

**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA**

MAGISTRO DARBAS

**LYTIES ORGANŲ KANDIDOZĖS PAPLITIMAS LIGONĖMS
SERGANČIOMS ENDOMETRIOZE**

Magistrantė DANA TUNKEVIČ

(parašas)

Darbo vadovė dr. L. Bagdonaitė

(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja
prof., habil. dr., Z. Kučinskienė

leidžiama ginti

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

Vilnius, 2009

TURINYS

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI.....	3
1. ĮVADAS.....	4
1. 1. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	5
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	6
2. 1. Kandidozės paplitimas ir patogenezė.....	6
2. 2. Imuninės sistemos įtaka kandidozei.....	9
2. 3. Lyties organų ir makšties mikrofloros fiziologija.....	10
2. 4. Endometriozes patogenezė.....	13
2.5. Imuninės sistemos įtaka endometriozei.....	17
2. 6. Sąlygos įtakojančios kandidozės vystymąsi, sergant endometrioze.....	18
3. EKSPERIMENTINĖ DALIS.....	20
3. 1. Tiriamosios grupės.....	20
3. 2. Tyrimo metodų aprašymas.....	20
3. 3. Statistinė rezultatų analizė.....	23
4. TYRIMO REZULTATAI.....	24
4. 1. Kandidozės paplitimas moterų sergančių skirtingų stadijų endometrioze.....	24
4. 2. Patologiniai pakitimai makšties išskyrų tepinėliuose.....	25
4. 3. Vaistų vartojimo įtaka.....	27
5. REZULTATŲ APTARYMAS.....	30
6. IŠVADOS.....	32
SANTRAUKA.....	33
SUMMARY.....	35
PADĖKA.....	37
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	38

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

SGK – sudėtiniai geriamieji kontraceptikai

GnRH – Gonadotropiną atsipalaiduojančio hormono analogai

Ig – imunoglobulinas

IL – interleukinas

TNF- α – (ang. α – *tumor necrosis factor*) – α navikų nekrozės faktorius

TGF- β – (ang. β - *transforming growth factor*) – β transformuojantis augimo faktorius

Th1, Th2 – 1 ir 2 tipo T limfocitai helperiai

1. ĮVADAS

Kandidozė – lyties organų grybelinis uždegimas. Jį sukelia *Candida* genties grybeliai. Žinoma apie 80 *Candida* grybelių rūšių, kelios iš jų yra patogeninės. Apie 90 proc. moters išorinių lyties organų ir makšties uždegimo atvejų sukelia dimorfiniai (sporų ir micelių formos) grybeliai: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*. Dažniausias uždegimų sukėlėjas yra baltasis balkšvagrybis – *Candida albicans* (1, 2). *Candida* grybelių aptinkama sveikų žmonių kvėpavimo takuose, žarnyne, ant odos, moterų makštyje (2, 5).

Kandidoze serga įvairaus amžiaus moterys. Nustatyta, kad 75 proc. vaisingo amžiaus moterų nors kartą suserga kandidoze. Maždaug 45 proc. moterų kandidozė kartojasi. Moteris vargina besikartojantys ir neretai sunkiai pagydomi ligos epizodai (2).

Nepažeista moters makšties gleivinės mikroflora veikia antimikrobiškai. Patekęs nedidelis *Candida* grybelių kiekis nesidaugina, neišplinta ir nesukelia jokių simptomų (pvz., niežėjimo, paraudimo). Kintant makšties mikroaplinkai, pakinta ir mikroflora. Normalią makšties mikroflorą sudarančių mikroorganizmų tarpusavio ryšių pakitimai nulemia lyties organų infekcijų atsiradimą (3). Kandidozė kliniškai pasireiškia tada, kai sumažėja įprastinėmis sąlygomis *Candida* grybelių augimą makštyje slopinančių bakterijų skaičius arba padidėja *Candida* grybelių virulentiškumas. Makšties mikrofloros pusiausvyra sutrinka dėl organizmo pokyčių susilpnėjus organizmo imunitetui, vartojant imunitetą slopinančius hormoninius preparatus, geriamuosius kontraceptikus (kurių sudėtyje yra daug estrogenų), sutrikus angliavandenių apykaitai (sergant cukriniu diabetu), po chirurginės intervencijos, sergant lėtinėmis ligomis (pvz., vilklige, ŽIV) (18). Dėl šių priežasčių susidaro palankios sąlygos *Candida* grybeliams daugintis (2).

Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, dažnėja nevaisingumo atvejų. Viena iš priežasčių yra ginekologinė liga – endometrioze. Dažniausiai ja serga reproduktyvaus amžiaus moterys. Ši liga traktuojama kaip autoimuninė viso organizmo liga, ja sergant ryškūs imuninės sistemos pokyčiai. Endometrioze siejama su lytinių hormonų balanso sutrikimu bei nusilpusiu imunitetu (humoraliniu ir ląstelinu) (8). Moterys, sergančios endometrioze, yra alergiškesnės, joms dažniau sutrinka burnos, žarnyno, lyties organų, makšties mikrofloros pusiausvyra. Dažnai diagnozuojama lyties organų kandidozė (14).

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – nustatyti kandidozės paplitimo dažnį moterims sergančioms endometrioze.

Uždaviniai:

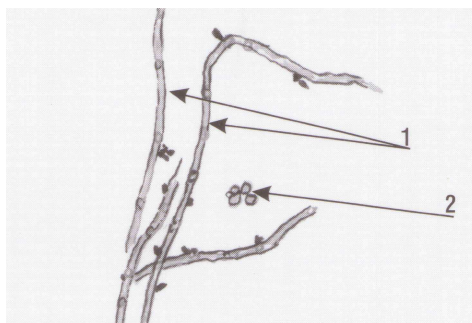
1. Ištirti kandidozės paplitimą skirtingose endometriozės stadijose.
2. Įvertinti moterų, sergančių skirtingų stadijų endometrioze, makšties mikrofloros pakitimus.
3. Nustatyti kandidozės paplitimo dažnį moterims, vartojančioms vaistus endometriozės gydymui.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

Pirmosios žinios apie kandidozės gydymą randamos Hipokrato ir Galeno raštuose (23). Daugiau dėmesio kandidozei skiriama XIX amžiaus viduryje, kai B. Langenbekas (1839 m.) ir F. Bergas (1848 m.) nustatė pienligės (*soor*) grybelinę kilmę, o Ch. Robinas šį grybelį, sukeltą pienligę, pavadino baltuoju balkšvagrybiu – *Candida albicans* (1, 2, 7). Pirmiausia buvo aprašyta pienligė. Tik XX amžiaus pradžioje buvo nustatytos kitos *Candida* grybelių rūšys (7).

2.1. Kandidozės paplitimas ir patogenezė

Lyties organų kandidozė – paplitusi liga. Tai specifinis moters išorinių lyties organų ir makšties uždegimas, sukeltas *Candida* grybelių (12). Dabar žinoma apie 80 *Candida* grybelių rūšių, tačiau tik kelios iš jų yra patogeninės (5). *Candida* grybeliai – vienaląsčiai, kelių mikronų dydžio, ovalūs, apvalūs, kartais pailgi mikroorganizmai. Jie turi pseudomicelių – pailgėjusių ląstelių, blastosporų (inkstų formos ląstelių, esančių tarp pseudomicelių) (31, 32, 34).



1 pav. *Candida* grybelis. 1 – hifai, 2 – sporos (43).

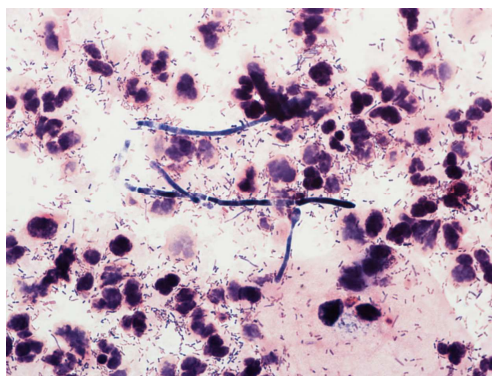
Išorinių lyties organų ir makšties uždegimu serga įvairaus amžiaus moterys. Nustatyta, kad 75 proc. vaisingo amžiaus moterų nors kartą susergera kandidoze. Maždaug 45 proc. moterų kandidoze serga ne vieną kartą, 5 proc. moterų vargina besikartojantys ir neretai sunkiai pagydomi ligos epizodai (19). Kandidozė nustatoma beveik 20 proc. vaisingo amžiaus moterų, kurioms nepasireiškia jokių simptomų. Asimptominę makšties kolonizaciją *Candida* grybeliais sąlygoja nėštumas, didelės estrogenų dozės sudėtinėse kontraceptinėse tabletėse, nekompensuotas cukrinis diabetas (5) Išorinių lyties organų ir makšties kandidozė pasireiškia niežėjimu, perštėjimu, deginimu, į varškę panašiomis makšties išskyromis (7).

Candida grybelių dažnai randama virškinamajame trakte. Jų yra daugiau nei 50 proc. sveikų moterų burnoje, tiesiojoje žarnoje ir makštyje (28, 32). Minėtose vietose randama net 88 proc. tos pačios rūšies grybelių. Tai rodo, kad žarnynas gali būti šių *Candida* grybelių rezervuaras, patekę į makštį jie vėl sukelia uždegimą net tada, kai uždegimas buvo sėkmingai išgydytas pirmą kartą (5).

1 lentelė. Sveiki *Candida* grybelio nešiotojai (5).

Grybelis	Lokalizacija	Nešiojimo procentas
<i>Candida</i> grybelis	Burna	16–25 (%)
	Virškinimo traktas	15 (%)
	Makštis	18 (%)

Išorinių lyties organų ir makšties kandidozę 90 proc. atvejų sukelia dimorfiniai (sporų ir micelių formos) grybeliai: *Candida albicans*, *Candida glabrata*. *Candida tropicalis* – išorinių lyties organų ir makšties infekciją sukelia rečiau (8). Dažniausiai (apie 80–90 proc. atvejų) moters lyties organuose aptinkamas balkšvagrybis *Candida albican* (7, 12).



2 pav. Grybų hifai dažytame tepinėlyje (42).

J. D. Sobel su kolegomis išorinių lyties organų ir makšties kandidozę skirsto į dvi grupes:

1. Ūminė, nekomplikuota, reta, silpnai ar vidutiniškai pasireiškianti, dažniausiai sukelta *Candida albicans*. Ja paprastai susergera sveikos moterys.
2. Atsinaujinanti, komplikuota, sunki, kartais sukelta ne *Candida albicans*. Ja dažniausiai susergera nusilpusios, turinčios sumažėjusį imuninį atsparumą ar sergančios cukriniu diabetu bei kitomis lėtinėmis ligoms (27, 28).

Odds F. C (1988) išskyrė veiksnius, sukeliančius *Candida* grybelių proliferaciją.

- Vietiniai veiksniai, skatinantys kandidozę:
 1. Nutukimas ir (arba) aptempti sintetiniai rūbai (prakaitas, drėgmė, šiluma didina *Candida albicans* virulentiškumą);
 2. Odos alergenai (dezodorantai, kvapieji muilai, dažnas makšties plovimas);
 3. Grubūs oraliniai, analiniai lytiniai santykiai.

- Sisteminiai veiksniai:

1. Nėštumas;
2. T limfocitų funkcijos supresija (organizmo atsparumo sumažėjimas);
3. Metaboliniai sutrikimai, pvz., cukrinis diabetas (hiperglikemija didina *Candida albicans* gebėjimą prilipti prie makšties ląstelių);
4. Vaistai, pvz., antibiotikai (dažnas antibiotikų vartojimas sumažina apsauginių makšties išskyrų ir lemia *Candida* rūšių kolonizaciją; ilgėjant antiobiotikoterapijos trukmei, vartojant plataus veikimo antibiotikus, kandidozės infekcijos rizika didėja, tačiau nėra vieno specifinio antibiotiko, skatinančio grybelio infekcijos atsiradimą); kombinuotos kontraceptinės tabletės, turinčios dideles estrogenų dozes; neveiksmingas gydymas nuo grybelių, kai giliuosiuose makšties audiniuose lieka infekcija;
5. Įvairios stresinės reakcijos, kai padidėja beta endorfino gamyba (atsinaujinanti infekcija dažniau pasitaiko išsilavinusioms moterims);
6. Išorinių lyties organų ir makšties kandidozė nesusijusi su lytinių partnerių skaičiumi, bet ją gali skatinti lytiniai santykiai mėnesinių metu, reguliarūs oraliniai ar analiniai lytiniai santykiai ir kt. (24, 28).

