

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМОРФОЛОГИ- ЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КАНДИДОЗА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

**Е.В. Лесняк, А.К. Мирзабалаева,
О.К. Хмельницкий**

НИИ Медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, патоморфологическая лаборатория, кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии с курсом лабораторной микологии СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2004

В статье рассматриваются возможности использования цитологического метода исследования в диагностике кандидоза гениталий. Представлены данные, полученные при обследовании 177 женщин. На основании результатов цитологического исследования выделены 2 группы пациенток с кандидозной моноинфекцией и кандидозной микстинфекцией, оценены характер и степень выраженности морфологических изменений вагинального эпителия.

Ключевые слова: бластоспоры, кандидоз гениталий, псевдомицелий, цитологическая диагностика

PECULIARITIES OF CYTOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF GENITAL CANDIDOSIS IN WOMEN

**E.V. Lesnyak, A.K. Mirzabalayeva,
O.K. Khmel'nizky**

Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2004

The possibilities of the use of cytological method in diagnosis of genital candidosis are discussed. The data received during investigation of 177 are presented. The results of cytological examination allowed to distinguish 2 groups of patients (with candidosis as monoinfection and candidosis as mixt-infection) and to evaluate the character and expression of morphological changes of vaginal epithelium.

Key words: blastospores, cytological diagnosis, genital candidosis, pseudomycelium

Актуальность проблемы. Урогенитальные инфекции, влияющие на репродуктивное здоровье женщин, на течение беременности, родов, заболеваемость детей в первые недели жизни, являются важной проблемой в гинекологии, акушерстве и перинатологии [1, 2].

Значительная роль принадлежит инфекциям нижних отделов половых путей, которые могут служить резервуаром для различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При определенных условиях эти микроорганизмы могут участвовать в формировании эндометритов, сальпингоофоритов, tuboовариальных абсцессов, лечение которых требует не только назначения антибактериальных препаратов, но и в ряде случаев применения хирургических методов лечения, направленных на удаление пораженных органов и тканей, что в дальнейшем отражается на репродуктивном потенциале женщин [3–5].

Вульвовагиниты относят к одним из наиболее частых заболеваний нижнего отдела половых путей, они могут быть у женщин различного возраста. Это связано с рядом причин, определяющих особенности инфекционных процессов в современных условиях: возрастанием роли условно-патогенных возбудителей, развитием лекарственной устойчивости к большинству антибактериальных препаратов, изменением иммунологической реактивности, распространенностью самолечения. В настоящее время вульвовагиниты редко обусловлены присутствием одного возбудителя – это, как правило, воспалительный процесс сочетанной бактериально-грибково-трихомонадной этиологии [6–9].

Повсеместно увеличивающееся число больных кандидозным вульвовагинитом (наиболее часто встречающаяся клиническая форма кандидоза гениталий) представляет опасность как для здоровья женщины, так и для плода и новорожденного, реально повышая угрозу здоровью будущему поколению. По данным научной литературы, 75% женщин репродуктивного возраста, по крайней мере, имеют один эпизод вагинального кандидоза. Чрезвычайно важными представляются диагностика и лечение микозов при ВИЧ-инфекции, когда кандидоз, включая генитальные формы, нередко оказывается маркером заболевания. Частота выявления вагинального кандидоза за последнее десятилетие возросла в 2 раза и составляет от 26 до 45% инфекционных поражений нижнего отдела полового тракта женщин [1, 7, 10].

Этиопатогенез кандидоза гениталий. Из всех видов *Candida* наиболее патогенным и значимым в клинической практике признан вид *C. albicans*. Однако патологический процесс может быть вызван и другими представителями рода *Candida*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* и др.

Морфология и ультраструктура клеток *Candida* spp. хорошо изучены. Они сравнительно быстро растут на плотных и жидких питательных средах, лучше

- с добавлением углеводов (в частности – глюкозы). Оптимальная температура для их роста 25-28 °С, патогенные для человека и животных виды хорошо растут и при температуре 37 °С. Оптимум pH = 5,8-6,5, но грибы способны расти и на кислых средах (pH = 2,5-3,0). По биохимическим свойствам *Candida* spp. являются факультативными анаэробами. Особенности метаболизма, размеры и морфология клеток-возбудителей кандидоза обеспечивают им существование в организме, как правило, внеклеточно, а при фагоцитозе – часто расти и размножаться внутри фагоцитов [6, 9-12].

При вагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища, где патоген может персистировать длительное время, ввиду того, что устанавливается динамическое равновесие между микро- и макроорганизмом. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению. Первый этап – адгезия – возникает вследствие специфического взаимодействия адгезинов гриба и комплементарных им рецепторов эпителиоцитов влагалища [11–13].

Следующим важным этапом патоморфогенеза является инвазия гриба в ткани, которая осуществляется благодаря механическим и ферментным факторам и сопровождается трансформацией дрожжевых клеток в ростовые трубки и псевдомицелий. Обнаружение инвазии грибов в патологическом материале служит критерием микотического инфекционного процесса, в то время как для состояния носительства характерно нахождение грибов на поверхности эпителия [4, 10, 14-15].

Пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток происходят под контролем половых стероидов – максимальные показатели адгезии получены в условиях действия на эпителий возрастающих концентраций эстрогенов во время фолликулярной фазы менструального цикла [12, 15–16].

Известно, что развитию кандидоза гениталий в значительной степени способствуют многочисленные факторы риска (антибактериальные препараты, эндокринные заболевания, преимущественно сахарный диабет I и II типов, гинекологические воспалительные и гормонозависимые заболевания, недостаточность иммунитета на уровне вагинального эпителия, неадекватная контрацепция) [2, 6, 9,12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 177 женщин в возрасте от 18 до 53 лет (медиана возраста – 37,9 года), страдающих хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий (отдельная форма генитальной инфекции, при которой рецидивы заболевания отмечают не менее четырех раз в год). Патогенез хронического рецидивирующего кандидоза гениталий окончательно не изучен, лечение этой формы кандидоза гениталий остается проблематичным. В этой связи мы изучали

особенности диагностики именно у больных в этой группе.

Диагноз кандидоза гениталий (вагинит, вульвовагинит, уретрит, цервицит, дерматит периаанальной области, паховых и межъягодичных складок) был установлен у всех больных обследованной группы.

На основании клинических проявлений и оценки данных лабораторного исследования (микроскопического, бактериологического, микологического, иммунологического) патологического материала (соскобы из слизистых оболочек вульвы, вагины, цервикального канала, уретры, пораженных участков кожи) диагноз вульвовагинита установлен у 100% больных, цервицита – у 19,8% (35 женщин), уретрита – у 16,4% (29 женщин), дерматита указанных выше локализаций – у 55 больных (31,1%). При комплексном обследовании больных (иммунологическом, бактериологическом, молекулярно-биологическом) выявлены следующие этиологические формы генитальной инфекции (табл.1).

Таблица 1.

Варианты генитальной инфекции у больных кандидозом гениталий (n=177)

Варианты генитальной инфекции	I группа (n=51)				II группа (n=126)	
	СД*-I (n=26)		СД-II (n=25)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Кандидоз (моноинфекция)	25	96,2	25	100,0	8	6,3
Кандидо-хламидийная					19	15,2
Кандидо-трихомонадная					20	15,9
Кандидо-микоплазменная					10	7,9
Кандидо-уреаплазменная					8	6,3
Кандидо-хламидийно-трихомонадная					14	11,1
Кандидо-бактериальная					15	11,9
Кандидо-бактериально-трихомонадная					17	13,5
Кандидо-вирусная (вирус простого герпеса I, II типа)	1	3,8			15	11,9

* СД- сахарный диабет

В зависимости от характера инфекционного процесса все больные были разделены на две группы. В I группу вошли больные с кандидомоноинфекцией (51 женщина). Преимущественно это были пациентки, у которых кандидоз гениталий развился на фоне длительно текущего сахарного диабета как I, так и II типов. Вторую группу (126 женщин) составили пациентки с полиэтиологичными вариантами кандидоинфекции, когда *Candida* spp. принимали участие в формировании воспалительного процесса наряду с хламидиями, трихомонадами, анаэробными бактериями, вирусами простого герпеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что критерием диагноза генитального кандидоза является обнаружение дрожжевых почкующихся клеток и/или псевдомицелия и мицелия (Рис. 1, 2).

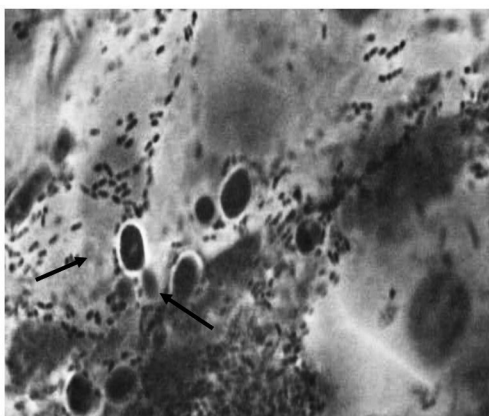


Рис. 1. Адгезия бластоспор *Candida albicans* к эпителиальным клеткам, азур-эозин x 900.

