

С.В. БАТЫРШИНА, Э.Э. ГАЛИХАНОВА, Д.Р. АКБЕРОВА  
Казанский государственный медицинский университет

## Кандидозная и папилломавирусная инфекции у женщин с воспалительными и дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища

**Батыршина Светлана Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии  
420012, г. Казань, ул. Толстого, д. 4., тел. (843) 236-99-92, e-mail: sbkdv@mail.ru

*Приведены современные данные об этиологии, диагностике и клинических вариантах кандидозной и папилломавирусной инфекций. Представлены методы терапии локального и системного действия. Указаны предполагаемые причины рецидивов и возможности их устранения.*

**Ключевые слова:** кандидозная и папилломавирусная инфекции, диагностика, терапия.

S.V. BATYRSHINA, E.E. GALICHANOVA, D.R. AKBEROVA  
Kazan State Medical University

## Candidal and papillomavirus infection in women with inflammatory and dystrophic diseases of the vulva and vagina

*Presents modern data on the etiology, diagnosis and clinical variants of Candidal and papillomavirus infections. Methods of therapy of local and systemic effects and causes of relapse and possibilities of their elimination are presented. Suggested.*

**Keywords:** candidal and human papillomavirus infection, diagnosis, therapy.

В последние десятилетия отмечается значительный рост инфекционного поражения слизистых оболочек урогенитального тракта дрожжеподобными грибами рода *Candida*, достаточно активно участвующих в формировании микробных пленок и усиливающих их кворум сенсинг и пролонгирующих воспалительные процессы в органах системы репродукции. Из наиболее частых причин роста заболеваемости кандидозом указывают, прежде всего, на нарушение резистентности организма, изменение его иммунологического и метаболического статусов, наблюдаемых в результате эндокринопатий, генодерматозов, болезней крови, аутоиммунных состояний, онкологических и соматических заболеваний. Его развитие также наблюдается в результате приема лекарственных препаратов, чаще всего антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, цитостатиков. По-видимому, играет свою роль и отсутствие своевременных, а порой и современных методов диагностики и терапии.

Клинический опыт исследователей, занимающихся проблемой кандидоза (в прошлом, определяемого как:

кандидамикоз, молиниаз, левуроз, эндомироз, оидимикоз), существенно обогатился за последние десятилетия. Описаны новые клинические формы, предложены их диагностические критерии, созданы классификации, разработаны рациональные подходы к лечению. Вместе с тем, продолжают оставаться без достаточного внимания некоторые клинические ситуации, при которых возможно присутствие возбудителей данного заболевания и их активное участие, но оно до настоящего времени не уточнено. Так, до сих пор считается спорным вопрос об этиологии, патогенезе, доброкачественности или злокачественности течения, а также вариантах терапии больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, представленными в таких клинических вариантах как склеротический лишай и плоскоклеточная гиперплазия [1-11].

В 1993 году Международным обществом по изучению патологии вульвы и Международным обществом по гинекологической патологии была принята новая классификация заболеваний вульвы, которая основывается на патоморфологических изменениях наружных половых

органов и в настоящее время широко используется во всем мире. Согласно ей в настоящее время выделяют доброкачественные поражения вульвы, к которым относят: склеротический лишай, плоскоклеточную гиперплазию, другие дерматозы, а также состояния в варианте вульварной интраэпителиальной неоплазии – легкой, умеренной и тяжелой степени.

