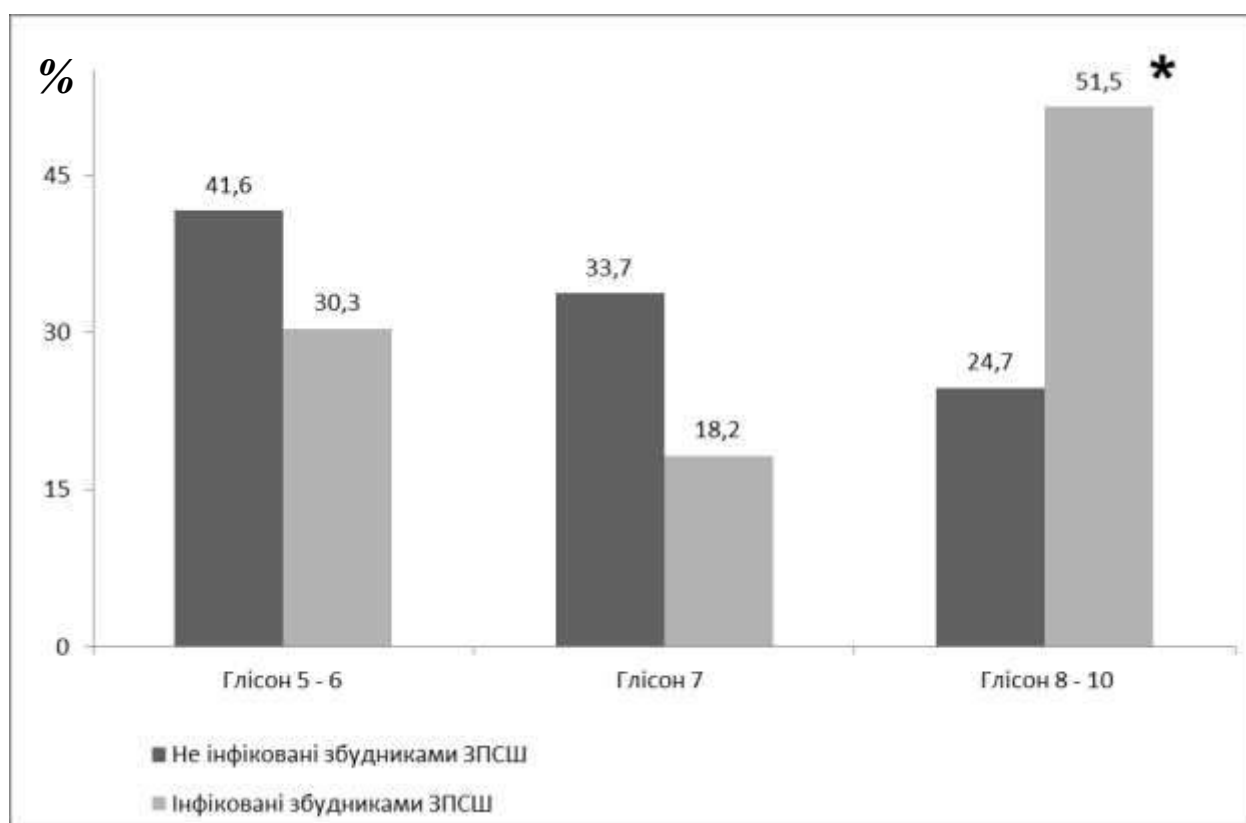


Рисунок 4. Сума балів за Глісоном у хворих на РПЗ в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ

Як видно з рис. 5, у хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ, показники PSA більше 20 нг\мл зустрічаються майже в 1,7 рази частіше, ніж у хворих на РПЗ, не інфікованих збудниками ЗПСШ. І навпаки, показники PSA менше 10 нг\мл у хворих інфікованих збудниками ЗПСШ визначається майже в 1,7 рази рідше ніж у хворих, не інфікованих збудниками ЗПСШ. Частота, з якою виявляється PSA в межах 10-20 нг\мл в обох групах хворих на рак простати, зустрічається майже з однаковою частотою.

