

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

**Долго-Сабурова Ю. В.,  
Мирзабалаева А. К., Васильева Н. В.,  
Богомолова Т. С., Выборнова И. В.,  
Колб З. К., Шурпицкая О. А., Климко Н. Н.**

НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава, Санкт-Петербург, Россия  
© Коллектив авторов, 2005

В статье рассмотрены клиничко-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий (ХРКГ) у женщин. При обследовании 212 женщин, страдающих хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий, установлено, что основным возбудителем заболеваний была *Candida albicans* (85%). Большинство штаммов *C. albicans* (92%) было чувствительно к флуконазолу. Резистентность к флуконазолу чаще отмечали среди возбудителей «не-*albicans*» видов, которые с достоверно большей частотой встречали при следующих условиях: возраст больных  $\geq 36$  лет, длительное течение ХРКГ (более трех лет), частые рецидивы ( $\geq 8$  в течение года).

**Ключевые слова:** флуконазол, хронический рецидивирующий кандидоз гениталий, чувствительность

## CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES OF CHRONIC RECURRENT GENITAL CANDIDOSIS IN WOMEN

**Dolgo-Saburova J. V., Mirzabalaeva A. K.,  
Vasilyeva N. V., Bogomolova T. S.,  
Vybornova I. V., Kolb Z. K., Shurpitskaya O. A.,  
Klimko N. N.**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology of SEI APE SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia  
© Collective of authors, 2005

Clinical and laboratory peculiarities of chronic recurrent genital candidosis have been studied in 212 women. *Candida albicans* was the main etiologic agent (85%). Most of isolates *Candida* spp. (92%) were susceptible to fluconazole in vitro. Resistance to fluconazole was more often revealed among «non-*albicans*» species, which were isolated more often from patients in age  $\geq 36$  years, the duration of chronic recurrent

genital candidosis more than 3 years and with  $\geq 8$  relapses of the disease during year.

**Key words:** chronic recurrent genital candidiasis, fluconazole, susceptibility

В последние годы во всем мире наблюдают рост числа заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Одними из наиболее значимых представителей условно-патогенных возбудителей в практике акушера-гинеколога являются грибы рода *Candida*. У 20–30% женщин репродуктивного возраста эти микромицеты являются представителями нормальной микрофлоры слизистой оболочки влагалища, но при определенных условиях они могут вызывать острые и хронические формы кандидоза гениталий, при которых необходимы различные подходы к лечению [1,2]. К тому же имеет место тенденция к увеличению частоты хронических форм генитальных инфекций. Особую проблему представляет хронический рецидивирующий кандидоз гениталий (ХРКГ), который проявляется, в среднем, у 5–15% женщин [3–5].

Несмотря на разработку методов диагностики и терапии ХРКГ, результаты лечения не всегда удовлетворительные. Эффективность лечения ХРКГ представляет важную проблему, так как возросла частота клинических случаев заболевания, рефрактерных к стандартному лечению. Ряд исследователей связывают неудачи лечения ХРКГ с возрастанием числа случаев заболевания, обусловленных *Candida* spp., не относящихся к *C. albicans*, и возрастанием частоты выявления возбудителей, резистентных к антифунгальным препаратам [6,7]. В нашей стране данная проблема изучена недостаточно.

Цель исследования — определить видовой состав возбудителей рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин, оценить чувствительность патогенов к флуконазолу, выявить особенности клинического течения ХРКГ, обусловленного *Candida* spp., не относящихся к *C. albicans*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проспективного клинического исследования, проводимого в рамках программы ARTEMIS (многоцентровое международное исследование), в клинике НИИ медицинской микологии СПб МАПО за период с сентября 2003 г. по июль 2005 г. было обследовано 212 больных с ХРКГ (средний возраст — 29,9 лет, медиана —  $29 \pm 8,6$  года). Критериями отбора лиц в настоящем исследовании были: возраст — от 18 до 45 лет, документированный диагноз ХРКГ (наличие стандартных диагностических критериев кандидоза, количество рецидивов заболевания — не менее четырех в течение одного года). Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 16 лет (среднее значение — 3,8 года). Более половины пациенток (54%) отмечали рецидивы заболевания с частотой 4–6 раз в год, в 38% случаев обострения канди-

доза происходили практически ежемесячно (10–12 раз в год), у 8 % больных регистрировали 7–9 обострений в течение года.