2 lentelė. Veiksniai, įtakoiantys išorinių lyties organų ir makšties kandidozę (7).

Vertinamas faktorius	Vyraujanti nuomonė	Nauja samprata
Lytiniai santykiai	Tai ne lytiškai plintanti infekcija; makšties išskyrų dalis.	Gali būti perduodama lytinių santykių metu; padažnėja reguliarių lytinių santykių pradžioje; esant oraliniam-genitaliniam kontaktui rizika padidėja; lytinių santykių dažnumo įtaka nenustatyta.
Dieta	Cukraus vartojimas didina tikimybę susirgti grybeline infekcija; jogurtas veikia gydomai.	Nėra duomenų, kad mitybos ypatumai turėtų įtakos; tėra tik vienas tyrimas, įrodęs jogurto veiksmingumą.
Antibiotikai	Antibiotikai sukelia kandidozę.	Tikslus mechanizmas nežinomas; grybeline infekcija susergera nedaug antibiotikus vartojančių moterų.
Rūbai	Tampriai apimti sintetiniai rūbai sukelia kandidozę.	Rūbų įtaka susirgimo etiologijai nepatvirtinta.
Nėštumas	Kandidozė dažnesnė ir sunkiau gydoma nėštumo metu.	Naujų tyrimų neatlikta.
Kontracepcija	Kombinuotos kontraceptinės tabletės didina riziką.	Rizika didesnė, kai vartojami geriamieji kontraceptikai, turintys didesnę estrogenų koncentraciją.

Klinikinės lyties organų kandidozės formos:

1. Ūmi išorinių lyties organų ir makšties kandidozė. Ją dažniausiai sukelia *Candida albicans*. Ši ligos forma sudaro apie 80–90 proc. visų atvejų ir paprastai lengvai išgydoma. Ji vadinama nekomplikuota kandidozės forma.
2. Rekurentinė išorinių lyties organų ir makšties kandidozė. Tai infekcija, kuri pasireiškia keturis ir daugiau kartų per metus. Ji yra imuninė liga, kai T limfocitai nesugeba efektyviai atsakyti į *Candida* antigeno stimuliaciją.
3. Komplikuota išorinių lyties organų ir makšties kandidozė. Infekcija, sunkiai įveikiama įprastiniu gydymu; *non-albicans* infekcija; nėščiųjų infekcija, kurią reikia gydyti skirtingai; kandidozė sunkiai gydoma sergant cukriniu diabetu, nusilpus imuninei sistemai.
4. Išorinių lyties organų ir makšties predisponuojamieji veiksniai kandidozei. Infekcija, kurios poveikis nėra moksliskai patikimai įrodytas(19).

Dažniausiai moterys serga pasikartojančia kandidoze. Įvairių šaltinių duomenimis nustatyta, kad per metus būna maždaug keturi makšties grybelinės infekcijos epizodai, nesusiję su gydymu antibiotikais. Tačiau jei kandidoze sergama dažniau kaip 3–4 kartus per metus, t. y., liga tampa lėtinė, rekurentinės eigos, būtina išsiaiškinti jos priežastį, skirti intensyvesnį gydymą (25, 35).

Rekurentinės kandidozės patofiziologija nežinoma. Teigiama, kad ja užsikrečiama pakartotinai. Recidyvo hipotezę palaiko duomenys, kad kartotinius epizodus sukelia toks pats *Candida albicans* štamai, (pvz., 8 iš 10 pacienčių per 3 mėnesius ligos epizodas pasikartoja). Manoma, kad grybeliai, esantys burnoje ir žarnyne, patekę į makštį, vėl sukelia uždegimą net tada, kai liga sėkmingai buvo išgydyta pirmą kartą. Išskirti šie rizikos veiksniai: nėštumas, imunosupresinės būklės, cukrinis diabetas, lėtinės ligos ir t. t. (25, 35).

Pasikartojančių *Candida* grybelių lyties organų ir makšties infekcijų sukėlėjas yra ne *Candida albicans*, o *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* ar *Candida parapsilosis* (7). Infekcija būna makštyje dar prieš pasireiškiant atsinaujinančiai infekcijai. Įtakos turi endogeninė reinfekcija iš skrandžio ir žarnų trakto ir (arba) iš giliųjų makšties sluoksnių (2, 5, 7).

2.2.Imuninės sistemos įtaka kandidozei

Kandidozės infekcijai labai svarbūs yra įgimto imuniteto veiksniai: audinių ir gleivinių barjerinė funkcija, infekcijos proceso slopinimas uždegimine reakcija (monocitai, audinių makrofagai, neutrofilai, NK ląstelės – jų aktyvumas ir skaičius bei kt.) (6). Organizmo jautrumas kandidozės infekcijai didėja esant silpnam chemotaksiui („tingūs“ fagocitai), sutrikus fagosomų susidarymui, padidėjus deguonies metabolitų kiekiui bei trūkstant fermentų (6, 11).

Imuniniame atsake į kandidozę dalyvauja ląstelinio imuniteto veiksniai: T limfocitai (CD4+ ir CD8+) bei jų išskiriami limfokinai (chemotaksio veiksniai, makrofagus aktyvinantys mediatoriai ir kt.) (25). Th- limfocitų gaminami citokinai padeda B - limfocitams diferencijuotis į plazmos ląsteles, kurios gamina antikūnus, padedančius *Candida* grybelių opsonizuotacijai (25). *Candida* grybelis yra prisitaikantis grybelinis patogenas. Tai unikalus parazitas, gebantis kolonizuoti, infekuoti ir išlikti ant gleivinių paviršių, stimuliuoti jį ir gleivinės imuniteto reakcijas. Antigenai, susiduriantys su imunine sistema, gali pradėti dviejų tipų imuninę reakciją, lemiančią uždegimo ar atsparumo atsiradimą (21, 22). Didelį vaidmenį organizmo atsparumui kandidozės infekcijai atlieka įgimta ir įgyta imuninė sistema, kurios sąlyginė pagalba gali svyruoti. Įgytas pasipriešinimas infekcijai – Th1 ląstelių reakcijos išsivystymo rezultatas. Citokinai, gaminami Th1 ląstelių, aktyvuoja fagocitines ląsteles iki kandidozinės būsenos. Citokinai, gaminami Th2 ląstelių, priešingai – slopina Th1 ląstelių vystymąsi ir dezaktyvuoja fagocitines ląsteles. Citokinai, veikdami ne tik kaip antigrybelinių efektorinių funkcijų mediatoriai, bet ir kaip pagrindiniai reguliatoriai, vaidina esminį vaidmenį skirtingų Th limfocitų vystymuisi iš T limfocitų pirmtakų (21, 25). Tyrimais nustatyta, kad apsauginių antigrybelinių Th1 ląstelių reakcijų vystymuisi reikia suderintų keleto citokinų (TGF- β , IL-6, TNF- α , IL-12) veiksmų, sąlyginai nesant slopinančių Th2 ląstelių citokinų (IL-4, IL-10), kurie slopina Th1 ląstelių vystymąsi. Esant TNF- α , IL-2, IL-6 nepakankamumui, organizmas yra imlesnis infekcijai (21).

Svarbų imunoreguliacinį vaidmenį atlieka neutrofilai. Neutrofilai labiau nei makrofagai yra apdovanoti gebėjimu gaminti citokinus, tokius kaip IL-10 ir IL-12. Neutrofilai paveikia antigrybelinių Th limfocitų vystymąsi. Įdomu tai, kad neseniai buvo įrodyta, jog neutrofilai išskiria *Candida* antigenus per fagocitozę. Reikia pridurti, kad neutrofilai išskiria ko stimuliacines molekules sąveikaudami su *Candida* grybeliu (25).

2.3. Lyties organų ir makšties mikrofloros fiziologija

Lyties organų ir makšties mikroflorą sudaro įvairūs mikroorganizmai. Daugiau nei 95 proc. gerųjų bakterijų sudaro laktobacilos. Jos apdoroja pieno rūgštį – laktatą (iš čia ir kilęs jų pavadinimas), todėl makšties pH yra rūgštus (3,5–4,5). Nuo laktobacilų kiekio ir stiprumo priklauso apsauga nuo infekcijų (28).

Anksčiau buvo manoma, kad makštyje yra tik laktobacilų, tačiau išstobulėjus diagnostikos technologijoms, sveikos moters lyties organų išskyrose randama nuo 5 iki 15 mikroorganizmų rūšių: baktericidai, peptostreptokokai, enterokokai, streptokokai, nedidelis kiekis *Candida* grybelių ir kt. Pakitus rūšinei arba kiekiniai mikroorganizmų sandarai, pasireiškia infekcija (32).

Tarp mikrobinės floros ir organizmo yra simbiozė. Šeimininko imuninė sistema „savąją“ florą toleruoja (nesunaikina), saugo nuo išdžiūvimo, cheminių ir temperatūros svyravimų, radiacijos, o ši šeimininką gina nuo patogeninių mikroorganizmų: konkuruoja su jais dėl vietos, maisto, gamina jų dauginimąsi slopinančius arba juos žudančius bakteriocinus, palaiko didelį aplinkos rūgštingumą (mažą pH). Labai rūgščioje aplinkoje daugelis bakterijų žūna ne todėl, kad negali daugintis, jos nebegali maitintis, pasisavinti daugeliui biologinių reakcijų būtinų mikroelementų, suskaidyti kai kurių metalų druska (5, 28).

Tarp natūralių ir ligas platinančių mikroorganizmų žmogaus organizme vyksta nuolatinė konkurencija, kova už būvį ir galimybę daugintis. Kuo daugiau naudingų bakterijų ir kuo geriau jos dirba, tuo mums lengviau įveikti infekciją [28].

Moters lyties organų mikroaplinka funkcionuoja kaip mikrobinės ekosistemos dalis. Gleivinėse tarpstantys mikroorganizmai energiją gauna trejopai: iš medžiagų, tekančių gleivinės paviršiumi, iš gleivinės ar pogleivinio sluoksnio eksudato bei metabolizuodami žuvusias gleivinės ląsteles. Mikroorganizmai, skaidantys baltymus ir glikogeną, ruošia maistą tiems, kurie patys to negeba padaryti (28).

Lyties organų, makšties ekologiją veikia hormonai, ypač estrogenai, lėtinės ligos, antibiotikai, kontraceptikai. Reprodukcinio amžiaus moterų (kol estrogenų gamina pakankamai) makštyje vyrauja acidofilinė mikroflora – aerobai bei laktobacilos. Sušarmėjusioje makšties aplinkoje sumažėja laktobacilų, todėl greičiau atsiranda ir sparčiau dauginasi infekcija (28).

3 lentelė. Sveikos moters makšties flora (34).