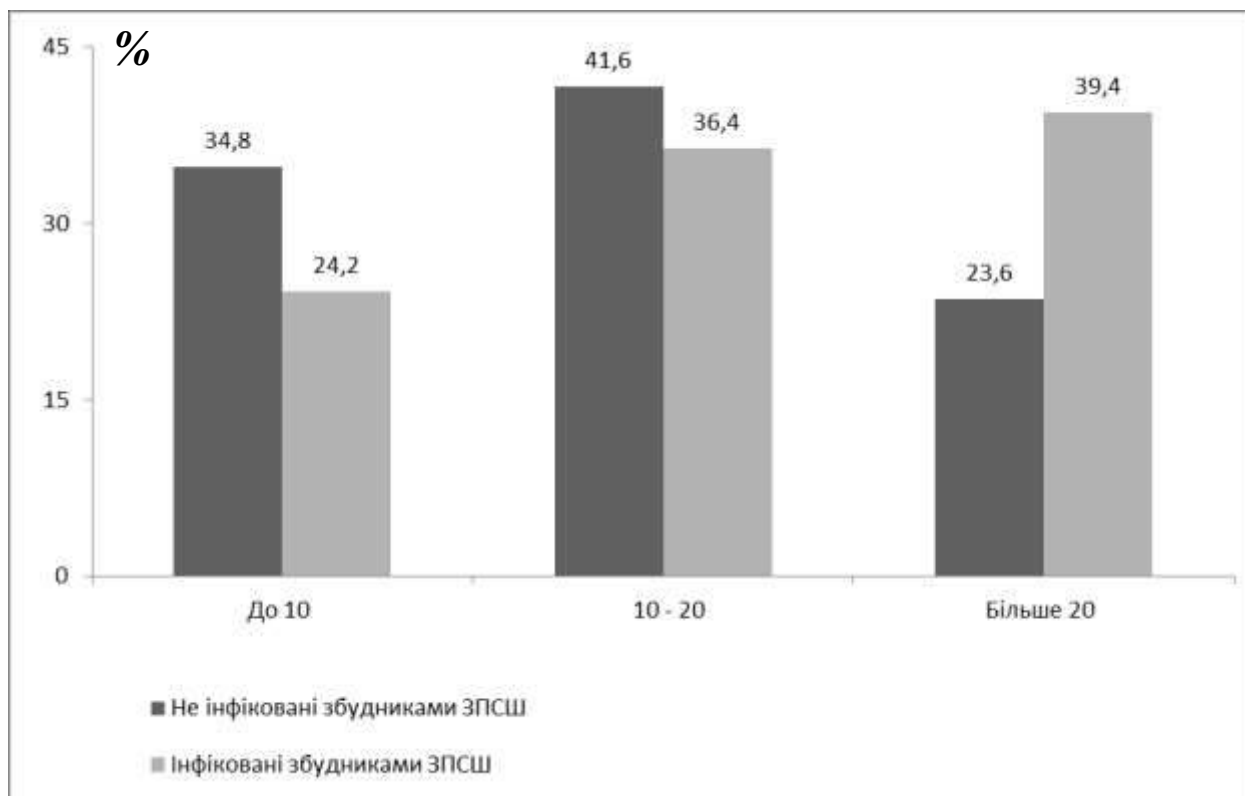


Рисунок 5. Показники PSA у хворих на РПЗ в залежності від інфікованості збудниками ЗПСШ

Таким чином, можна констатувати наявність тенденції до частішого перебільшення межі у 20 нг/мл показників ПСА у хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – визначення інфікованості хворих на ДГПЗ та РПЗ збудниками ЗПСШ та особливостей її впливу на перебіг хронічного запального процесу, розповсюдженість і характер диспластичних змін, ступінь диференціації злоякісних клітин передміхурової залози та наукового обґрунтування необхідності ідентифікації вказаної групи збудників, що має суттєве значення для удосконалення діагностики та оптимізації лікування хворих на пухлини передміхурової залози та для урології в цілому. Отримані результати суттєво доповнюють обмежену наявну інформацію про взаємозв'язок збудників ЗПСШ із запаленням, передраковими станами та раком передміхурової залози, одночасно визначаючи можливий напрямок подальших наукових досліджень.