Все пациентки были также обследованы с целью выявления факторов риска и сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии с использованием стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Различная генитальная патология (хронический воспалительный процесс в придатках матки, миома матки, эндометриоз, нарушения менструального цикла на фоне дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, эктопия шейки матки) была выявлена у 94 % обследованных женщин. Проведение длительных и повторных курсов антибактериальной терапии для лечения различной генитальной и экстрагенитальной патологии, в том числе для лечения ИППП (хламидиоз, трихомоноз, микоплазмоз), отмечали в 64 % случаев. Эндокринная патология (сахарный диабет II типа, аутоиммунный тиреоидит, гиперплазия щитовидной железы со снижением ее функции) была выявлена у 15 % больных, хронические формы урогенитальной инфекции (трихомоноз, хламидиоз, генитальный герпес) — у 34 % больных. Было также отмечено, что в 42 % случаев имели место признаки дисбиоза на слизистой оболочке влагалища (увеличение pH вагинального содержимого более 4,5, снижение количества лактобацилл, повышенная колонизация условно-патогенными аэробными и анаэробными микроорганизмами). Прием оральных эстроген-гестагенных контрацептивов в высоких дозах, обусловивших манифестацию или рецидивы заболевания, был отмечен в 2,5 % случаев.

Диагноз генитального кандидоза был установлен на основании жалоб пациенток (зуд, жжение, выделения из половых путей, дизурические явления, диспареурия), клинических проявлений ХРКГ (отечность, гиперемия слизистых оболочек вульвы влагалища, экто- и эндоцервикса, губок уретры, наличие эрозий и трещин слизистых оболочек вульвы, вагины, дерматит перигенитальной области и межъягодичных складок, различные по интенсивности выделения из половых путей). В подавляющем большинстве случаев (96 %) кандидоз гениталий проявлялся в виде вагинита и вульвовагинита, почти у трети женщин (29,6 %) дополнительно были выявлены проявления цервицита, перигенитального дерматита (10,2 %), симптомы уретрита беспокоили 6,5 % больных, изолированный вульвит был выявлен у 3 % женщин.

Диагноз кандидоза был верифицирован во всех случаях на основании стандартных критериев: выявление почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия, мицелия при микроскопии нативных и окрашенных по Граму мазков, взятых из пораженных участков слизистой оболочки нижнего отдела полового тракта и рост колоний *Candida* spp. при культуральном исследовании. Патологический материал из пораженных участков слизистой оболочки полового тракта засеивали на агар Сабуро с последующим

учетом числа выросших дрожжевых колоний.

Идентификацию *C. albicans* проводили с помощью экспресс-теста на образование ростковых трубок *in vitro* в сыворотке крови или с использованием хромогенной среды «*Candi Select*»; для определения других видов *Candida* были использованы тест-системы Auxacolor-2, Fongiscreen-4h (BIO RAD), Api 20 C AUX (BIO MERIEUX). Определение чувствительности всех выделенных культур грибов к флуконазолу *in vitro* проводили диско-диффузионным методом согласно протоколу NCCLS M44-P. Критерии оценки чувствительности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Критерии оценки чувствительности выделенных штаммов грибов *Candida* spp. (NCCLS M44-P)**

| диаметр зоны задержки роста грибов, мм | минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл | оценка чувствительности штаммов      |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| ≥ 19                                   | ≤ 8                                                | S<br>чувствительные                  |
| 15–18                                  | 16–32                                              | S-DD<br>чувствительные дозозависимые |
| ≤ 14                                   | ≥ 64                                               | R<br>резистентные                    |

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (Statistica for Windows 6,0 (StatSoft, Tulsa, Okla)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

От 212 пациенток выделено 212 культур *Candida* spp. (табл. 2.).