Aerobai	Anaerobai
• Lactobacillus sp. 50–80 %	• Lactobacillus sp. 10–45 %
• Diphteroids 31–76 %	• Bifidobacterium sp. 2–10 %
• Corinebacterium sp.	• Clostridium sp. 1–18 %
• Eshirichia coli 9–28 %	• Eubacterium sp. 7–36 %
• Proteus sp. 4%	• Propionibacterium sp. 2– 8 %
• Enterobacter	• Fusobacterium sp. 7–23 %
• Pseudomonas sp.	• Bacteriocides sp. 4–40 %
• Staphylococcus epidermis 41–94 %	• Peptostreptococcus sp. 20–45 %
• Streptococcus sp.	• Veilonella sp. 10–15 %
• A, B gr. Beta hemoliziniai 5–22 %	• Gardnerella vaginalis 40–50%
• D grupės (enterokokai) 34%	
• Alfa Hemoliziniai 50 %	• Mielės
• Nehemoliziniai	• Candida albicans 10–20 %

Kintant moters lyties organų mikroaplinkai, pakinta ir mikroflora. Normalią mikroflorą sudarančių mikroorganizmų tarpusavio ryšių pakitimai nulemia lyties organų ir makšties infekcijų atsiradimą. Kandidozė kliniškai pasireiškia tada, sumažėja kai įprastinėmis sąlygomis šio grybelio augimą makštyje slopinančių bakterijų skaičius arba padidėja *Candida* grybelių virulentiškumas (28).

Kandidoze dažnai susergama vartojant plataus veikimo spektro antibiotikus. Jie nuslopina natūralių makšties bakterijų augimą, kurios normaliomis sąlygomis gamindamos bakteriocinus ir konkuruodamos dėl vietos bei maisto *Candida* grybeliui neleidžia išvežti. Kontraceptikai makšties ekologiją veikia dvejopai. Gimdos spiralės, kurių siūleliai išlenda iš gimdos ertmės į makštį, šarmina makšties aplinką, sudarydamos geras sąlygas anaerobams augti. Geriamieji kontraceptikai, kurių sudėtyje yra daugiau estrogenų, gali didinti sveikoje makštyje esančių grybelių virulentiškumą ir skatinti kandidozinį makšties uždegimą. Lytinis partneris makšties mikrobiologinę aplinką gali pakeisti, įnešdamas lytiniu keliu plintančių patogenų (pvz., trichomonų, gonokokų, chlamidijų, virusų ir kt.) ar sutrikdydamas aplinkos pH. Sperma yra šarminė terpė, sudaranti geras sąlygas anaerobams ir daugeliui potencialių patogenų daugintis (27).

Normalią lyties organų mikroflorą sudarantys mikroorganizmai kartais funkcionuoja kaip oportunistiniai patogenai. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, enterokokai dažnai būna pooperacinių infekcinių komplikacijų priežastis. *S. aureus* gali sukelti toksinio šoko sindromą. *E. coli* – šlapimo takų infekcijas. Esant daugiamikrobei pooperacinei infekcijai, dėl D grupės streptokokų atsparumo cefalosporinų grupės antibiotikams kyla nemažai problemų. A grupės streptokokai, anksčiau buvę gana dažna karščiavimo po gimdymo priežastis, dabar dažnai sukelia viršutinių kvėpavimo takų infekcines ligas. B grupės hemoliziniai streptokokai yra pagrindiniai ankstyvo ir vėlyvo naujagimių sepsio sukėlėjai, jie gali sukelti ir endometritą moterims po gimdymo (28).

Normalią mikroflorą sudarančių mikroorganizmų tarpusavio ryšio pakitimai nulemia makšties infekcijų atsiradimą. Pvz., bakterinė vaginozė prasideda tada, kai makšties aplinka sušarmėja ir čia tarpstančios anaerobinės bakterijos pradeda intensyviai daugintis, aerobų skaičių viršydamos šimtus ir tūkstančius kartų. Geriausiai lyties organų ir makšties infekcijų atsiradimą paaiškina Theobald Smith infekcinių ligų aksioma: „Ligos atsiradimas tiesiogiai priklauso nuo mikroorganizmų virulentiškumo ir skaičiaus bei yra atvirkščiai proporcingas organizmo atsparumui“ (28).

Išorinių lytinių organų ir makšties kandidozė yra neaiškios patogenezės sisteminė liga, pasireiškianti nespecifiniais simptomais ir požymiais. Bet vis dėlto pagrindinė kandidozės išsivystymo priežastis yra organizmo hormonų balanso pokyčiai, dėl įvairių lėtinių ligų nusilpęs imunitetas (20).

Atliekami moksliniai tyrimai, padedantys nustatyti infekciją, jos priežastis, paplitimą bei diagnostikos metodus. Lietuviška literatūra apie lyties organų infekciją labai skurdi (2). Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, dažnėja nevaisingumas. Viena iš priežasčių yra ginekologinė liga – endometriozė. Dažniausiai ja serga reproduktyvaus amžiaus moterys. Šios ligos kilmė iki šiol nėra visai aiški. Daugėja duomenų, kad endometriozė yra autoimuninė – viso organizmo liga. Ji gali išprovokuoti kitas ligas (20, 24).

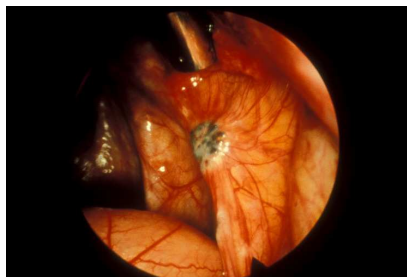
2.4. Endometriozės patogenezė

Endometriozė – tai gimdos gleivinės audinio vešėjimas už endometriumo ribų. Ligos pavadinimas kildinamas iš graikiškų žodžių *endo* (vidus), *metra* (gimda) ir *osis* (nenormalus arba sergantis). Endometriozė apibūdinama kaip lėtinė uždegiminė liga. Vien Jungtinėse Amerikos Valstijose šia liga serga apie 5 mln. moterų, iš kurių 25 – 50 proc. nevaisingos, o jų nevaisingumo priežastis – endometriozė. Išplitusi liga, pilvaplėvės sąaugos su lydinčiais pilvo anatomijos pakitimais, taip pat lėtinis uždegiminis procesas, lemiantis sąaugų ir randų formavimąsi, gali būti nevaisingumo priežastimi, ypač labiau pažengusiose ligos stadijose (17).

Lietuvoje kiekvienais metais užregistruojama apie 700 naujų susirgimo atvejų (4, 8). Kauno medicinos universiteto akušerijos ir ginekologijos klinika tyrė endometriozės diagnostiką ir gydymą Lietuvoje. Endometriozė sergančių moterų amžius svyravo nuo 15 iki 60 metų, dažniausiai sirgo 31–50 metų moterys, dažniausia endometriozės židinių vieta – kiaušidės ir gimda (83 proc.) (17). Tobulėjant diagnostikos būdams, endometriozė vis dažniau diagnozuojama. Yra keletas endometriozės diagnostikos klasifikacijų. Plačiausiai naudojama AVD/ARMD (*angl. American Fertility Society/American Society for Reproductive Medicine*) Amerikos vaisingumo draugijos / Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos 1996 m. patvirtinta klasifikacija, kurioje pagal ligos išplitimą ir židinių gylį I endometriozės stadija vertinama 1–5 balais; II stadija – 6–15 balų; III stadija – 16–40 balų, o IV stadija – daugiau kaip 40 balų. Tą pačią klasifikaciją buvo nuspręsta naudoti ir Lietuvoje (8).

Moterys, kurioms diagnozuota išplitusi endometriozės forma su daugybiniais židiniiais, kartais nepatiria jokių simptomų ir, atvirksčiai, moterys, kurioms randami tik keli ligos židiniai, skundžiasi stipriais skausmais (4). Kai kurių autorių nuomone, ankstyvoje ligos stadijose moteris dažniau kankina pilvo skausmai nei vėlesnėse endometriozės stadijose. Manoma, kad taip yra todėl, kad jaunas ekotopinio endometriumo audinys atpalaiduoja spazmus sukeliančius prostaglandinus, o senas endometriumo audinys paprasčiausiai virsta neaktyviu randiniu audiniu (42). Dažniausiai su

šià ligà susiję simptomai yra labai individualiai (judant, lytinio akto metu ar mankštinantis) pasireiškiantis skausmas, nevaisingumas, premenstruacinis kraujavimas, rečiau – skausmingas šlapinimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos.



3 pav. Endometriozės židiny (45).

Endometriozės židinių morfologinė struktūra priklauso nuo audinio, kuriame jie susidaro, ir gali būti skirstomi į tris pagrindines grupes: pilvaplėvės, kiaušidžių ir giliai mazginę endometriozę. Dažniausiai diagnozuojamos pilvaplėvės, kiaušidžių endometriozės. Pilvaplėvės endometriozei būdingos pilvaplėvės išaugos arba polipai, vadinamieji raudonieji pažeidimai. Jie gerai vaskuliarizuoti, labai aktyvūs, greitai plinta. Šie pažeidimai dažnai fibrozuoja, patamsėja, tampa ne tokiais aktyviais. Spalvos intensyvumas priklauso nuo implantantų sudėties (hemosiderino koncentracijos) ir gylio. Susiraukšlęję pigmentuoti pažeidimai vadinami juodaisiais. Kitai endometriozės formai būdingos baltos dėmės. Tai netaisyklingos formos pilvaplėvės sustorėjimas, kurio viduryje yra tamsūs taškeliai. Patohistologinio tyrimo metu randama fibrozė, retai liaukinių elementų. Ši endometriozės forma – neaktyvi. Pripažinta, kad juodieji ir baltieji pilvaplėvės pažeidimai vystosi iš raudonųjų, rimstant uždegimui, prasidėjus randėjimui (17).

Endometriozės židiniai yra veikiami lytinių hormonų. Šiuose židiniuose vyksta kraujavimai, kraujas neturi kur pasišalinti. Tai dirgina aplinkinius audinius, sukelia uždegimą, patinimą, skausmą, randėjimo procesus, tarp organų formuojasi sąaugos. Proliferuojantis ekotopinio audinio ląstelėms, židiniai iš lėto didėja, formuojasi cistos. Židiniai ant kiaušidžių didėja greičiau nei kitose vietose. Dažniausiai endometrioidinės cistos būna nedidelės, 2 – 3 cm diametro, bet kartais siekia 10 ir daugiau centimetrų. Kiaušidžių cistos jose susikaupusio hemosiderino vadinamos endometriomomis arba „šokoladinėmis“. Dažniausia jų lokalizacijos vieta – kiaušidės ir uterosakralinis raištis. Taip pat ekotopinio endometriumo židiniai gali būti randami kirmėlinėje ataugoje, šlapimo pūslėje ir gimdos paviršiuose, mažojo ir didžiojo dubens sienose (4). Labai retai ekotopiniai židiniai randami kitose vietose, pavyzdžiui, plaučiuose, krūtyse, bamboje ir chirurginiuose randuose (17).

Diagnozuojant endometriozę, remiamasi rizikos veiksniais, nusiskundimais, bimanualinio, ultragarso, biocheminio žymens CA – 125, magnetinio rezonanso tyrimo rezultatais.

Informatyviausia yra lapraskopinė diagnostika (17). Laproskopijos metodu dažniau nei kitais metodais diagnozuojama nebūdingų atvejų, lengviau nustatomas endometriozės išplitimo laipsnis. Tačiau chirurginis gydymas nėra vienintelis endometriozės gydymo būdas. Kai kurios ligonės atsisako chirurginės intervencijos, be to, simptomai kartais nėra tokie ryškūs, kad ligonę reikėtų operuoti. Kadangi endometriozė yra lėtinė liga, dažnai reikalingas ilgalaikis medikamentinis gydymas skausmą malšinančiais nesteroidiniais priešuždegiminiais medikamentais, kontraceptiniais vaistais, antidepresantais ir galingais „antihormonais“ – gonadotropiną atpalaiduojančio hormono GnRH (ang. *gonadotropine releasing hormone*) agonistais. GnRH agonistai mažina estrogenų ir progesteronų kiekį organizme (17)

Svarbiausias medikamentinio gydymo tikslas – sukelti endometrioidinių židinių involiuciją. Nors šiuo metu yra žinoma gausybė endometriozės gydymo metodų, nei vienas iš jų nėra žymiai pranašesnis už kitus, iki galo neišgydo ligos, kadangi nėra sutrikdomas pirminis ligos formavimosi mechanizmas ir liga gali bet kada recidyvuoti. Operacinis gydymas yra radikalus, fiziškai bei psichologiškai traumuojantis, o efektas dažnai būna trumpalaikis arba jo visai nebūna. Medikamentai endometriozei gydyti slopina uždegimines reakcijas ir daro operacinį gydymą lengvesnį, sumažina skausmus, tačiau gali sukelti nepageidaujamų reiškinių, tokiu kaip lyties organų bei makšties infekciją (4).