1. Встановлено, що у хворих на ДГПЗ ДНК збудників ЗПСШ в генітальних екскретах (47,7 %) та видаленій тканині передміхурової залози (26,2 %) виявляється у 1,8 рази частіше, ніж у хворих на РПЗ ($p < 0,05$). Найчастіше збудником ЗПСШ, що виявляється сумісно в генітальних екскретах та інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози у хворих на ДГПЗ і РПЗ, є *Trichomonas vaginalis*, що ідентифікована у 26,2 % та 14,8 % пацієнтів відповідно. Також з високою частотою у хворих на ДГПЗ, переважно за рахунок генітальних екскретів виявлялась *Mycoplasma hominis* – у 24,1 % пацієнтів, в той час як при РПЗ друге місце за частотою виявлення посідає *Ureaplasma urealyticum* – 7,4 % хворих.

2. Визначено, що дослідження генітальних екскретів у хворих із пухлинами ПЗ не відображають реальну інфікованість передміхурової залози на відміну від безпосереднього дослідження її тканини. У всіх пацієнтів з ППЗ в генітальних екскретах частіше, ніж в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози, виявляються молікути: в 2,4 рази у хворих на ДГПЗ та в 2 рази у хворих на РПЗ. *Trichomonas vaginalis*, навпаки, в генітальних екскретах виявляється значно рідше, ніж у інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози: при ДГПЗ в 1,1 рази та при РПЗ в 2 рази.

3. Доведено, що загальна частота виявлення збудників ЗПСШ у інтраопераційно видаленій гіперплазованій тканині передміхурової залози хворих на ДГПЗ у 3,3 рази вища за таку в тканині карциноми передміхурової залози пацієнтів з РПЗ і складають відповідно 30,1% та 9,0% ($p < 0,001$). Загальна частота та видовий спектр визначених за ДНК збудників ЗПСШ в інтраопераційно видаленій інтактній тканині та тканині карциноми передміхурової залози за даними ПЛР вірогідно не відрізняються.

4. За даними гістологічного дослідження встановлено, що у всіх хворих на РПЗ інфікованість збудниками ЗПСШ супроводжується запаленням тканини простати помірного (51,5%) або вираженого (48,5%) ступеня, в той час як у разі відсутності інфікування запалення визначається лише у 78,6 % хворих переважно легкого (44,9 %) та помірного (33,7 %) ступеня при повній відсутності виявлення запального процесу вираженого ступеня. У хворих на ДГПЗ відмічається подібна закономірність. У інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на ДГПЗ превалює запалення помірного (33,3% випадків) та вираженого ступеня (53,8% випадків). Легкий ступінь запалення достовірно частіше (в 2,6 рази), а виражений достовірно рідше у 1,3 рази зустрічається у не інфікованих збудниками ЗПСШ хворих на ДГПЗ.

5. Визначено, що явища фіброзоутворення та проліферативно-диспластичні зміни внаслідок запалення тканини передміхурової залози превалюють у хворих на РПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ. У таких хворих достовірно частіше (у 3,7 рази) зустрічаються лімфонодулі, в 1,7 рази – лімфатична інфільтрація, більш ніж в 13,5 разів – зони проліферативної запальної атрофії, в 5,4 разів – базально-клітинна атипія. У хворих на ДГПЗ частота виявлення ділянок передраку не залежить від інфікованості збудниками ЗПСШ.

6. Доведено, що у хворих на РПЗ інфікованість збудниками ЗПСШ характеризується тенденцією частішого підвищення рівня ПСА в сироватці крові понад 20 нг/мл, ніж у відсутності зазначеної інфекції, - в 1,7 рази ($p < 0,05$) та достовірно більшою частотою гістологічного виявлення пухлин низької диференціації за шкалою Глісона – в 2,1 рази ($p < 0,05$).