Патология в виде дистрофических заболеваний вульвы и влагалища продолжает оставаться одной из актуальных проблем, требующих решения в дерматовенерологии, акушерстве и гинекологии. Важность данной медицинской и социальной проблемы определяется, прежде всего, тем, что в структуре гинекологической патологии она представлена частотой в 0,6-9% [3, 5], а на фоне данной патологии в 20-60% случаев развиваются гиперпролиферативные процессы, в том числе нередко рак вульвы и/или другие злокачественные опухоли [12-17]. Кроме того, следует отметить, что если ранее данная патология встречалась, главным образом, у женщин старшей возрастной группы, чаще постменопаузального периода, то в последнее время дистрофические заболевания вульвы и влагалища нередко диагностируются у женщин репродуктивного возраста и даже у девочек [8, 3, 5, 12, 18, 19, 20, 21, 22]. Считается, что поражения урогенитального тракта при данной патологии могут быть обусловлены разнообразными причинами, чаще всего, комплексного характера. Наибольшее признание получили инфекционная, гормональная, генетическая, аутоиммунная теории возникновения дистрофий [23, 24, 25, 26]. Вместе с тем, некоторые исследователи особо выделяют именно инфекционный фактор. Как ранее, так и в настоящее время они указывают, что нередко ведущим воспалительным агентом при дистрофических заболеваниях вульвы является урогенитальная инфекция, обусловленная дрожжеподобными грибами рода *Candida* [5, 27].

С целью изучения распространенности вульвовагинального кандидоза среди женщин, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, нами было обследовано 106 пациенток (в возрасте от 20 до 65 лет), у которых патология была представлена тремя вариантами: склеротический лишай, плоскоклеточная гиперплазия и смешанная форма дистрофии, имеющая сочетание плоскоклеточной гиперплазии со склеротическим лишаем. Из числа обследованных, вульвовагинальный кандидоз установлен у 80 (75,47%) пациенток (I группа), которые в соответствии с вышеуказанными вариантами патологии в свою очередь распределились на: 9 (11,25%±3,40), 30 (37,50%±5,30) и 41 (51,25% ±5,40) пациенту, составляя Ia, Ib и Ic группы наблюдения соответственно. У остальных 26 пациенток (II группа), имеющих дистрофические заболевания вульвы, урогенитальный кандидоз не был диагностирован. Они в свою очередь составили аналогичные вышеуказанным три подгруппы: IIa – 5 (19,23%±7,0), IIb – 13 (50%±9,80) и IIc – 8 (30,77%±9,20) соответственно.

Средний возраст пациенток I группы был в пределах 50,0±1,20 лет, II группы – 53,40±1,90 года. Большинство больных находилось в возрасте от 50 до 59 (49 женщин – 46,23%) лет. Вместе с тем, следует отметить, что в возрастном периоде от 30 до 39 лет находилось 9 (8,49%) и от 20 до 29 лет было зарегистрировано 6 (5,66%) пациенток. Учитывая серьезный прогноз данного заболевания, сам факт регистрации данной патологии в достаточно молодом возрасте, не может оставаться без внимания.

Следует отметить, что в последние годы наиболее масштабным и глубоким исследованиям подверглась природа возбудителя. *C. albicans* является наиболее изученным

патогенным грибом в настоящее время. Значительные успехи, достигнутые в области молекулярной генетики, позволили частично картировать геном *C. albicans*, выявить механизмы изменчивости, пересмотреть таксономию рода *Candida*. Установлено, что, несмотря на сохранение ведущей роли *C. albicans*, отмечается неуклонный рост доли других видов грибов рода *Candida*, определяемых как *Candida non-albicans* (НАК). Из них отмечают нередкую регистрацию *C. glabrata*, *C. lusitanae*, *Saccharomyces cerevisiae*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*. При этом установлено, что при наличии указанного представительства отмечаются изменения субъективной и объективной клинической симптоматики, свойственной кандидозу. Также имеются трудности своевременной диагностики и терапии пациенток. Доказано, что при наличии дрожжеподобных грибов рода *C. glabrata* у пациенток более выражен зудовый компонент, а в присутствии дрожжеподобных грибов рода *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *Saccharomyces cerevisiae* значимо чаще формируется феномен устойчивости к антимикотикам и развивается рецидивирующий кандидоз.