Endometriozės patogenezę aiškina gausybė teorijų. Realiausios iš jų yra:

- implantacijos (transplantacinė);
- indukcijos;
- metaplazinė.

Pagal implantacijos teoriją, kurią 1927 metais pateikė J. Sampson, dėl įvairių priežasčių endometriumo ląstelės ar fragmentai per mėnesines arba disfunkcinį kraujavimą pro kiaušintakius patenka į pilvaplėvės ertmę ir implantuojami kiaušidėse, kiaušintakiuose, gimdos raiščiuose, pilvaplėvėse, žarnose. Čia šios ląstelės proliferuoja ir formuoja endometriozės židinius. Šioje teorijoje svarbiausi elementai yra retrogradinės menstruacijos ir endometriumo audinio adhezija pilvaplėvėje. Šia teorija ilgai nesidomėta, nes buvo manoma, kad menstruaciniame kraujyje yra vien tik negyvybingos endometriumo audinio ląstelės. Be to, retrogradinės menstruacijos buvo laikomos gana retu fenomenu (17).

Indukcijos teoriją 1955 metais pateikė G. Levander ir P. Normann. Teorija remiasi prielaida, kad endometriozė yra mechanizminių ląstelių, aktyvuojamų degeneravusių endometriumo ląstelių sekretuojamų medžiagų, diferenciacijos rezultatas (17).

Pagal metaplazinę teoriją, endometriozė prasideda tada, kai estrogenų, uždegimo ar mechaninės traumos veikiami pilvaplėvės mezotelio ir kiti audiniai virsta endometriumo tipo audiniais (17).

Dauguma gydytojų implantacinę teoriją laiko teisingiausia, nes pastebėta, kad daugiau moterų suseraga endometrioze po įvairių ginekologinių susirgimų, kai pažeidžiamas gimdos gleivinės vientisumas. Tuomet gimdos gleivinės fragmentai patenka į gretimus pažeistus audinius, prigyja ir pradeda vešėti (17).

Su endometrioze susiję anovuliaciniai ciklai. Ovuliacijos sutrikimai susiję su geltaukūnio funkcijos nepakankamumu. Endometrioze sergančioms moterims diagnozuojamas liutenizuoto neplyšusio folikulo sindromas, kuris priskiriamas prie galimų nevaisingumo priežasčių (8, 9).

Sergant endometrioze pakinta kiaušidžių hormonų išsiskyrimas, gimdos gleivinė tampa nevisavertė, sutrikdoma implantacija. Dažniausiai sutrikimą lemia liutvininės fazės yda dėl nepakankamos kiaušidžių geltonkūnio išskiriamo progesterono koncentracijos. Stingant progesterono lėtėja sekrecinės fazės gimdos gleivinės augimas. Tai nustatoma tiriant progesterono kiekį kraujo serume. Padidėja estrogenų sekrecija, o jie skatina endometriozės židinių augimą (4, 8).

Autoimunizaciją ilgai buvo siūloma laikyti viena iš pagrindinių priežasčių, sukeliančių nevaisingumą sergant endometrioze. Autoantikūnų koncentracijos padidėjimas sergant endometrioze pagrindžia hipotezę, kad endometriozė yra susijusi su imuninės reakcijos sutrikimu, o tai gali lemti nevaisingumą (8). Atlikta nemažai tyrimų, kuriais vertinti antikūnai prieš gimdos gleivinės antigenus. Daugeliu tyrimų nustatyta, kad šių autoantikūnų kiekis sergant endometrioze esti padidėjęs (8). Tačiau kitų tyrimų duomenimis, esant nevaisingumui sergant endometrioze ir nesergant ja, padidėjusio autoantikūnų kiekio kraujyje nebuvo nustatyta (8).

Nustatytas akivaizdus ryšys tarp sergamumo endometrioze ir kai kurių autoimuninių ligų. Visos moterys, sergančios endometrioze, turi imuninės sistemos defektų: sumažėja natūralių imuninių ląstelių-žudikių aktyvumas, todėl organizmas nebeįstengia apsivalyti nuo gimdos gleivinės ląstelių, mėnesinių metu patekusių į pilvo ertmę, ir jų nesunaikina (8, 9).

Tyrimais įrodyta, kad endometriozės patogenezėi įtakos turi imuninė sistema. Genetiniai ir aplinkos veiksniai gali lemti imuninės funkcijos pakitimus ir endometriozę. Endometriozės židinių sekretuojami uždegimo citokinai gali būti aktyvių imunokompetencinių ląstelių susikaupimo pilvaplėvės ertmėje priežastis. Citokinai, angiogenezės ir augimo veiksniai, menstruacinio ciklo hormonai gali veikti kaip tirpūs mediatoriai, skatinantys gimdos gleivinės ląstelių vešėjimą, augimą ir diferenciaciją (8).

Tyrimai rodo, kad aplinkos veiksniai gali skatinti endometriozės atsiradimą, veikdami lytinius hormonus ir imunines reakcijas. Pvz., dioksinas yra potencialus toksinis chemikalas, kuris priklauso didelei halogeninių aromatinių hidrokarbonatų klasei. Dioksinas yra tirpus riebaluose ir gali kauptis maisto produktuose. Dioksinas gali moduluoti įvairias hormonų, reguliuojančių gimdos funkcijas, receptorių sistemas, tarp jų estrogenų, progesterono, epiderminio augimo

faktoriaus ir prolaktino receptorių. Šis toksinas gali pakeisti lytinių hormonų poveikį reprodukciniam organams ir lemti kitų ligų atsiradimą. Dioksinas taip pat pasižymi neigiamu poveikiu imuninei sistemai, t. y., turi imunitetą slopinančių savybių ir yra potencialus T limfocitų funkcijų inhibitorius (8).

Šeimoje pasireiškianti tendencija sirgti endometriozė patvirtina hipotezę, kad liga turi genetinį pagrindą. Oksfordo endometriozės genų tyrime (OXEGENE) nagrinėjamos galimos geninės endometriozės priežastys. Naudojant lyginamąją analizę, tiriamos priežastys, veikiančios endometriozės atsiradimą. Jei seserims chirurgiškai patvirtinama endometriozės diagnozė, imami jų tėvų DNR pavyzdžiai ir atliekamas išplėstinis genomo tyrimas (9).

2.5. Imuninės sistemos įtaka endometriozės patogenezei

Endometriozės patogenezė yra siejama su imuninės sistemos pakitimais. Imuninės sistemos ląstelės atpažįsta ir pašalina antigenus bei ekotopines autologines ląsteles, stabdydamos nekontroliuojamą savų pakitusių ląstelių vešėjimą ekotopinėse vietose. Sveikų moterų organizme gimdos gleivinės ląstelės, menstruacijų metu patekusios į pilvo ertmę, yra sunaikinamos makrofagų, natūraliųjų žudikų, ir T citotoksinių limfocitų. Bet kai kada gimdos gleivinės ląstelėms pavyksta išvengti imuninės sistemos priežiūros ir tai gali lemti endometriozės židinių formavimąsi (17). Visų moterų pilvaplėvės skystyje yra pastovi leukocitų populiacija. Jų funkcija – šalinti per genitalinį traktą patenkančias bakterijas. Dažniausiai pilvaplėvės skystyje randama makrofagų. Granulocitų randama tik esant ūminiam uždegimui. Pilvaplėvės skystyje yra daug įvairių medžiagų, tarp jų steroidų, prostaglandinų, citokinų, augimo faktorių, inhibino ir cholesterolio. A. F. Haney ir kt. (1981) pirmieji aprašė padidėjusį makrofagų kiekį pilvaplėvės skystyje sergant endometriozė (8, 9).

Monocitų arba makrofagų sistema daro didelę įtaką tiek ląsteliniam, tiek humoraliniam imunitetui. Jų sekrecijos produktai gali stimuliuoti arba slopinti kitų imuninių ląstelių aktyvumą. Pakitęs makrofagų aktyvumas gali lemti gimdos, lyties organų gleivinės ląstelių destruktiją ir atvirkščiai – gali padėti gimdos gleivinės ląstelėms implantuotis ir vežėti (8).

Nustatyta, kad moterų, sergančių endometriozė, pilvaplėvės makrofagai sekretuoja didesnę prostaglandinų kiekį, palyginti su sveikų moterų pilvaplėvės makrofagais (8).

Citokinai, kurių gamyba imunokompetentinėse ir gimdos gleivinės ląstelėse yra reguliuojama įvairių faktorių, tarp jų ir steroidinių hormonų, veikia menstruacinį ciklą, gametogenezę, apvaisintos kiaušialąstės implantaciją, vaisiaus augimą. Citokinai atlieka tarpląstelinio signalo vaidmenį tarp imunokompetentinių ląstelių, ekotopinės gimdos gleivinės ir pilvo sienos mezotelio ląstelių bei tarp gimdos epitelinių ir stromos ląstelių ir migruojančių gimdos

gleivinės leukocitų. Sergant endometrioze, citokinai gali stimuliuoti ekotopinių gimdos gleivinės ląstelių prilipimą ir vešėjimą pilvaplėvėje (8).

Endometrioze yra laikoma autoimunine liga. J. C. Weed ir P. C. Argumbourg 1980 metais nustatė C3 komplemento komponento kiekio sumažėjimą esant endometriozei. S. Mathur ir kiti 1982 m. identifikavo IgG ir IgA klasių kiaušidžių ir gimdos gleivinės audinio autoantikūnus serume, gimdos kaklelio ir makšties paslapyse (8). Padidėjęs imunoglobulinų kiekis bei autoantikūnai rodo polikloninę B ląstelių aktyvaciją. Humoralinio imuniteto pakitimai gali būti antriniai dėl nepakankamo ląstelinio imuniteto. Žinoma, kad estrogenai stimuliuoja antikūnų gamybą. Tačiau šis poveikis gali būti antrinis, slopinantis T supresorių aktyvumą, dėl to didėja B limfocitų sintezuojamų antikūnų kiekis. Serume ir pilvaplėvės skystyje dažniausiai nustatoma IgG klasės autoantikūnų (4, 9).

Pastarųjų metų mokslo atradimai visiškai pakeitė požiūrį į endometriozę, kaip ligą, ir į ją sukeliančias priežastis. Endometrioze traktuojama kaip autoimuninė, bendra viso organizmo liga, kurios pagrindas – dideli imuninės sistemos pokyčiai. Pakitus, nusilpus imuninei sistemai, atsiranda rizika susirgti kitomis ligomis (42).

S. Marcoux ir jo bendradarbiai Kanadoje tyrė moteris, sergančias endometrioze. Jie pastebėjo, kad pacientės skundėsi įvairaus pobūdžio makšties išskyromis, niežėjimu. Tirta 160 moterų, sergančių skirtingų stadijų endometrioze. Tyrimo metu nustatyta, kad medikamentinis gydymas (progestinas, SGK, GnRh agonistai) veikia lyties organų bei makšties mikroflorą. Daugelis tyrinėtojų lyties organų mikroorganizmų pusiausvyros sutrikimą, esant endometriozei, sieja su lytinių hormonų balanso sutrikimu bei nusilpusiu imuniniu (humoraliniu ir ląstelinu) atsaku į infekciją (4). Ypač svarbią vietą tarp moters lytinių organų patologijų užima infekciniai susirgimai. Visi jie išsivysto ir užsitęsia dėl absoliutaus imuniteto deficito, kai kraujyje ir audiniuose gausu antigenų, o pagaminti antikūnai nespėja jų sunaikinti. Esant ligai (pvz., endometriozei) arba įgimtai imunogenezei prasideda santykinis imunodeficitas. Pirmiausia infekcinis procesas vystosi esant imuniteto deficitui, dominuoja hiperjautrumas (4). Moterys, sergančios endometrioze, yra alergiškesnės, joms dažniau sutrinka burnos, žarnyno, lyties organų, makšties mikrofloros pusiausvyra. Dažnai diagnozuojama kandidozė (4).