7. Достовірно вища частота диспластичних змін та низької диференціації РПЗ у хворих, інфікованих збудниками ЗПСШ, теоретично обґрунтовує доцільність дослідження біоптатів простати на наявність цих збудників. Виявлення останніх може слугувати додатковою ознакою підвищеного ризику розвитку або клінічно активного перебігу РПЗ та приводом включення до групи активного спостереження або, відповідно, корекції лікування таких хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на ДГПЗ та РПЗ, яким планується проведення оперативного лікування, потребують обстеження на виявлення збудників ЗПСШ.

2. Хворим на ДГПЗ та РПЗ, яким планується проведення оперативного лікування, з метою виявлення збудників ЗПСШ, рекомендується для достовірної оцінки інфікованості, досліджувати генітальні екскрети та видалену тканину передміхурової залози.

3. Враховуючи зв'язок інфікованості збудниками ЗПСШ з активністю хронічного простатиту, розвитком передракових станів та біологічною агресивністю пухлини у хворих на рак передміхурової залози, виявлення цих збудників розглядати як показання до включення в групу активного спостереження або, відповідно, до корекції лікування таких хворих.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

I. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пасечніков СП, Грицай ВС, Григоренко ВМ, Кравченко ОВ. Інфікованість хворих на рак передміхурової залози збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом. *Здоровье мужчины*. 2014;2(49):106-9. (Здобувач зібрав та проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

2. Пасечніков СП, Грицай ВС, Григоренко ВМ, Кравченко ОВ. Ідентифікація збудників захворювань, що передаються статевим шляхом в тканині передміхурової залози у хворих на рак передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2014;3(50):55-8. (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

3. Пасечніков СП, Грицай ВС, Клименко ЯМ, Кравченко ОВ. Порівняльний аналіз ступеня інфікованості генітального екскрету та інтраопераційно видаленої тканини простати збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом, у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. *Урологія*. 2019;4(91):353-62. (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

4. Пасечніков СП, Клименко ЯМ, Кравченко ОВ. Порівняльний аналіз спектра збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, у хворих на доброякісну гіперплазію та рак передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2019;4:38-43. (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

5. Романенко АМ, Пасечніков СП, Григоренко ВМ, Грицай ВС, Кравченко ОВ. Патоморфологія запального процесу у хворих з пухлинами передміхурової залози, інфікованих ЗПСШ. *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. 2018;3(30):36-41. (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

6. Романенко АМ, Пасечніков СП, Григоренко ВМ, Грицай ВС, Глебов АС, Кравченко ОВ. Патоморфологічні особливості запального процесу тканин передміхурової залози у хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози залежно від інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом. *Здоровье мужчины*. 2018;2(65):83-7. (Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний

матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).

II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Pasiechnikov S, Grygorenko V, Grytsai V, Glyebov A, Kravchenko O. Detection of Pathogenes of Sexually Transmitted Discases in the Removed Prostatic Tissue from Patient with Bening Prostatic Hyperplasia and Prostatic Cancer. *Urology*. 2014;84(4):suppl.1–118-9. *(Здобувач зібрав, систематизував, проаналізував клінічний матеріал, статистично опрацював результати, зробив висновки, підготував статтю до друку).*

2. Пасечніков СП, Грицай ВС, Григоренко ВМ, Кравченко ОВ. Виявлення збудників захворювань, що передаються статевим шляхом у видаленій тканині простати хворих на доброякісну гіперплазію та рак передміхурової залози. IV Міжнародний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України (Тези доповідей); 15-17 квітня, 2015р, м.Київ. 2015:181. *(Здобувач зібрав, систематизував та узагальнив матеріал, підготував статтю до друку).*

III. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Пасечніков СП, Нашеда СВ, Кравченко ОВ. Порівняльний аналіз діагностичної ефективності полімеразної ланцюгової реакції та культурного методу у виявленні *Trichomonas vaginalis* у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. *Здоров'я чоловіка*. 2015;1(52):109-11. *(Здобувач проаналізував клінічний матеріал, статистично їх опрацював, зробив висновки, підготував доповідь).*