В результате изучения видового состава дрожжеподобных грибов у женщин из числа больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, обследуемых нами, установлено, что дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans* верифицировались у 77 (96,25%) пациенток и определялись у 66 (82,50%) больных в виде моноинфекции. Кроме того, из дрожжеподобных грибов рода *Candida* только вариант *C. glabrata* был выделен у 3 (3,75%) пациенток. У оставшихся 11 (13,75%) женщин *C. albicans* определялись в сочетаниях с *C. krusei*, *C. kefyr* и *S. cerevisiae* и *C. tropicalis* у 5 (6,25%), 3 (3,75%), 2 (2,5%) и 1 (1,25%) пациенток соответственно.

Таким образом, установлено, что лидерство дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans*, несомненно, продолжается. Тем не менее, спектр представительства дрожжеподобных грибов рода *Candida* значимо расширен. Следует констатировать, что в 13,75% случаев у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, течение кандидозной инфекции может расцениваться как осложненное вследствие наличия у них сочетания возбудителей кандидоза и НАК.

Процесс выявления дрожжеподобных грибов рода *Candida* нельзя назвать легким и быстрым. Спектр скрининговых и диагностических технологий, используемых с этой целью, был достаточно широким. Комплексное обследование пациенток, включающее микологическое с проведением простой и люминесцентной микроскопии, методов экспресс и ПЦР диагностики, культурального, серологического, иммунологического и гисто-морфологического методов позволило верифицировать дрожжеподобные грибы рода *Candida*, определить преобладающие виды, что в сочетании с индикативными клиническими маркерами способствовало выявлению фоновой микотической патологии для каждой из вышеуказанных групп больных. Результативность их проведения представлена в таблице 1.

Гистоморфологическое исследование биоптата ткани вульвы позволило заподозрить, а затем бактериологически подтвердить, присутствие дрожжеподобных грибов у четверти пациенток. Оно проводилось с использованием световой и люминесцентной микроскопии и основывалось на разнице полученной цветовой гаммы. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Для фотолюминесцентного анализа препаратов использовалась система анализа изображений, включающая микроскоп (Nikon Eclipse E200), цифровой фотоаппарат Sony модель DSC –

**Таблица 1.**

Сравнительная эффективность различных методов диагностики кандидозной инфекции у больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища

Способы диагностики	Больные, страдающие дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища (n=80)									Итого		
	Склеротический лишай (n=9)			Плоскоклеточная гиперплазия (n=30)			Смешанная форма (n=41)					
	Число больных	Положительные результаты		Число больных	Положительные результаты		Число больных	Положительные результаты		Число больных	Положительные результаты	
		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%
Микроскопический	9	-	-	30	6	20	41	14	34,14	80	20	25
Бактериология вагинального отделяемого	9	9	100	30	30	100	41	41	100	80	80	100
Бактериология биоптата ткани вульвы	2	-	-	6	2	6,67	4	1	2,43	12	3	25
Гистология биоптата	3	1	11,12	7	1	3,33	9	3	7,31	20	5	25
ИФА	9	7	77,78	30	25	83,33	41	35	85,36	80	67	83,75

W90, компьютер (PentiumIntelRCPU 2.66GHz, ОЗУ 248 Мб), операционную систему (Windows XP), графический редактор (AdobePhotoShop 7.0), а также, программное обеспечение (Tausom). Полученные препараты анализировали на микроскопе «Люмам И-2». При увеличении 2.3 Мрiх были сделаны снимки отдельных срезов соединительной ткани вульвы, а затем - при возбуждении аутолюминесценции, вызванной при облучении образца УФ-светом в течение 0,5-2 минут. Из фотографий 3264x2448 рiх (86,36x64,77 см) выбиралась центровая область размером 2100x1600 рiх (55,56x42,33 см) и в программе AdobePhotoshopCS измерялась интенсивность свечения в относительных единицах по отношению количества пикселей. Результаты исследования биоптатов ткани вульвы с помощью фотолуминесценции позволили констатировать, что её окраска имела различные оттенки от белесовато-зеленых до ярко-желтых, а уровень интенсивности свечения составил менее 125 единиц (p±0,05) у 11 пациенток, что возможно и обусловлено воспалительным процессом. Участки здоровой ткани при этом имели характерное свечение (интенсивное темно-зеленое или ярко-зеленое цвета), а уровень интенсивности свечения определялся от 125 единиц и выше. В биоптате участков с интенсивным желтым свечением тканей бактериологически верифицировались дрожжеподобные грибы.