Таблица 2.

**Возбудители хронического рецидивирующего кандидоза гениталий (n=212)**

| Вид гриба                | Количество изолятов | %     |
|--------------------------|---------------------|-------|
| <i>C. albicans</i>       | 181                 | 85,4  |
| <i>C. krusei</i>         | 10                  | 4,7   |
| <i>C. glabrata</i>       | 6                   | 2,8   |
| <i>C. kefyr</i>          | 3                   | 1,4   |
| <i>C. parapsilosis</i>   | 3                   | 1,4   |
| <i>C. guilliermondii</i> | 3                   | 1,4   |
| <i>C. zeylanoides</i>    | 2                   | 0,9   |
| <i>C. tropicalis</i>     | 1                   | 0,5   |
| <i>C. famata</i>         | 1                   | 0,5   |
| <i>C. lipolytica</i>     | 1                   | 0,5   |
| <i>C. norvegensis</i>    | 1                   | 0,5   |
| Всего                    | 212                 | 100,0 |

Как видно из таблицы 2, у большинства больных ХРКГ возбудителем была *C. albicans*. Только в 14,6 % случаев выделены другие виды *Candida*, из которых несколько чаще определяли *C. krusei* и *C. glabrata*.

Установлено, что большинство возбудителей ХРКГ (92 %) оказались чувствительными к флуконазолу (табл. 3). Частота выделения резистентных к флуконазолу видов и штаммов от общего количества выделенных культур составила 8 %. Среди изо-

лятов *C. albicans* 98 % оказались чувствительными к флуконазолу и почти в половине случаев (42 %) другие виды и штаммы *Candida* spp. были резистентными к флуконазолу (табл. 3).

Таблица 3.

**Чувствительность выделенных штаммов грибов *Candida* spp. к флуконазолу *in vitro***

| оценка чувствительности | все выделенные штаммы <i>Candida</i> spp. (%) n = 212 | <i>C. albicans</i> (%) n = 181 | другие виды <i>Candida</i> spp. (%) n = 31 |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| S                       | 89                                                    | 98                             | 39*                                        |
| S-DD                    | 3                                                     | 0,5                            | 19**                                       |
| R                       | 8                                                     | 1,5                            | 42***                                      |

\**C. parapsilosis* — 3, *C. kefyr* — 3, *C. guilliermondii* — 2, *C. tropicalis* — 1, *C. zeylanoides* — 1,

*C. lipolytica* — 1, *C. norvegensis* — 1;

\*\**C. glabrata* — 3, *C. krusei* — 1, *C. guilliermondii* — 1, *C. zeylanoides* — 1;

\*\*\* *C. krusei* — 9, *C. glabrata* — 3, *C. famata* — 1

С целью проведения сравнительного анализа клинических данных были выделены группы сравнения: в них вошли пациентки, у которых возбудителем ХРКГ были *C. albicans* (группа А, n = 181) и другие виды *Candida* spp. (группа В, n = 31). При оценке интенсивности симптомов ХРКГ и наличия воспалительной реакции (повышение количества лейкоцитов при микроскопии вагинальных мазков — более 30 в поле зрения) статистически достоверных различий в группах А и В не выявлено, хотя при ХРКГ, обусловленном «не-*albicans*» видами, клинические проявления заболевания в целом были менее выраженными (Рис. 1).