АНОТАЦІЯ

Кравченко О. В. «Інфікованість збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом та патоморфологічні особливості запального процесу тканин передміхурової залози у хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози». - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія – Державна установа «Інститут урології НАМН України», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі клінічної урології – визначенню інфікованості хворих на ДГПЗ та РПЗ збудниками ЗПСШ та особливостей її впливу на перебіг хронічного запального процесу, розповсюдженості і характеру диспластичних змін, ступіню диференціації злоякісних клітин передміхурової залози та

наукового обґрунтування необхідності ідентифікації вказаної групи збудників, що має суттєве значення для удосконалення діагностики та оптимізації лікування хворих на пухлини передміхурової залози та для урології в цілому.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози; рак передміхурової залози; захворювання, що передаються статевим шляхом; інфікованість та видовий спектр збудників, що передаються статевим шляхом, патоморфологічні особливості запального процесу тканин простати.

АННОТАЦІЯ

Кравченко А.В. «Инфицирование возбудителями заболеваний, которые передаются половым путем, и патоморфологические особенности воспалительного процесса тканей предстательной железы у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы». - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – урология – Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи клинической урологии – определению инфицирования больных ДГПЖ и РПЖ возбудителями ЗППП и особенностей их влияния на протекание хронического воспалительного процесса, распространение и характер диспластических изменений, степень дифференциации злокачественных клеток предстательной железы и научного обоснования необходимости идентификации указанной группы возбудителей, что имеет особое значение для усовершенствования диагностики и оптимизации лечения больных опухолями предстательной железы и для урологии в целом.

Работа основана на результатах исследования и лечения 317 пациентов: 195 больного ДГПЖ, которым проведена плановая чреспузырная простатэктомия в отделе воспалительных заболеваний ГУ "Институт урологии НАМН Украины", и 122 больных РПЖ, которым была проведена радикальная простатэктомия (как открытая, так и лапароскопическая), проходивших лечение в 3-м урологическом отделении ГУ "Институт урологии НАМН Украины". Пациенты ДГПЖ и РПЖ были разделены в зависимости от инфицированности возбудителями ЗППП на: неинфицированных возбудителями ЗППП и инфицированных возбудителями ЗППП.

Было проведено: сравнение инфицированности и сравнительный анализ спектра микробных возбудителей ЗППП в соскобе из мочеиспускательного канала и в интраоперационно удаленной интактной ткани и тканью карциномы предстательной железы у больных раком предстательной железы, как между собой, так и с интраоперационно

удаленной тканью предстательной железы больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и соскобом из мочеиспускательного канала; анализ гистологических особенностей воспалительного процесса тканей предстательной железы в зависимости от инфицированности и спектра возбудителей заболеваний, передающихся половым путем у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы; исследования связи инфицированности возбудителями заболеваний, передающихся половым путем с уровнем PSA и степенью дифференциации опухоли по Глиссону у больных раком предстательной железы.

В ходе исследования установлено, что у больных ДГПЖ ДНК возбудителей ЗППП в соскобе из мочеиспускательного канала и удаленной ткани предстательной железы выявляется в 1,8 раза чаще, чем у больных РПЖ и составляет соответственно 47,7% и 26,2% ($p < 0,05$). Чаще всего возбудителем ЗППП, который выявляется в соскобе из уретры и интраоперационно удаленной ткани предстательной железы у больных ДГПЖ и РПЖ являлась *Trichomonas vaginalis*, идентифицированная у 26,2% и 14,8% пациентов соответственно. Также с высокой частотой у больных ДГПЖ в соскобе из уретры выявлялась *Mycoplasma hominis* - в 24,1% пациентов, в то время как при РПЖ второе место по частоте выявления занимает *Ureaplasma urealyticum* - 7,4% больных.