Важным и интересным было обнаружение циркулирующего кандидозного антигена (ЦКА) в сыворотке крови, что указывало на переход от кандидозной колонизации слизистой к развитию инвазивного процесса. Так, у 67 (83,75%) пациенток, больных урогенитальным кандидозом, он определялся в сыворотке крови методом ИФА. При этом

высокий уровень ЦКА ( $10^5$ - $10^4$  мг/мл) выявлялся в 18,7% случаев, умеренный ( $10^7$ - $10^6$  мг/мл) – 29,1%, низкий ( $10^9$ - $10^8$  мг/мл) – 21,8%. Установлена корреляция между сроками заболевания и уровнем кандидозного антигена в сыворотке крови (r =0,5, p±0,05). При этом установлено, что чем меньше была длительность заболевания, тем выше являлся уровень антигенемии. Циркулирующий кандидозный антиген, уровень которого в сыворотке крови определялся в пределах от  $10^9$  до  $10^4$  мг/мл, четко коррелировал с клинической презентацией заболевания.

В целом, используемый нами комплекс диагностических методик позволил верифицировать дрожжеподобные грибы рода Candida у пациенток Ia, Ib и Ic групп наблюдения в 25,0, 75,4 и 50,0% случаев соответственно. Полученные данные свидетельствуют о трудности диагностики кандидоза у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, о достаточно глубоком проникновении и расположении дрожжеподобных грибов рода Candida в тканях урогенитального тракта, что предполагает более тщательный, длительный и трудоёмкий путь в достижении результатов верификации возбудителей. В то же время они свидетельствуют о перспективности дальнейшего проведения исследований в этом направлении. Расширение спектра клинико-лабораторных методов исследования, позволяет оптимизировать диагностику хронических клинических форм вульвовагинальной локализации этой инфекции у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища.

Сложности верификации дрожжеподобных грибов, а также терапии пациенток, страдающих урогенитальным кандидозом,

протекающим на фоне дистрофических заболеваний вульвы и влагалища, на сегодня могут быть определены следующими известными причинами. Прежде всего, следует указать на постоянное присутствие факторов, поддерживающих дистрофический процесс. Кроме того, наличие тенденции к формированию сообществ с неоднородностью состава возбудителей кандидоза. Важна локализация возбудителей, которая возможна не только на поверхности слизистой, но и за счет способности дрожжеподобных грибов к агрессивной адгезии и проникновению в ткани урогенитального тракта с образованием «биопленок», более глубокому их расположению, что затрудняет как процесс забора материала для исследования, так и доступа лекарственных средств в очаги воспаления. Кроме того, постоянное присутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* приводит к подавлению нормальной микрофлоры слизистых оболочек хозяина, что также может явиться причиной пролонгации основного процесса. Все это свидетельствует о важной роли дрожжеподобных грибов в формировании и поддержании патологических процессов вульвы и влагалища.

Важно отметить, что кандидозная инфекция, достаточно часто сопутствующая дистрофическим заболеваниям вульвы и влагалища, в свою очередь значительно усугубляет и без того тяжелое течение данного процесса, усиливая при этом основной симптом заболевания – зуд, который определяется как упорный, мучительный, постоянный. Больные дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища ассоциированными с кандидозной инфекцией, отмечали также жжение в области наружных половых органов.