2.6. Sąlygos, įtakančios kandidozės vystymąsi, sergant endometrioze

Tyrimai rodo, kad sergant endometrioze sutrinka gonadotropinų hormonų bazinė sekrecija ir ritmas, sustiprėja folotropinio hormono sekrecija, atsiranda papildomų gonadotropinų hormonų išsiskyrimo pikų abiejose mėnesinių ciklo fazėse, susilpnėja geltonkūnio funkcija. Tai lemia ilgalaikę estrogenų stimuliaciją, nepriklausomai nuo estrogenų sekrecijos. *Candida* grybeliui

daugintis, augti reikalingas glikogenas, kurio kiekį padidina estrogenas. Manoma, kad didesnis estrogenų kiekis susijęs su didesniu organizmo imlumu kandidozei (14).

Endometrioze yra lėtinė liga, dažnai reikalingas ilgalaikis medikamentinis gydymas (pvz.: SGK, hormoniniai preparatai). Gydant (hormoniniais preparatais, SGK) yra sukeliama pseudomenopauzė, pseudonėštumas, keičiasi hormonų santykis. Besikeičiantis hormonų santykis, veikia makšties terpę ir sudaro palankias sąlygas daugintis *Candida* grybeliams (11).

Dėl lėtinės ligos eigos, ilgalaikio gydymo, chirurginių intervencijų išvarginamas organizmas – nusilpsta imuninė sistema. Sumažėjus organizmo atsparumui, greičiau pasireiškia ligos, taip pat ir kandidozė (4).

3. EKSPERIMENTINĖ DALIS

3.1. Tiriamosios grupės

Tiriamoji medžiaga buvo surinkta ir iširta 2007 m. – 2009 m. Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje.

Tirtos 46 moterys, sergančios skirtingų stadijų endometriozė, amžiaus vidurkis – 30 metų. Tiriamos moterys buvo suskirstytos į grupes pagal endometriozės stadijas (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Tiriamos moterų grupės.

Grupė	Tirtos moterys, sergančios endometriozė (n)
Įtarimo	4
I stadija	13
II stadija	25
III stadija	4

3.2. Tyrimo metodų aprašymas

Tiriamosios medžiagos surinkimas

Ligos diagnozei patvirtinti paimamas moters makšties išskyrų tepinėlis. Ėminys paimamas pagal kokybės vadybos sistemos metodines rekomendacijas KVS MR 002/1/Pat. „Bendra klinikinių laboratorinių tyrimų ėminių paėmimas ir pristatymas laboratoriniams tyrimams“ ir kartu užpildyta paskyrimo forma pristatomas į laboratoriją. Iš dviejų analizei pristatytų tepinėlių vienas fiksuojamas ir dažomas metileno mėlio 1 proc. vandeniniu tirpalu, kitas dažomas Gramo būdu (pagal firmos pagaminusios dažus, dažymo metodikas). Abu tepinėliai identifikuojami tuo pačiu numeriu.

Reagentai ir įranga

Reagentai:

1 proc. metilo mėlio vandeninis tirpalas (*Merck*);

Gram dažai *GRAM – COLOR* (*Merck*);

96 proc. etilo alkoholis;

imersinis aliejus.

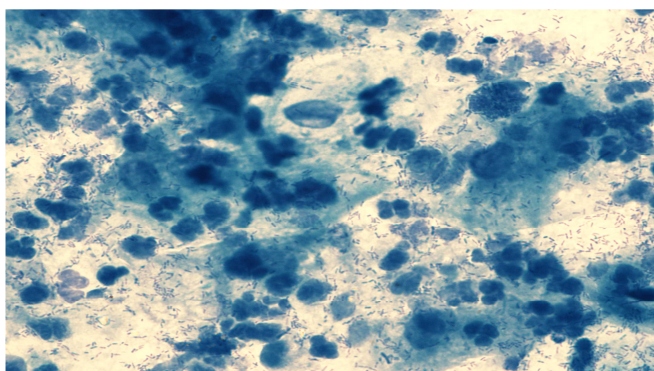
Įranga: šviesinis mikroskopas *BIOLAM* ir mikroskopai *Olimpus, Motic, Zeis*.

Makšties išskyrų tepinėlių dažymas metileno mėliu

Procedūra:

1. Išdžiovintas makšties išskyrų tepinėlis fiksuojamas 96 proc. etanoliu;
2. Fiksuoti makšties išskyrų tepinėliai dažomi 1 proc. vandeniniu metileno mėliu 1–2 min;
3. Makšties išskyrų tepinėliai nuplaunami tekančiu šaltu vandeniu;
4. Paruošti makšties išskyrų tepinėliai išdžiovinami ore.

Dažymas metileno mėliu leidžia įvertinti leukocitų kiekį, ląstelių morfologiją, mikroorganizmus. Preparatas yra mėlynos spalvos (ląstelių citoplazma mėlyna, branduoliai ir mikroorganizmai nusidažo intensyviai mėlyna spalva) (4 pav.).



4 pav. Dažymas metileno mėlio. Leukocitai ir laktobacilai (42).

Makšties išskyrų tepinėlių dažymas Gramo būdu

Makšties išskyrų tepinėlių dažymo būdą 1884 metais pasiūlė H. C. Gramas. Dažant Gramo būdu, galima ne tik įvertinti bakterijų morfologiją, bet ir suskirstyti jas į dvi grupes. Atsižvelgiant į dažymo pobūdį (spalvą), visos bakterijos skirstomos į gramteigiamas Gram (+) ir gramneigiamas Gram (-).

Veikiant jodui, anilino dažai mikroorganizmų ląstelėje sudaro dažų-jodo kompleksinį junginį. Gram (+) mikroorganizmų dažų-jodo kompleksas, veikiamas blankikliais (spiritu arba acetonu), neišblunka. Mikroorganizmų ląstelės lieka mėlynai violetinės.

Gram (-) mikroorganizmų dažų-jodo kompleksas, veikiamas spiritu arba acetonu, ištirpsta. Ląstelės nudažomos nuo rausvos iki raudonos spalvos (5 pav).

Procedūra:

1. Tepinėliai džiovinami ore ir fiksuojami 96 proc. etanoliu;
2. Tepinėliai užpilami Gram kristalvioletu 1 min;
3. Tepinėliai nuplaunami tekančiu šaltu vandeniu;
4. Ant tepinėlių užlašinama liugolio 1 min;
5. Tepinėliai blankinami užpylus blankiklio;

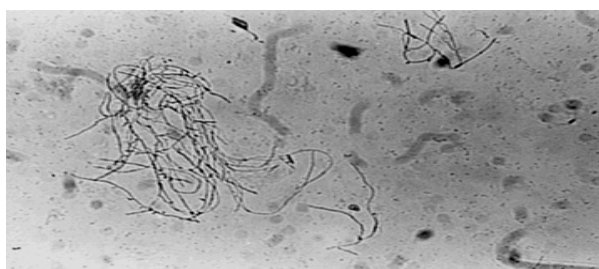
6. Tepinėliai nuplaunami tekančiu šaltu vandeniu;
7. Tepinėliai dažomi Gram safraninu 1 min;
8. Tepinėliai nuplaunami tekančiu šaltu vandeniu ir išdžiovinami.



5 pav. *Candida* grybelis, dažytas Gram būdu (35).

Natyvinio makšties išskyrų tepinėlio tyrimas

KOH tyrimas. Natyviame makšties išskyrų tepinėlyje ieškoma grybų sporų ar micelių, užlašinus 10 proc. (KOH) tirpalo. Kalio šarmas kandidozės atveju natyviame tepinėlyje padeda išryškėti *Candida* grybų sporoms ir miceliams (6 pav.).



6 pav. *Candida* grybeliai KOH tirpale (45)

Dažytų makšties išskyrų tepinėlių mikroskopinis tyrimas

Makšties išskyrų tepinėliai, dažyti metileno mėliu ir Gramo būdu, įvertinami naudojant du padidinimus, t. y., x100 ir x1000. Paruošti tepinėliai tiriami šviesiniu biokuliariniu mikroskopu, kurio okuliaras x10, objektyvas x10 ir x100. Tyrimas mikroskopu turi prasidėti nuo viso tepinėlio peržiūrėjimo mažuoju padidinimu (x100), leidžiančiu aptikti klinikinę medžiagą tepinėliuose, įvertinti mėginio kokybę ir pasirinkti laukus detalesniam įvertinimui didžiuoju padidinimu (x1000). Laukas tinkamas vertinimui, kai tiriamoji medžiaga pasiskirsčiusi plonu sluoksniu, kartu esant vienasluoksniam optimaliam leukocitų skaičiui. Tolesnė mikroskopija didžiuoju padidinimu (x1000) leidžia nustatyti ir įvertinti uždegiminę reakciją, skirtingų mikroorganizmų buvimą ir morfologinį jų tipą (16).

Makšties išskyrių tepinėlių rezultatų vertinimas

Visuose dažytuose makšties išskyrių tepinėliuose ieškoma gramneigiamų diplokoku - gonokokų, trichomonų, indikatorinių ląstelių, grybelių bei jų sporų, lazdelinės ir kokinės mikrofloros, kitų uždegimą sąlygojančių elementų - leukocitų, taip pat epitelio ląstelių, gleivių. Leukocitai turi būti skaičiuojami mažiausiai penkiuose regėjimo laukuose.

5 lentelė. Makšties išskyrių tepinėlių mikroskopinio tyrimo rekomenduotinos vertės (normos).

Diagnostikos kriterijai	Norminiai dydžiai	Tyrimų vertinimas
Gram „+“ lazdelės	yra	balais (1, 2, 3)
Gram „-“ lazdelės	pavienės regėjimo lauke	balais (1, 2, 3)
Leukocitai	nuo pavienių iki 20 r/l	5 regėjimo laukuose
Eritrocitai	nėra	5 regėjimo laukuose
Epitelis	nuo pavienių iki 15 r/l	balais (1, 2, 3)
Gonokokai	nėra	rasta / nerasta
<i>Trichomonas vaginalis</i>	nėra	rasta / nerasta
Ląstelės „indikatoriai“	nėra	rasta / nerasta
Grybeliai ir jų sporos	nėra	rasta / nerasta

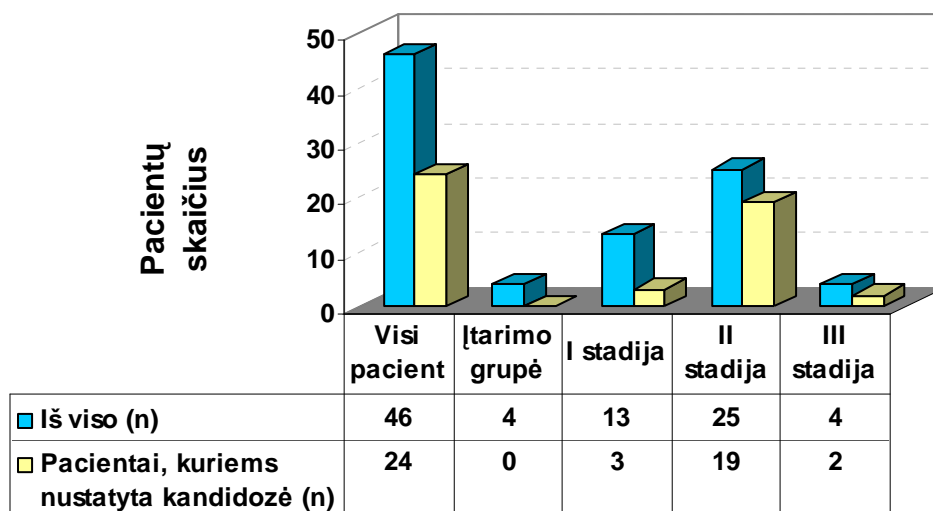
3.3. Statistinė rezultatų analizė

Tyrimo duomenų analizei naudotos *Microsoft Excel* ir *SPSS for Windows* programomis, grafiniams vaizdams gauti – *Microsoft Word* kompiuterinė programa. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0.05$, kuriame rezultatai buvo laikomi statistiškai patikimais.