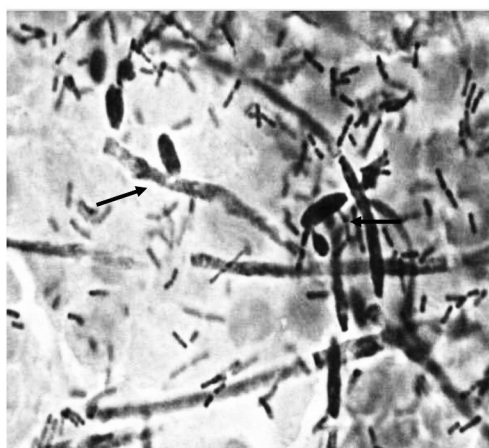


Рис. 2. Псевдомицелий *Candida albicans*, азур-эозин x 900.

У 126 больных при микроскопическом исследовании окрашенных мазков были обнаружены вегетирующие формы гриба, что составляет 71,2% от общего числа обследованных женщин. Результаты цитологического исследования окрашенных мазков, взятых из пораженных участков слизистых оболочек влагалища (боковой и задний влагалищные своды), цервикального канала, уретры, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты цитологического исследования мазков, окрашенных по Граму, у больных кандидозом гениталий (n= 177)

Морфология клеток <i>Candida</i> spp.	I группа (n=51)		II группа (n=126)	
	кол-во	%	кол-во	%
Бластоспоры единичные	2	4,0	11	8,7
Бластоспоры множественные	8	15,7	30	23,8
Почкующиеся дрожжевые клетки	11	21,5	59	46,8
Псевдомицелий гриба	22	43,1	26	20,6
Мицелий гриба	8	15,7	—	—

Установлено, что у 51 больной (28,8%) при цитологическом исследовании обнаружены только единичные или множественные клетки *Candida* spp. У 70 больных женщин (39,5%) найдены дрожжевые почкующиеся клетки. Наличие псевдомицелия и

мицелия доказано у более чем половины больных I группы (58,8%). Именно в этой группе больных микотический процесс протекал в виде моноинфекции, с яркой клинической картиной, характерной для кандидозного процесса. Вероятно, для данного варианта течения инфекционного процесса более характерно интраэпителиальное внедрение возбудителя [11, 12, 15, 16].

У больных II группы псевдомицелий был обнаружен только в 20,6%, а микотический процесс протекал преимущественно в виде сочетанной генитальной инфекции (виды Кандида, хламидии, трихомонады, вирусы простого герпеса (I и II типов), анаэробные бактерии (преимущественно *Gardnerella vaginalis*). Клиническая картина в этих случаях была стертой, без патогномоничных для каждого возбудителя признаков. Особенности течения смешанных вагинальных инфекций, вероятно, определяются характером взаимодействия между различными возбудителями, приводящими к одностороннему антибиозу.

На основании полученных данных можно считать, что при сочетанных формах генитальной инфекции, протекающих с участием *Candida* spp., имеет место преимущественно поверхностный процесс, то есть присутствие других возбудителей генитальных инфекций препятствует инвазии грибов в многослойный плоский вагинальный эпителий (рис 3).

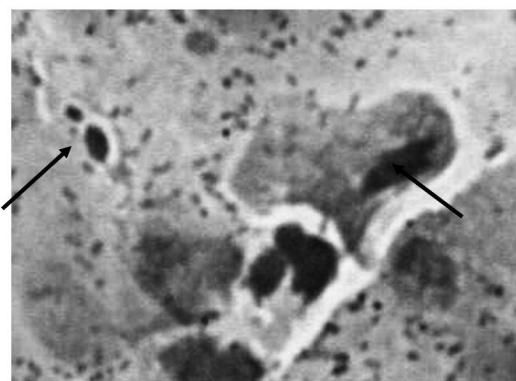


Рис. 3. Бластоспора *Candida albicans* и *Trichomonas vaginalis*, азур-эозин, x 900.

Несмотря на это, во всех случаях были отмечены те или иные клинические проявления кандидозной инфекции на слизистых оболочках нижнего отдела половых путей у женщин, что свидетельствует о достаточности поверхностного процесса для формирования клинической картины кандидоза гениталий.