У 31 больного ( $38,75 \pm 5,3\%$ ) ( $p \leq 0,05$ ) наблюдались скудные выделения из половых путей, прозрачные в виде слизи – у 28 ( $35,0 \pm 5,2\%$ ) ( $p \leq 0,05$ ), выделения густые, бело-желтого цвета с творожистым компонентом – у 23 ( $28,75 \pm 5,0\%$ ) ( $p \leq 0,05$ ), дизурические расстройства – у 12 ( $15,0 \pm 3,9\%$ ) ( $p > 0,05$ ). Болевая сопутствующая симптоматика отмечена у 21 ( $26,25 \pm 4,9\%$ ) ( $p > 0,05$ ) больной, гиперемия вульвы и влагалища, отек слизистой оболочки вульвы и влагалища обнаруживались у 29 ( $36,25 \pm 5,3\%$ ) ( $p \leq 0,001$ ) и у 24 ( $30,0 \pm 5,0\%$ ) ( $p \leq 0,001$ ) соответственно.

Установлено, что вульвовагинит, ассоциированный с дрожжеподобными грибами рода *Candida* у женщин, больных дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, чаще имел хроническое течение (61 (76,24%) пациентка). Меньше чем у четверти больных (15 – 18,75%) течение заболевания было подострым. В варианте обострения с впервые установленным диагнозом оно определялось только у 4 (5,0%) пациенток.

Хронически протекающий кандидоз отличался менее интенсивной гиперемией и отеком, немногочисленными пленками налета в виде вкраплений и островков, сухими, без четких границ эрозиями. Кандидоз, диагностированный на фоне дистрофического процесса, был зафиксирован в вариантах: катарально-мембранозного – у 11 (13,75%), лейкоплакиевидного – у 9 (11,25%), пруритинозного вульвита – у 31 (38,75%), кандидозно-бактериального вульвовагинита – у 8 (10,0%), асимптомного кольпита с эндоцервицитом – у 21 (26,25%).

Терапия основного дистрофического процесса была представлена медикаментозным и немедикаментозным фрагментами. Она включала средства общего воздействия: гормональная – овестин (внутрь, по 500 мкг в сутки в течение 2 недель ежедневно, затем по 500 мкг в сутки 2 раза в неделю в течение трех месяцев); один из антигистаминных препаратов – лоратадин (Кларитин) или цетиризин (Цетрин), седативная (Ново-пассит), чередование комплексов витаминов А, Е, В

и местного воздействия (глюкокортикостероидные мази – 0,5% преднизолоновая мазь, 1% гидрокортизоновая мазь; низкоинтенсивная лазерная терапия с излучением красного диапазона или фонофорез стероидных мазей). Пациенткам была рекомендована также молочно-растительная диета, соблюдение рационального режима труда и отдыха (утренняя гимнастика, регулярный отдых после работы, прогулки на свежем воздухе, достаточная продолжительность ночного сна), избегание чрезмерной физической нагрузки, переутомления, резких движений.

Комплекс лечебных мероприятий, в дополнение к основному включал антимикотическую терапию, назначаемую различными режимами использования системных и/или местных антимикотиков в комбинации с препаратами, регулирующими реактивность организма и снижающими адгезию кандид к эпителиоцитам.

Системный антимикотик в варианте итраконазола (орунгал, итразол, орунгамин) назначался с целью проведения основного курса терапии по 200 мг в сутки в течение 7 дней, а также в качестве поддерживающей терапии: по 200 мг в сутки 1 раз в неделю в течение 6 месяцев для предотвращения рецидивов заболевания. Интравагинально использовался ирунин по 1 вагинальной таблетке на ночь, в течение 7 дней.

В зависимости от базисной терапии больные с наличием дистрофических заболеваний вульвы и влагалища, имеющие кандидозную инфекцию, были разделены на 2 подгруппы: 1-ая подгруппа, составившая 59 (73,75%) пациенток, получала комбинированную системную и местную терапию антимикотиками, дополненную корректором – натрием дезоксирибонуклеатом (Деринат). Деринат, оказывающий иммуномодулирующее, противовоспалительное, репаративное, регенерирующее действие, вводился в виде 1,5% раствора 5 мл внутримышечно, через день в течение 10 дней и использовался топически в виде 0,25% стерильного раствора по 5 мл на одну процедуру, назначаемого на 2-4 часа 2 раза в сутки в виде влагалищных тампонов в течение 10 дней. У 2-ой подгруппы, представленной 21 (26,25%) пациенткой, использовались топические антимикотики в сочетании с тизоль-гелем, препаратом оказывающим протекторное, противовоспалительное, противозудное и местно анальгезирующее действие, который наносили на сухую кожу равномерным тонким слоем – 0,2-0,5 г на 1 дм<sup>2</sup>.