4. TYRIMŲ REZULTATAI

4.1. Kandidozės paplitimas moterų, sergančių skirtingų stadijų endometriozė

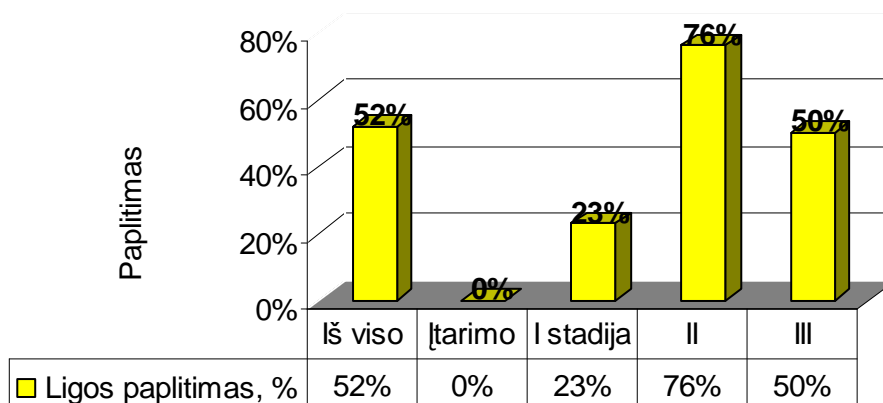
Tyrimo metu surinkta ir ištirta 46 moterų, sergančių skirtingų stadijų endometriozė, makšties išskyrų tepinėliai. Tiriamoji medžiaga buvo paimta profilaktiškai arba diagnostikai ir gydymui. Iš šios imties įtarimo grupę sudarė 4 (8,6 proc.) moterys. I stadijos endometriozė sergančiųjų grupę sudarė 13 (28 proc.) moterų. 25 (54 proc) sudarė moterų, sergančių II stadijos endometriozė, III stadijos endometriozė sirgo 4 (8.6 proc.) moterys.. Išanalizavus 46 endometriozė sergančių moterų makšties išskyrų tepinėlius, kandidozė nustatyta 24 (52 proc.) moterims (7 pav.).



7 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal endometriozės stadijas.

Kandidozė nustatyta daugiau kaip pusei visų tirtų moterų (52 proc.). Įtarimo grupės 4 (8,6 proc.) moterims kandidozė nenustatyta. Pagal diagnozuotos endometriozės stadijas, kandidozės teigiami atvejai pasiskirstė taip: moterų sergančių I stadijos endometriozė 13 (28 proc) kandidozė buvo nustatyta 3 (23 proc.); moterų sergančių II stadijos endometriozė 25 (54 proc.) kandidozė buvo nustatyta 19 (76 proc.); moterų sergančių III stadijos endometriozė 4 (8,6 proc.) kandidozė buvo nustatyta 2 (50 proc.).

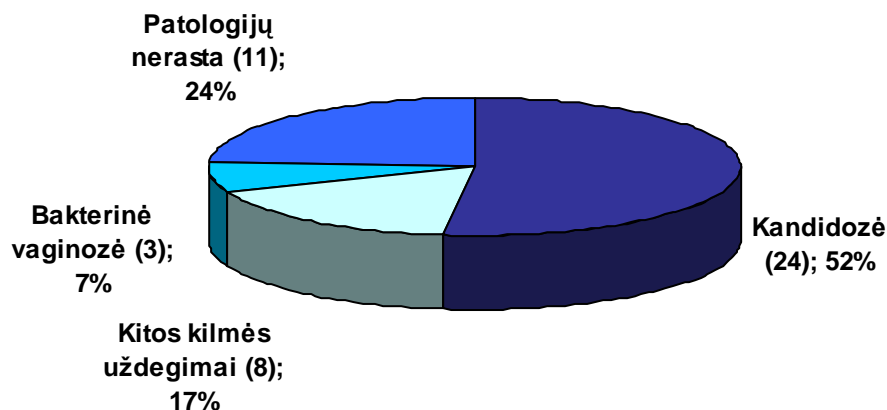
Palyginus kandidozės paplitimą pagal endometriozės stadijas, didžiausias paplitimas nustatytas sergančioms II stadijos endometriozė 19 (76 proc.) (8 pav.).



8 pav. Kandidozės paplitimas pagal endometriozių stadijas.

4.2. Patologiniai pakitimai makšties išskyrų tepinėliuose

Apskaičiuota, kad ištyrus 46 skirtingų stadijų endometrioze sergančias moteris, buvo rasti ir kiti patologiniai pakitimai (9 pav.).



9 pav. Patologiniai pakitimai endometrioze sergančioms moterims.

3 moterims (7 proc. visų sergančiųjų endometrioze) nustatyta bakterinė vaginozė. Bakterinės vaginozės diagnozei rasta daug „indikatorinių“ ląstelių, nerasta laktobacilų. Makšties išskyrų tepinėliuose kokobaciliarinės floros mikroorganizmai labai gausūs, jie padengia plokščiojo epitelio ląstelių paviršių, ląstelės atrodo lyg nešvarios. Nustatyti 8 (17 proc.) kitos kilmės uždegimai. Uždegiminį procesą rodo makšties išskyrų tepinėliuose rasti leukocitai (10 regėjimo

lauko). Moterims buvo nustatytas padidėjęs leukocitų skaičius. Jų galėjo lemti ne tik patloginė mikroflora, bet ir *Candida* grybeliai. 11 (24 proc.) atvejų nerasta jokių kitų patologijų.

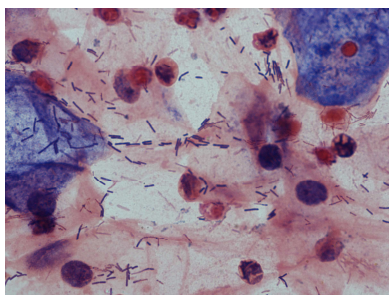
Vertinami kiekvienos endometriozių stadijų makšties išskyrų tepinėliuose nustatyti pakitimai. Bakterinė vaginozė po 1 kartą nustatyta įtarimo grupėje, I ir II endometriozių stadijų grupėse. Uždegimai nustatyti sergančioms visų stadijų endometrioze – I, II, III. Kaip matyti anksčiau pateiktose diagramose (6, 7 pav.), didžiausias kandidozės paplitimo procentas tarp moterų, sergančių II stadijos endometrioze. Palyginus endometriozių stadijas nustatyta, kad daugiausia patologiškų pakitimų nerasta įtarimo grupės moterims 3 (75 proc.). Sergančių I stadijos endometrioze patologiškų pakitimų nerasta 5 (38 proc.). Tai greičiausiai priklauso nuo ligos sunkumo (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Patologiškų pakitimų pasiskirstymas pagal endometriozių stadijas

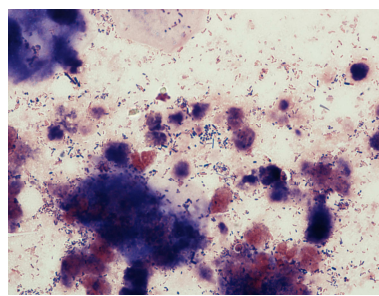
Moterų grupės	Bakterinė vaginozė	Kitos kilmės uždegimai	Kandidozė	Patologiškų pakitimų nerasta
Įtarimo grupė (n=4)	1 (25 %)	nerasta	nerasta	3 (75 %)
I stadija (n=13)	1 (8 %)	4 (31 %)	3 (23 %)	5 (38 %)
II stadija (n=25)	1 (4 %)	3 (12 %)	19 (76 %)	2 (8 %)
III stadija (n=4)	nerasta	1 (25 %)	2 (50 %)	1 (25 %)

Mikrofloros aptikimas

Moterims sergančioms skirtingų stadijų endometrioze makšties išskyrų tepinėliuose rasti mikrofloros pakitimai. Sveikos moters išskyrų tepinėliuose vyrauja (apie 95 proc.) laktobacilos (lazdelinė flora). Patologiškų išskyrų tepinėliuose randama mažai laktobacilų, vyrauja blogoji kokinė flora (10, 11 pav.).

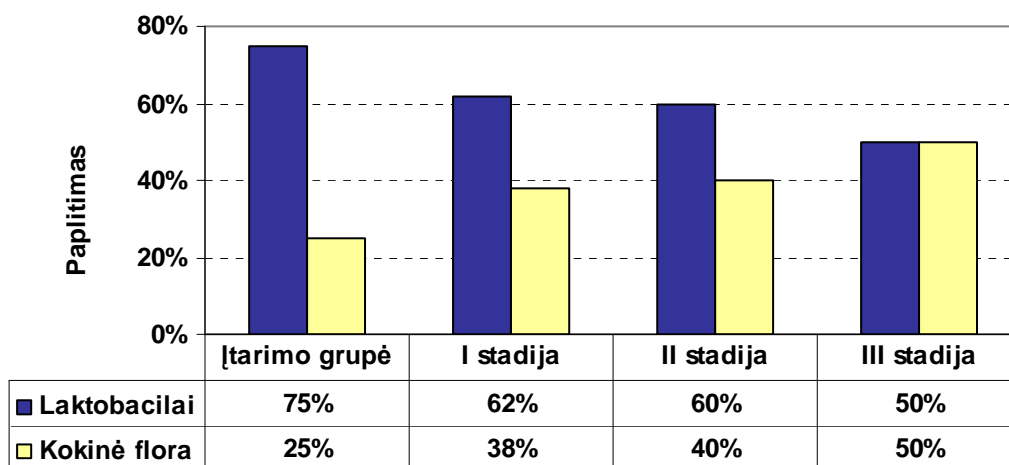


10 pav. Lazdelinė flora (42).



11 pav. Kokinė ir lazdelinė flora (44).

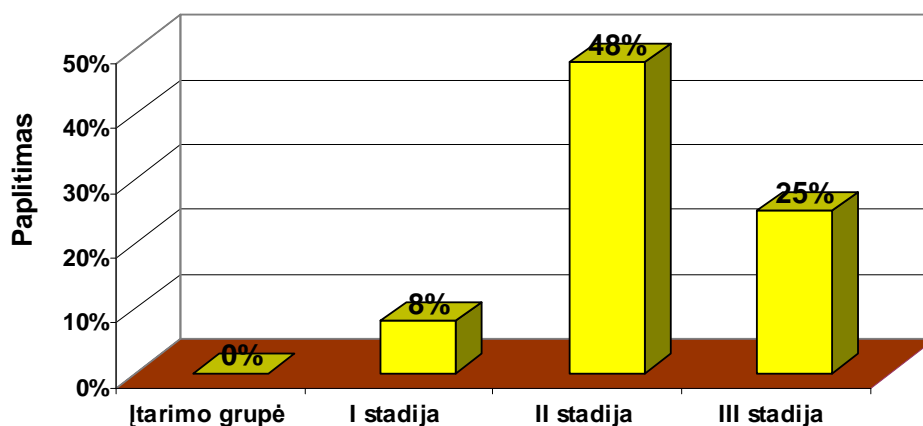
Įtarimo grupę sudarančių moterų makšties išskyrų tepinėliuose mikroflora mažai pakitusi. Makšties išskyrų tepinėliuose 3 (75 proc.) rasta laktobacilų ir 1 (arba 25 proc.) kokinės floros. Sergančių I stadijos endometriozės moterų tepinėliuose 8 (62 proc.) rasta laktobacilų ir 5 (38 proc.) kokinės floros. II stadijos endometriozės atvejais makšties mikrofloroje 15 (60 proc.) rasta laktobacilų ir 10 (40 proc.) kokinės floros. Sergančių III stadijos endometriozės 2 (50 proc.) nustatyta laktobacilų ir 2 (50 proc.) kokinės floros (12 pav.).