Установлено, что исследование соскоба из мочеиспускательного канала у больных с опухолями ПЖ не отображают реальную инфицированность простаты в отличие от непосредственного исследования ее ткани. У всех пациентов с РПЖ в соскобе из уретры чаще, чем в интраоперационно удаленной ткани предстательной железы, выявлялись моликуты: в 2,4 раза у больных ДГПЖ и в 2 раза у больных РПЖ. *Trichomonas vaginalis*, наоборот, в соскобе из уретры выявлялась значительно реже, чем в интраоперационно удаленной ткани предстательной железы при ДГПЖ в 1,1 раза и при РПЖ в 2 раза.

Впервые доказано, что общая частота выявления возбудителей ЗППП в интраоперационно удаленной гиперплазированной ткани предстательной железы больных ДГПЖ в 3,3 раза выше таковой в ткани карциномы предстательной железы пациентов с РПЖ и составляли соответственно 30,1% и 9,0% ($p < 0,001$). Общая частота и видовой спектр выявленных по ДНК возбудителей ЗППП в интраоперационно удаленной интактной ткани и ткани карциномы предстательной железы по данным ПЦР достоверно не отличаются.

По данным гистологического исследования установлено, что у больных РПЖ инфицированность возбудителями ЗППП в 100% случаев сопровождается воспалением ткани простаты умеренной (51,5%) или выраженной (48,5%) степени, в то время как при отсутствии инфицирования воспаления определяется только в 78,6% больных преимущественно легкой (44,9%) и умеренной (33,7%) степени при полном отсутствии выявления воспалительного процесса выраженной степени. У больных ДГПЖ

отмечается подобная закономерность. Установлено, что явления фиброобразования и пролиферативно-диспластические изменения вследствие воспаления ткани простаты превалируют у больных РПЖ, инфицированных возбудителями ЗППП. У таких больных достоверно чаще в 3,7 раза встречаются лимфонодули, в 1,7 раза - лимфатическая инфильтрация, более чем в 13,5 раз - зоны пролиферативной воспалительной атрофии, в 5,4 раза - базально-клеточная атипия. У больных ДГПЖ частота выявления участков предрака не зависит от инфицированности возбудителями ЗППП.

Доказано, что у больных РПЖ инфицированность возбудителями ЗППП характеризуется тенденцией частого повышения уровня ПСА в сыворотке крови более 20 нг / мл, чем в отсутствие указанной инфекции - в 1,7 раза ($p < 0,05$) и достоверно большей частотой гистологического выявления опухолей низкой дифференциации по шкале Глисона - в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Обоснована целесообразность обследования у пациентов с ДГПЖ и РПЖ как генитальных экскретов, так и удаленной ткани предстательной железы на предмет выявления возбудителей ЗППП.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; заболевания, передающиеся половым путем; рак предстательной железы; инфицированность и видовой спектр возбудителей, передающихся половым путем; патоморфологические особенности воспалительного процесса тканей простаты.

SUMMARY

Kravchenko Oleksandr Viktorovich. «Infection with pathogens of sexually transmitted diseases and pathomorphological features of inflammatory process of prostate tissues in patients with cancer and benign prostatic hyperplasia.» - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on the specialty 14.01.06 - urology - State institution «Institute of urology of NAMS of Ukraine», Kiev, 2021.

The dissertation is devoted to solution of the urgent problem of clinical urology - determination of infection in patients with BPH and PC with STD pathogens and features of its influence on the course of chronic inflammatory process, prevalence and nature of dysplastic changes, degree of malignant cells differentiation. This distribution is essential for improving the diagnosis and optimization of treatment in patients with prostate tumors and for urology in general.

Key words: benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; sexually transmitted diseases; infection and species spectrum of sexually transmitted pathogens, pathomorphological features of the inflammatory process of prostate tissue.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ППЗ – пухлини передміхурової залози;

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози;

РПЗ – рак передміхурової залози;

РПЕ – радикальна простатектомія;

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;

ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом;

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;

ПСА – простатичний специфічний антиген;