Роль и значимость комплексного воздействия базовой и противокандидозной терапии прослеживалась по результатам этиологической излеченности. В группе получивших системные и топические противокандидозные препараты она составила 94,91% (56 из 59 больных), а использующих только топические антимикотики была значительно ниже и составила 52,38% (11 из 21 больных).

Попытка дополнения базовой терапии только топическими антимикотиками, даже с включением проводника лекарственных препаратов тизоля, не привела к желаемому результату, что указывает на целесообразность проведения комплексной многокомпонентной противомикотической терапии для пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища, протекающего на фоне урогенитального кандидоза.

При микроскопическом и культуральном исследовании у 74 (92,50%) из 80 пациенток грибы рода *Candida* не были выявлены, у 5 (6,25%) – выявлены в количестве  $< 10^4$  КОЕ/мл, а у 1 (1,25%) – в количестве  $10^5$  КОЕ/мл. Дисбиотические нарушения во влагалище сохранялись у 9 (11,25%) женщин после комбинированной антимикотической терапии и у 4 (5,0%) пациенток после местного лечения.



Таблица 2.

Эффективность терапии пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями в сочетании с вульвовагинальным кандидозом ( $M \pm m$ )

Симптомы заболевания	Вульвовагинальный кандидоз у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища (n=80)		
	До лечения	После лечения	Достоверность различий
Зуд вульвы сильной интенсивности	68,75±5,1	-	-
Зуд вульвы умеренной интенсивности	27,50±2,1	7,5±2,9	p±0,001
Зуд вульвы слабой интенсивности	3,75±2,1	2,5±1,6	p±0,05
Жжение и боль	38,75±5,3	5,0±2,3	p±0,001
Дизурические расстройства	15,0±3,9	2,5±1,6	p±0,01
Выделения из половых путей скудные, прозрачные	35,0±5,2	8,75±3,1	p±0,001
Выделения из половых путей белые, творожистые	28,75±5,0	3,75±2,1	p±0,05
Гиперемия вульвы и влагалища	36,25±5,3	3,75±2,1	p±0,001
Отек слизистой оболочки вульвы и влагалища	30,0±5,0	-	-
Экскориации	81,25±4,3	2,5±1,6	p±0,05

Низкие значения циркулирующего кандидозного антигена после лечения системными антимикотиками был зафиксирован у 1 (1,69%) из 59 пациенток, что подтверждает элиминацию возбудителя из глубоких слоев эпителия в основном за счет системного воздействия антимикотических препаратов. У пациенток, получавших топическую терапию, высокий уровень кандидозного антигена в сыворотке крови сохранялся у 2 (9,52%) из 21 больной, средний – у 1 (4,76%) и низкий – у 2 (9,52%).

Результаты фотолюминесцентного исследования с определением аутолюминесценции исследуемой ткани выявил свечение темно-зеленого и ярко-зеленого цветов, характерное для лишенной кандидозной инфекции ткани вульвы.

Клинико-этиологическая эффективность комплексной терапии, направленной на купирование воспалительного процесса, обусловленного урогенитальным кандидозом, была достигнута в 92,50% случаев и зарегистрирована у 8 (88,89%) (p±0,001) из 9 больных со склеротическим лишаем, у 28 (93,33%) (p±0,001) из 30 пациенток с плоскоклеточной гиперплазией, и у 38 (92,68%) (p±0,001) из 41 больной со смешанной формой дистрофии, что позволило добиться ремиссии процесса в течение года наблюдения, снизить его клиническую презентацию за счет уменьшения интенсивности зуда со 100% до 5,0%, жжение и боли с 38,75% до 5,0%, отека, гиперемии вульвы и влагалища с 66,25% до 1,25% (табл. 2).