12 pav. Vyraujančios makšties mikrofloros pasiskirstymas pagal endometriozės stadijas

4. 3. Vaistų vartojimo įtaka

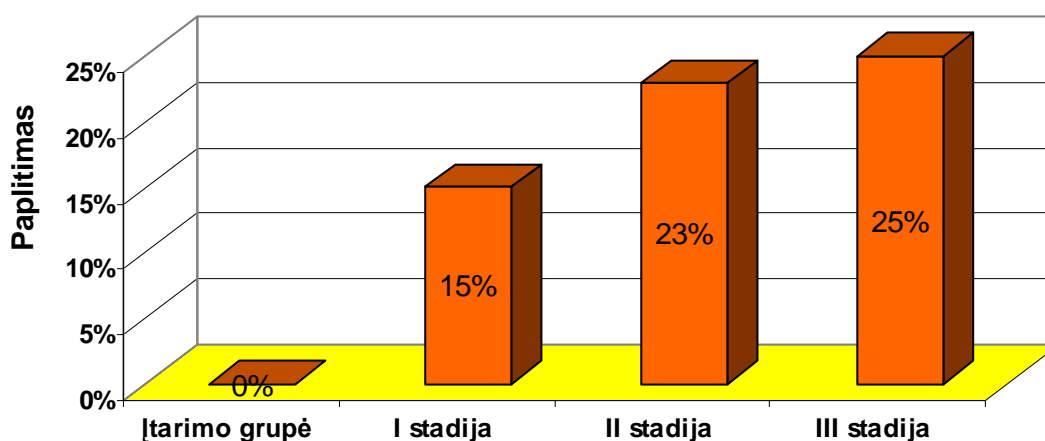
Esant endometriozės židinių, sutrinka lytinių hormonų sekrecija, daug sekretuojama estrogenų, kurie skatina endometriozės židinių atsiradimą ir augimą. Endometriozės gydymo pagrindą sudaro vaistai (SGK, hormoniniai preparatai), mažinantys estrogenų kiekį. Besikeičiantis hormonų santykis veikia makšties gleivinę, keičiasi mikroorganizmų pusiausvyrą, susidaro palankios sąlygos kandidozės infekcijai.



13 pav. Kandidozės paplitimas tarp moterų, vartojančių vaistus endometriozės gydymui

Moterų vartojančių vaistus endometriozės gydymui kandidozė nustatyta 14 (30,4 proc.). Didžiausias kandidozės paplitimas 12 (48 proc.) nustatytas moterų vartojančių vaistus II stadijos endometriozės gydymui. Moterų vartojančių vaistus I stadijos endometriozės gydymui kandidozė diagnozuota 1 (8 proc.). Sergančių III stadijos vartojančių vaistų endometriozės gydymui kandidozė diagnozuota 1 (25 proc.) (13 pav.).

Tyrimo dalyvavusioms moterims, nevartojančių vaistus kandidozė nustatyta 6 (13 proc.). Kandidozės atvejais nustatytas 1 (25 proc.) moterų sergančių III stadijos endometriozė. Iš sergančiųjų II stadijos endometriozė ir gydymui nevartojančių vaistų kandidozė nustatyta 3 (23 proc.). I stadijos endometriozė sergančių nustatyta kandidozė 2 (15 proc.) (14 pav.).



14 pav. Kandidozės paplitimas tarp moterų, nevartojančių vaistų endometriozės gydymui

7 lentelėje pateikiamas kandidozės paplitimo palyginimas priklausomai nuo vaistų vartojimo sergant įvairių stadijų endometriozė. Kaip matome iš lentelėje pateiktų duomenų, dažniau kandidozė nustatoma vaistus vartojančioms moterims – 14 (30,4 proc.) – nei jų nevartojančioms – 6 (13 proc.). Nustatytas statistiškai patikimas skirtumas (0,05) palyginus moteris vartojančių medikamentų (SGK, hormoninių preparatų) ir nevartojančių vaistus grupes.

7 lentelė. Kandidozės paplitimo dažnis tarp moterų, vartojančių ir nevartojančių vaistus nuo endometriozės

Endometriozės stadijos	Vartojančios vaistus	Nevartojančios vaistus
Įtarimo grupė	–	–
I stadija (n %)	1 (8)	2 (15)
II stadija (n %)	12 (48)	3 (23)
III stadija (n %)	1 (25)	1 (25)
Iš viso (n %)	14 (30,4)	6 (13)

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimai atlikti VšĮ Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje, centralizuotoje hematologinių tyrimų laboratorijoje. Tiriamoji medžiaga surinkta profilaktiniais arba diagnostikos ir gydymo tikslais. Ištirta 46 moterys, sergančios skirtingų stadijų endometrioze. Jų amžiaus vidurkis – 30 metų. Pagal endometriozės židinių išplitimą moterys suskirstytos į grupes ir stadijas: įtariamąją grupę sudarė 4 (8,7 proc.) moterys, I endometriozės stadijos grupę sudarė - 13 (28,3 proc.), II endometriozės stadijos - 25 (54,3 proc.) ir III stadijos – 4 (8,7 proc.). Didžiausią visų tirtų moterų procentą sudarė sergančiosios II stadijos endometrioze. Tirti moterų, sergančių skirtingų stadijų endometrioze, makšties išskyrų tepinėliai: dažyti Gramo būdu, metileno mėliu, ir natyviniai tepinėliai. Vertinti makšties išskyrų tepinėliuose rasti patologiniai pokyčiai: mikroflora, *Candida* grybeliai, indikatorinės ląstelės bei uždegimo elementai – leukocitai.

Atlikus tyrimus buvo nustatytas kandidozės paplitimo dažnis moterims sergančioms skirtingų stadijų endometrioze. Literatūros šaltiniai nurodo skirtingus kandidozės paplitimo dažnio duomenis. Kanadoje buvo ištirtos 90 moterų I, II, III stadijos. Moterų sergančių I stadijos endometrioze kandidozė nenustatyta. Sergančių II stadijos kandidoze nustatyta – 30 proc, III stadijos – 55 proc. (1, 2, 12). Remiantis mūsų atliktais tyrimais kandidozė nustatyta moterims sergančioms I stadijos endometrioze 3 (23 proc.), sergančioms II stadijos endometrioze 19 (76 proc.) ir sergančioms III stadijos endometrioze 2 (50 proc.). Reikia pastebėti, kad mūsų tyrimai iš dalies nesutampa su Kanados tyrinėtojų paskelbtais duomenimis.

Lyties organų bei makšties mikroflorą sudaro įvairūs mikroorganizmai. Kintant moters lyties organų bei makšties mikroaplinkai pakinta ir mikroflora (13, 20). Darbe analizuoti makšties mikrofloros pakitimai moterims, sergančioms skirtingų stadijų endometrioze. Iš 46 tirtų moterų laktobacilas iš dalies buvo išstūmusi bakterinė flora, iš viso laktobacilų rasta 28 (61 proc.) moterų tepinėliuose. Sergančių I stadijos endometrioze pacienčių tepinėliuose rasta 5 (38 proc.) kokinės floros. II endometriozės stadijos tirtų moterų 10 (40 proc.) makšties mikrofloroje rasta kokinė flora. III stadijos endometriozės atvejais 2 (50 proc.) nustatyta kokinė flora. Literatūros šaltiniuose rašoma, kad makšties mikrofloros pakitimai priklauso nuo endometriozės židinių išplitimo. Esant ligos pradžioje, kai endometriozės židiniai nedideli makšties mikroflora mažai pakitusi. Ligos pradžioje makšties išskyrų tepinėliuose jau galima aptikti kokinę florą (13, 20). Mūsų tyrimai patvirtina, kad makšties mikrofloros pakitimai priklauso nuo endometriozės stadijos. Ligai progresuojant pradeda vyrėti kokinė flora.

Išanalizavus vaistų įtaką moters makšties mikroflorai, paaiškėjo, kad kandidozės infekcijai atsirasti didžiausią įtaką turi endometriozės gydymui skiriami vaistai (SGK, hormoniniai preparatai). Literatūroje nurodoma, kad kandidozė yra dažniau diagnozuojama moterims

vartojančioms vaistus endometriozės gydymui nei nevartojančioms (28, 29). Apie tai pažymi ir paminėti Kanados tyrinėtojai. Jie nustatė, kad moterims, vartojančioms vaistus endometriozės gydymui dažniau pasireiškia kandidozės infekcijos nei nesigydančioms. Žymiai didesnė jų dalis sirgo makšties kandidoze (4). Tai patvirtina ir šio darbo gauti rezultatai. Kandidozė diagnozuota 14 (30,4 proc.) moterų, vartojančioms vaistus endometriozės gydymui. Moterims nevartojančioms vaistų endometriozės gydymui kandidozė diagnozuojama rečiau. Kandidozė nustatyta tik 6 (13 proc.) tyrime dalyvavusių moterų, nevartojančių vaistų.

Apibendrinant tyrimo rezultatus ir palyginus su literatūros duomenimis pastebėta, kad moterims, sergančioms endometriozė dažniau pasireiškia makšties mikrofloros pusiausvyros pakitimai. Kandidozė dažniau diagnozuojama moterims, sergančioms I, II, III stadijos endometriozė.

6. IŠVADOS

1. Kandidozės paplitimo dažnis nustatytas moterims, sergančioms I endometriozės stadijos 3 (23 proc.), sergančioms II endometriozės stadijos 19 (76 proc.) ir III stadijos 2 (50 proc.)
2. Nustatytas makšties mikrofloros pakitimų ryšys su endometriozės stadijomis: daugėjant endometriozės židinių, lazdelinę mikroflorą keičia kokinė flora.
3. Kandidoze dažniau serga moterys, vartojančios vaistus (SGK, hormoninių preparatų) endometriozės gydymui nei vaistų nevartojančios ligonės.

SANTRAUKA

Lyties organų kandidozės paplitimas ligonėms
sergančioms endometriozė

Dana Tunkevič

Kandidozė yra lyties organų grybelinis uždegimas. Jį sukelia *Candida* genties grybeliai. Kandidozė kliniškai pasireiškia tada, kai sumažėja *Candida* grybelių augimą makštyje slopinančių bakterijų skaičius arba padidėja grybelių virulentiškumas. Pagrindinė kandidozės išsivystymo priežastis yra organizmo hormonų balanso pokyčiai bei dėl įvairių lėtinių ligų nusilpęs imunitetas.

Darbo tikslas – nustatyti kandidozės paplitimo dažnį moterims sergančioms endometriozė.

Uždaviniai:

1. Išanalizuoti kandidozės paplitimą skirtingose endometriozės stadijose.
2. Įvertinti moterų sergančių skirtingų stadijų endometriozė makšties mikrofloros pakitimus.
3. Nustatyti kandidozės paplitimo dažnį moterims, vartojančioms vaistus endometriozės gydymui.

Tiriamoji medžiaga buvo surinkta ir iširta 2007 m. –2009 m. Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje. Tirtos 46 moterų sergančių skirtingų stadijų endometriozė. Tirtų moterų amžiaus vidurkis – 30 metų. Tiriamos moterys buvo suskirstytos pagal endometriozės stadijas.

Ligos diagnozei patvirtinti paimtas moters makšties išskyrių tepinėlis. Iš dviejų analizei pristatytų tepinėlių vienas fiksuojamas ir dažomas metileno mėlio 1 proc. vandeniniu tirpalu, kitas dažomas Gramo būdu (pagal firmos pagaminusios dažus, dažymo metodikas). Abu tepinėliai identifikuojami tuo pačiu numeriu.

Remiantis mūsų atliktais tyrimais kandidozė nustatyta moterims sergančioms I stadijos endometriozė 3 (23 proc.), sergančioms II stadijos endometriozė 19 (76 proc.) ir sergančioms III stadijos endometriozė 2 (50 proc.).