Многофакторным статистическим анализом установлена корреляционная зависимость вида патогенна от возраста пациентки, частоты рецидивов и длительности заболевания ( $p < 0,05$ ) (Рис. 2). Можно предположить, что в результате длительного повторного применения антимикотиков произошла селекция возбудителей, относящихся к другим видам *Candida*.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе представлены клинко-лабораторные особенности ХРКГ у женщин. В подавляющем большинстве случаев (85,4%) возбудителем этого заболевания остается вид *C. albicans*. С учетом анализа публикаций зарубежных и отечественных авторов за период 2002-2004 гг. частота выделения *Candida* spp., не относящихся к виду *C. albicans*, у больных ХРКГ составила от 8% до 69% [1,7-10]. Обращает на себя внимание тот факт, что те исследования, в которых выделено большое количество видов дрожжеподобных грибов, не относящихся к виду *C. albicans*, были недостаточно репрезентативны (табл.4).

Таблица 4.

**Частота выделения (%) *Candida* spp., не относящихся к *C. albicans*, у больных хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий (2002-2004 гг.)**

| авторы и год публикаций    | кол-во изолятов | % не- <i>albicans</i> видов |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| В. И. Кисина 2002          | 116             | 23                          |
| S. Corsello, et al. 2003   | 77              | 23                          |
| L. M. Linhares et al. 2003 | 364             | 13                          |
| А. С. Анкирская и др. 2004 | 495             | 14                          |
| Т. П. Захарова 2004        | 30              | 63                          |
| S. Asticcioli et al. 2004  | 13              | 69                          |
| J. D. Sobel et al. 2004    | 427             | 8                           |

Результаты нашего исследования соотносятся с результатами других многоцентровых исследований, в которых частота выделения из гениталий *Candida* spp., не относящихся к виду *C. albicans*, составляет не более 8-15% [4, 10]. Большинство возбудителей ХРКГ (92%) оказались чувствительными к флуконазолу; 98% изолятов *C. albicans*, выделенных от больных с ХРКГ, также обладали высокой чувствительностью к этому препарату. Только 1,5% культур *C. albicans* оказались резистентными к флуконазолу. Следовательно, флуконазол по-прежнему является препаратом выбора для лечения ХРКГ у женщин, о чем пишут и другие авторы [2, 6, 9, 10]. Вместе с тем, следует отметить, что среди возбудителей ХРКГ, не относящихся к виду *C. albicans*, количество изолятов, резистентных к флуконазолу, составило 42%, то есть почти половину всех полученных культур. В этих случаях можно предположить, что предшествующая адекватная антимикотическая терапия могла быть неэффективной, в основном, в связи с особенностями возбудителя.

Нам удалось показать статистически достоверные особенности клинического течения ХРКГ, обусловленного видами *Candida* spp., не относящимися к *C. albicans*. К ним относятся: возраст больных старше 36 лет, частые рецидивы (8 и более эпизодов обострения в год), длительность заболевания более трех лет. Это может быть важным при планировании диагностических мероприятий. Для таких пациенток считаем необходимым проведение культурального исследования с обязательной видовой идентификацией выделенного возбудителя и определением его чувствительности к антимикотическим препаратам.

Вопрос о причинах рецидивирующего течения кандидоза гениталий у женщин остается спорным. В большинстве случаев, как показано в нашем исследовании, частые рецидивы не могут быть объяснены устойчивостью микроорганизмов к этиотропной терапии. В некоторых публикациях показано, что ХРКГ часто отмечают у молодых женщин без видимых факторов риска [2, 5]. Нам не удалось установить четкую связь между наличием генитальной и экстрагенитальной патологии и формированием ХРКГ. Возможно, существенное значение имеют некоторые особенности макроорганизма, в частности, врожденные качества эпителиальных клеток слизистой оболочки влагалища, их способность к экспрессии