Отмечена положительная динамика изменений изучаемых нами параметров иммунной системы после окончания терапии, свидетельствующая об активации и модуляции клеточного звена иммунитета и создании условий синтеза

интерферона. Зарегистрировано значимое и достоверное снижение с 71,8±2,89 пг/мл (до лечения) до 5,60±1,4 пг/мл (в контроле 4,3±2,1 пг/мл) уровня ИЛ-1 бета, который, как известно, начинает синтезироваться при развитии патологических процессов, а уровень его в биологических жидкостях коррелирует со степенью тяжести повреждения тканей. Повышенные уровни ИЛ-1 бета регистрируются в период рецидивов - его нарастание отмечено до 71,80±2,89 пг/мл значений. Параллельно с достоверным увеличением уровня ИЛ-1 бета в период обострения течения урогенитального кандидоза нами отмечено нарастание и уровня ИЛ-4 (до 30,34±7,2 пг/мл) в сыворотке крови больных, которое коррелировало с наличием циркулирующего антигена *Candida albicans* в 83,75% случаев.

Уровень ИЛ-4 после лечения снизился до значений, не отличающихся от контрольных, составляя 23,14±1,08 пг/мл (в контроле 21,10±8,1 пг/мл). Изменения уровней ИЛ-2 до и после лечения были незначительны и составили 26,24±1,23 пг/мл (в контроле 25,63±2,10 пг/мл, до лечения 26,18±0,64). Отмечено повышение уровня CD 8 лимфоцитов в сыворотке крови у пациенток (27,63 ± 0,69 отн. и 0,61 ± 0,10 абс. при норме 23,0 ± 0,70 и 0,46 ± 0,10 соответственно) и сопутствующее ему снижение уровня ИНФ-гамма (до лечения 2,80 ± 0,80 пг/мл при норме 4,80 ± 2,80 пг/мл). Увеличение уровней ИНФ-гамма с 5,20 пг/мл до 11,63 пг/мл, свидетельствующее об активации его продукции клетками иммунной системы у пациенток, указывало на активность воспаления.

Известно, что ИНФ гамма является провоспалительным цитокином, усиливающим фунгицидную активность фагоцитов и параллельно с ИЛ4 имеет значение для

формирования иммунного ответа. Выявление ИНФ-гамма только у 24,39% больных говорит о том, что Т-хелперы 1-го типа не играют определяющей роли в формировании местного противогрибкового иммунитета. Следует отметить, что уровень ИНФ-гамма у больных, страдающих дистрофическими заболеваниями в сочетании с урогенитальным кандидозом (I группа), значимо и достоверно ( $p \pm 0,001$ ) ниже ( $2,80 \pm 0,80$  пг/мл), чем во второй группе ( $6,20 \pm 1,42$  пг/мл). Именно в данной группе пациенток отмечается выраженное угнетение активности интерферона, что позволяет говорить о наличии так называемого «интерферонового блока», являющегося одной из основных причин рецидивов и формирования осложнений, что также важно для прогноза. Как правило, именно система ИНФ оказывается не способной адекватно реагировать на стимуляцию и осуществлять защитные функции. В настоящее время доказано, что только высокие уровни ИНФ-гамма могут контролировать инфекционный процесс и защищать ткани урогенитального тракта от существенного повреждения. Уровень содержания ИНФ-гамма в сыворотке крови после лечения у наших пациенток нарастал и составил  $8,89 \pm 1,02$  пг/мл. Повышение уровней провоспалительных цитокинов опровергает понятие о простом носительстве дрожжеподобных грибов рода *Candida* и подтверждает ее более существенное значение в формировании процесса хронизации воспаления, что, несомненно, обуславливает трудности терапии данной патологии у пациенток, имеющих дистрофические заболевания вульвы и влагища.