Darbe analizuotas makšties mikrofloros pakitimai moterų, sergančių skirtingų stadijų endometriozė. Iš 46 tirtų moterų laktobacilas iš dalies buvo išstūmusi bakterinė flora, iš viso laktobacilų rasta 28 (61 proc.) moterų tepinėliuose.

Atlikus tyrimus kandidozė diagnozuota 14 (30.4 proc.) moterų, vartojančių vaistus endometriozės gydymui. Kandidozė nustatyta tik 6 (13 proc.) tyrime dalyvavusių moterų, nevartojančių vaistų.

- Kandidozės paplitimo dažnis nustatytas moterims, sergančioms I endometriozės stadijos 3 (23 proc.), sergančioms II endometriozės stadijos 19 (76 proc.) ir III stadijos 2 (50 proc.)
- Nustatytas makšties mikrofloros pakitimų ryšys su endometriozės stadijomis: daugėjant endometriozės židinių, lazdelinę mikroflorą keičia kokinė flora.
- Kandidoze dažniau serga moterys, vartojančios vaistus (SGK, hormoninių preparatų) endometriozės gydymui nei vaistų nevartojančios ligonės.

SUMMARY

The spread of genital candidiasis among patients suffering from endometriosis

Dana Tunkevič

Candidiasis is a fungoid inflammation of genitals. It is caused by *Candida* sort of fungi. Candidiasis is clinically evident when the quantity of vaginal bacteria which stop the growth of *Candida* fungi decreases fungoid virulence. The main cause of the development of Candidiasis is the changes in the hormonal balance of an organism because of the immunity weakened by various chronic diseases.

The purpose:

To estimate the frequency of Candidiasis among women suffering from endometriosis

Objectives:

1. To examine the spread of Candidiasis among women suffering from different stages of endometriosis.
2. To analyze the changes in vaginal microflora of women suffering from different stages of Endometriosis
3. To find out how often Candidiasis occur among women taking medicines for endometriosis

The research material was collected and investigated from November, 2007 till February 2009 in the Vilnius university hospital of first aid. 46 women at the age from 25 till 38 years suffering from different stages of an endometriosis have been investigated. The middle age of the surveyed women was 30 years. The surveyed women have been divided into groups on the basis of different stages of the disease.

To confirm the diagnosis of the surveyed women the smear of the vaginal discharge was taken. Out of two analyzed smears one was fixed and coloured with 1 per cent water liquor of methylen blue, the other was coloured with the help of Gram method (according to the colouring methods of the producer company). Both smears were identified with the same number.

Having analysed the research data it has been noticed that Candidiasis is more among women suffering from the first stage of endometriosis 3 (23%), the second stage of endometriosis 19 (76%) or the third stage 2 (50%).

In this work the changes of vaginal mikroflora among women suffering from different stages of endometriosis are analyzed. At 46 surveyed women lactobacillus has partially or completely

superseded bacterial flora, all in all lactobacillus has been found out in the smear of 28 women (61%).

Having carried out the analyses candidiasis has been diagnosed to 14 (30.4%) taking medicines of the treatment of endometriosis. Candidiasis has been only to 6 (13%) participating in the research women who were not taking medicines.

- Candidiasis occurs more often to women suffering from the first stage of endometriosis 3 (23%), the second 19 (76%) or the third 2 (50%).
- The connection between the changes of vaginal mikroflora and endometriosis stages has been established.
- Candidiasis is more often diagnosed to women taking medicine (SGK, hormonal preparations) for the treatment of endometriosis than to women not taking them.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju šio darbo vadovei Vilniaus universiteto Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro dr. Loretai Bagdonaitei už bendradarbiavimą, pastabas, patarimus bei kritiką rašant magistrinį darbą. Nuoširdžiai dėkoju VGPUL ginekologei dr. Danguolei Vildaitei už suteiktą tyriamąją medžiagą. Dėkoju VGPUL centralizuotos laboratorijos vedėjui Raimundui Stasiūnaičiui, dr. Zitai Sabaliauskienei už vertingą informaciją ir galimybę atlikti šį tiriamąjį darbą klinikinėje laboratorijoje. Taip pat nuoširdžiai dėkoju laboratorijos darbuotojoms už geranoriškumą, pagalbą ir palaikymą bei tiesiogiai ir netiesiogiai prisidėjusioms prie magistrinio darbo rašymo.

LITERATŪRA

1. Brown, A. J. P., Gow, N. A. R. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. Trends Microbiol. 1999, p. 333–338.
2. Brewser E., Monici Preti P., Ruffmann R. Et al. Effect of fentaconazole in vaginal candidiasis: double – blind clinical Arial versus clotimazole // J. Int. Med Res. 1999, Vol. 14, p. 306–310.
3. Bertholf M. E., Stafford M. J. Colonization *Candida albicans* in vagina, remtum and mouth // Journal Fam. Pract. 1993, Vol. 16, p. 919–924.
4. Bell B., Colledge E. Educational module, endometriosis. Foundation Med. Prast. Educ. 2005, p. 13.
5. Cenci E., Mencacci A., Del Sero G., Romani L. IFN- γ is required for IL-12 responsiveness in mice with *Candida albicans* infection. J. Immunol. 1998, 61, p. 354–365.
6. Čigrijienė V., Janickienė R., ir kt. Ginekologija. Vilnius, 1990, p. 340.
7. Diržauskas V., Moters išorinių lyties organų ir makšties Kandida mikoze. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2001, t. IV, Nr.1, p. 38–44.
8. Eidukaitė A., Endometriozės patogenezė imunologinių aspektu. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2001, t IV, Nr. 1, p.27–32.
9. Eidukaitė A., Pukėnienė T., Dieninienė L., Račkus J., Tamošiūna V., Pilvaplėvės skysčio ląsteliniai elementai ir jų vaidmuo endometriozės patogenezėje. Medicinos teorija ir praktika. 1997, 7:13–14.
10. Fider J. P., Sobel J. D. The role of cell – mediated immunity in candidiasis. Trends Microbiol. 1994, 6, p. 202–206.
11. Fider P. L., Sobel J.D., Protective immunity in experimental *Candida* vaginitis. Morhtogenesis. Trends Microbiol. 1999, 7, p. 333–338.
12. Giliasevičienė R. Dažniausios uždegiminės ligos ginekologijoje. Farmacija ir laikas 2006; 8: 67–68.
13. Gilliam, Melissa L, Tarr, Megan E. MD; MD. Sexually transmitted infections in adolescent women. Clinical Obstetrics&Gynecology 2008 June; 51(2): 306–318.
14. Holmes K.K, Stamm W.E Lower genital trach infections in women: Cistitis/urethritis, vuvovaginitis, and cervicitis Sexually Transmitted Diseases. Ed K.K. holmes etal – New York, Mc Graw – Hill. 1984, chap. 57 p. 761 – 782.
15. Hager W. D., Eschenbach D. A., Spencer M. R., Sweet R. L. Criteria for diagnosis and of salpingitis. Obstet. Gynecol. 1993, Vol. 61, p. 113–114.
16. Jaskovikienė V. Lyties takų tepinėlių mikroskopija – kas tai? Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2005; tomas IX 10: 722–726.

17. Koninckx P. R., Kennedy S. H., Barlow D. H. Endometritic disease: the role of peritoneal fluido. Hum. Reprod. Update. 1998, 4:741–751.
18. Leegard M. The incidente of *Candida albicans* in the vagina of „Healthy women“// Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1984. p. 85
19. . Lukošūnienė J. Mažojo dubens organų uždegimo bei recidyvuojančios išorinių lytinių organų ir makšties kandidamikozės gydymas. Gydyimo menas. Farmakoterapija 2004 (I);
20. Mardh P.A., Rodrigues A. G., Genc M. Et al. Facts and myhts on recurent vuvovaginal candidosis: areviw on epidemiologų, clinical manifestation, diagnosis, pathogenesis and therapy. International Journal of STD and AIDS. 2002, vol 35, p. 522–539
21. Meltzer R. M., Marx P. Adult vulvaginitis // Curr. Prob. Obstet. Gynicol. Fertil. 1995, Vol. 8, p. 15.
22. Mencacci A., Cenci E., Bistoni F., Romani L. Specific immunity to *Candida albicans*: a lesson from genetally modified animals. Res. Immunol. 1998, 149, p. 352–336.
23. Nadišauskienė R. Ginekologija ir akušerija III dalis. Kaunas UAB „Vital Litera“, 2008, p. 32–40
24. Odds F. C. *Candida* and Candidiasis. 5 th. Ed. London: Ballcio – Tindal 1998.
25. Romani L. Innate and adative immunity in *Candida albicans* infektions and saprophytism. Journal of Leucocyte Biology. 2000, 145 , 227–238.
26. Rex J. H., Walsh T. J., Sobel J. D. Practive guidelines for the treatment of candidiasis Clin. Infect. Dis. 2000, Vol. 30, p. 662–678.
27. Sobel J. D. Vulvagaginal candidiasis. Obstetricsand Gyneral Clinics of North America-2003, vol 30, p. 671–684.
28. Sobel J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis Int. J. STD AIDS. 2001, Vol. 12, p. 9 – 13
29. Shubair M., Stanek R., White S., Larsen B., Effects of chlorhexidine glutonate on the normal vaginal flora. Gynecol. Obstet. Invest. 1992, Vol. 34, p. 229–233.
30. Thomason J. L., Gelbart S. M. Beokhuizen F. F. Office An overwien // Horowitz B. J., Mardh P. A. (eds). Vaginitis and Vaginasis. – New York, Wiley-Liss, 1999.
31. Umeksali N., Tanaka T., Miayma M., Mizuno K., Kawamura N., Ogita S. Increased natural killer activities in patients treated with gonadotropinų releasing hormone agonist. Gynecol. Obstet. Invest. 1999, 48:66–68.
32. Vagoras A, Hallen A, Domeika M. Lyties takų tepinėlių mikroskopijos pagrindai. Upsala-Vilnius, 2001; p. 6–45.
33. Vagoras A. Vaginozės – dažna pagausėjusių išskyrų priežastis. Gydytojo žurnalas 2006; 7(25): 41–44.

34. Vagoras A. Lyties takų mikroskopija gydytojo kabinete. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2003; tomas VII (9): 50–51.
35. Vaitkienė D., Endometriozės diagnozavimo ir gydymo klausimai. Farmakoterapija. 2007, Nr. 2. p. 50–51.
36. Vanagienė V. Medikamentinis kandidamikozės gydymas. Gydytojas. Farmakoterapija. Apžvalgos ir aktualijos (I) 2003; 42.
37. Vitkus A, Baltrušaitis K, Valančiūtė A., Žukienė J. Žmogaus histologija. Kaunas, 2003; p. 408, 421.
38. Žiobakas R. Išorinių lytinių organų ir makšties kandidamikozės gydymas. Gydytojas. Farmakoterapija. Apžvalga ir aktualijos (III) 2005; 71.
39. [http:// www. gsbs. utmb.edu](http://www.gsbs.utmb.edu)
40. [http:// www. geocities. com/HotSprings/](http://www.geocities.com/HotSprings/)
41. [http:// www.deatistry.ouhsc.edu](http://www.deatistry.ouhsc.edu)
42. [http:// www.medicinopharmacie.univ – fcomte](http://www.medicinopharmacie.univ-fcomte.fr)
43. [http:// www.education. med.nyu.edu](http://www.education.med.nyu.edu)
44. [http:// www.medic.med.uth.tmc.edu](http://www.medic.med.uth.tmc.edu)
45. [http:// www. Uimc. discoveryhospital.com](http://www.Uimc.discoveryhospital.com)
46. [http:// www.deatistry.ouhsc.edu](http://www.deatistry.ouhsc.edu)
47. http://www.kmuk.lt/AGK/Paskaitos/Intaite/vulvovaginaline_infekcija.htm
48. [http:// www. images.google.com](http://www.images.google.com)