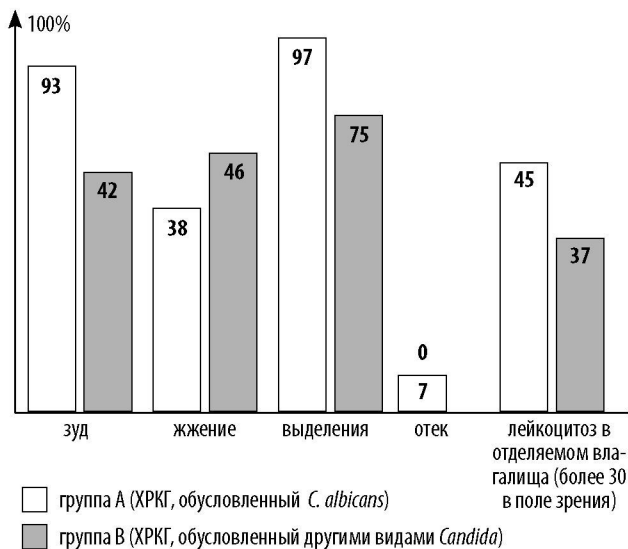


Рис. 1. Показатели клиничко-лабораторных данных в группах А и В больных ХПКГ ( $p > 0,05$ )



Рис. 2. Показатели анамнестических данных в группах А и В больных ХПКГ (\*  $p < 0,05$ ).

цитокинов, хемокинов, маркеров апоптоза. Именно особенности иммуногенеза при кандидозе гениталий являются причиной его последующего хронического рецидивирующего течения [11,12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий у женщин основным возбудителем по-прежнему остается *Candida albicans* (85%), другие

виды *Candida* встречаются у 15% больных. Большинство возбудителей (92%) чувствительно к флуконазолу. Резистентными к флуконазолу чаще остаются возбудители, не относящиеся к *C. albicans*, которые с достоверно большей частотой имеют место при следующих условиях: возраст больных  $\geq 36$  лет, длительное течение ХПКГ (более 3-х лет), частые рецидивы ( $\geq 8$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кусина В.И. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: перспективы лечения орунгалом (итраконазолом) // Consilium medicum — Дерматология и венерология. — 2002. — Т.6, № 2. — С. 5-9.
2. Mardh P.A., Rodrigues A.G., Genc N., et al. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis — a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy // Int J. of STD & AIDS. — 2002. — №13. — P. 522-539.
3. Мирзабалаева А.К. Кандидоз и актиномикоз гениталий у женщин: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 38 с.
4. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А. и др. Видовой состав и чувствительность к имидазолам и триазолам штаммов *Candida*, выделенных из влагалища женщин // Ж. Проблемы мед. микологии. — 2004. — Т. 6, №2 — С. 56-57.
5. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol.190, №3. — P.644-653.
6. Pfaller M.A., Hazen K.C., Messer S.A. et al. Comparison of results of fluconazole disk diffusion testing for *Candida* species with results from a central reference laboratory in the ARTEMIS global antifungal surveillance program // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, №8. — P. 3607-3612.
7. Захарова Т.П. Вульвовагинальный кандидоз. Проблемы и решения // Consilium medicum. Экстравыпуск. — Симпозиум «Микозы. Рациональная фармакотерапия» — 2004. — С. 10-14.
8. Asticcioli S., Migliavacca R., Nucleo E., et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: prevalent antifungal susceptibility patterns and genotyping of different species // Clin. Microbial. and Infect. — 2004. — Vol.10, Suppl.3. — P. 266.
9. Sobel J.D., Zervos M., Reed B.D. et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated Candida vaginitis: clinical implications // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Т.47, №1. — P. 34-38.
10. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol.351, №9. — P. 876-883.
11. Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Особенности иммунитета слизистых оболочек полости рта и женской половой сферы при кандидозе // Ж.. Проблемы мед. микологии. — 2005. — Т.7, № 2. — С. 70.
12. Fidel Jr., Barrouse M., Espinosa T. et al. An intravaginal live *Candida* challenge humans leads to new hypotheses for immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis // Infect Immun. — 2004. — Т.72, №5. — P.2939-2946.

Поступила в редакцию журнала 05.09.2005

Рецензент: Елинов Н. П.