Таким образом, комплексный подход к диагностике и терапии пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагища, позволяет в большем числе случаев добиться выявления наличия специфических симптомов с лабораторным подтверждением кандидозной инфекции, обусловленной дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, которая может успешно контролироваться системными и топическими антимикотиками.

Опportunистическая природа кандидоза побудила многих исследователей обратить внимание также и на проблему нередкой регистрации и взаимодействия дрожжеподобных грибов с другими микроорганизмами и вирусами, а также влияние этих ассоциаций на макроорганизм. Достаточно интересным является вопрос изучения взаимных отношений и поддержки активности вируса папилломы человека (ВПЧ) дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Он давно стоит на повестке дня, однако до настоящего времени причины этого содружества не совсем ясны.

Сочетанный инфекционный процесс вульвовагинальной локализации, рецидивирующий неоднократно, обусловленный дрожжеподобными грибами рода *Candida* и вирусом папилломы человека (ВПЧ), выявлен нами у 53 пациенток. Эффективной санация в отношении ВПЧ стала только после вступительной терапии, включающей антимикотики. Целесообразность назначения первым этапом антимикотиков, используемых по принципу, указанному выше для группы пациенток, имеющих дистрофические процессы, подтверждается исчезновением папиллом без включения дополнительных лечебных технологий у части пациенток. Отсутствие папилломатозных проявлений, определяемых клинико-визуально, отмечено у 16 (30,19%) их них, которое наступило сразу по завершении терапевтического антимикотического курса. Реабилитация урогенитального здоровья остальных была продолжена назначением противовирусной терапии.

Таким образом, лишь комплексный подход к диагностике и терапии пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями и воспалительными процессами вульвы и

влагища, позволяет достичь эффективного, успешного диагностического и терапевтического контроля инфекционного процесса, обусловленного дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans* и *Candida non-albicans* и ВПЧ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7, № 46. — С. 197-204.
2. Русакевич П.С. Заболевания вульвы: практическое руководство. — М: МИА, 2007. — 141 с.
3. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Стамболиева А.В. Роль локальных кортикостероидных препаратов в терапии склеротического лишая вульвы в свете современных представлений о патогенезе этого заболевания // Клиническая медицина. — 2008. — № 5. — С. 51-55.
4. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагищ. — М: Бином, 2009. — 354 с.
5. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 239-242.
6. Powell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 44. — P. 803-806.
7. Neill S.M., Ridley C.M., Neill S.M. Management of anogenital lichen sclerosus // Clin. Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 26, № 8. — P. 637-643.
8. Kreuter A., Gambicher T., Avermaete A. et al. Low - dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: result of a preliminary study // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 4. — P. 251-255.
9. Regauer S., Liegl B., Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge // Histopathology. — 2005. — Vol. 47, № 4. — P. 340-347.
10. Ginarte M., Toribio J., Ginarte M. Vulvar lichen sclerosus successfully treated with topical tacrolimus // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 123, № 1. — P. 123-124.
11. Liegl B., Regauer S., B. Liegl p53 immunostaining in lichen sclerosus is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN) // Histopathology. — 2006. — Vol. 48, № 3. — P. 268-274.
12. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб: Фолиант, 2002. — 542 с.
13. Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Крылова Е.Н. Лечение больных предопухолевыми заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных гениталий и промежности с помощью низкоинтенсивного и высокоэнергетического лазерного излучения // Лазерная медицина. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 21-25.
14. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2010. — № 1. — С. 29-34.
15. Powell J., Wojnarowska F., Lichen sclerosus // Lancet. — 1999. — Vol. 12. — P. 353-833.
16. Helmerhorst T.J. Lichen sclerosus // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 56, № 4. — P. 683-684.
17. Fischer G., Bradford J., Fischer G.O. Topical immunosuppressants genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma a case report // J. Reprod. Med. — 2007. — Vol. 57, № 4. — P. 329-331.

Полный список литературы на сайтах  
www.mfvf.ru, www.parchive.ru.