С помощью цитологического исследования окрашенных мазков удалось также оценить характер и степень выраженности морфологических изменений вагинального эпителия (табл. 3).

Таблица 3.

Данные цитологического исследования влагалищных мазков (в баллах) у обследованных больных (n=177)

Показатели клеточной реакции вагинального эпителия	I группа (n=51)		II группа (n=126)	
	абс.	%	абс.	%
Эозинофилы (++)	18	35,3	16	12,0
Лейкоциты (++)	11	21,6	26	20,6
Лейкоциты (+++)	—	—	49	38,9
Нейтрофилы (+++)	4	7,8	51	40,5
Клеточный детрит (+++)	4	7,8	41	32,5
Лимфоциты (++)	2	3,9	29	23,0
Гистиоциты (+)	2	3,9	18	14,3

Примечание: балл “+” – незначительное количество клеток в поле зрения, балл “++” – умеренное количество клеток в поле зрения, балл “+++” – большое количество клеток в поле зрения

Воспалительная реакция на уровне вагинального эпителия у больных II группы (смешанные формы генитальной инфекции) была более выраженной, что подтверждается данными лейкоцитарной и нейтрофильной реакций, наличием клеточного детрита (слущенные распадающиеся эпителиоциты), присутствием лимфоцитов и гистиоцитов.

У больных I группы воспалительная реакция обусловлена появлением значительного количества лейкоцитов (40-60 в поле зрения) только у 21,6% больных, вместе с тем, у 35,3% больных отмечена выраженная эозинофилия.

Можно предположить, что у больных I группы при выявленной кандидозной моноинфекции, протекающей преимущественно в форме инвазивного (интраэпителиального) процесса на слизистых оболочках (41 женщина – 80,4%), защитные силы макроорганизма на местном уровне (эпителий влагалища) снижены в связи с присутствием *Candida spp.* (антигенная стимуляция недостаточна для формирования выраженной воспалительной реакции) и имеющимися нарушениями иммунореактивности, обусловленной длительно текущим СД. Вместе с тем, у этих же больных (у 35,3% женщин) в мазках отмечена эозинофильная реакция (количество больных с эозинофилией значительно выше, чем в остальных группах), что, вероятно, объяснимо аллергенными свойствами *Candida spp.*, проявляющимися в большей степени в отсутствии других микроорганизмов, особенно – возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП) – хламидии, трихомонады.

На основании результатов проведенного цитологического исследования окрашенных мазков можно считать, что при мономикотическом процессе, для которого не характерна выраженная клеточная воспалительная реакция, возникал интраэпителиальный кандидоз. У больных с сочетанной инфекцией нижних отделов полового тракта, протекающей с выраженной местной воспалительной реакцией, выявлен преимущественно поверхностный, неинвазивный кандидоз без проникновения возбудителя в многослойный плоский эпителий (100 больных – 79,4%).

Таким образом, с помощью цитоморфологического метода удается оценивать характер взаимодействия в системе «микроорганизм – макроорганизм», выявлять присутствие грибов в патологическом материале, определять степень их агрессивности и инвазивности, формировать представление о различных бактериальных морфотипах, включающих и некоторых участников нормобиоты.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе обоснованно отмечены механизмы патогенности *Candida spp.*, не обязательно связанные с инвазией. Описано иммунотропное действие *Candida spp.* (индукция аллергии, иммунодефицита, аутоиммунных поражений), их способность участвовать в создании дисбиоза и микст-инфекции кишечника, играть роль в формировании эндогенной интоксикации за счет образования эндотоксинов.

Вероятно, и в многослойном плоском эпителии влагалища при определенных условиях (одновременное присутствие нескольких условно-патогенных и патогенных микроорганизмов) кандидозный процесс может протекать в виде поверхностной, неинвазивной формы. При наличии клинических проявлений заболевания, характерных для микотического (кандидозного) поражения, отсутствие морфологических признаков инвазии не должно быть ведущим для отрицания диагноза кандидоза. В последнее время выдвинуты другие концепции, в которых авторы рассматривают механизмы патологического воздействия условно-патогенной микробиоты на ткани макроорганизма (без ее внедрения) на этапе иммунобиологического конфликта в просвете органа. Указанные патогенетические процессы могут осложняться эндогенной интоксикацией и микогенной сенсibilизацией. Метаболиты *Candida spp.* могут играть роль индукторов инфекционного процесса, создающих благоприятный преморбидный фон и ухудшающих качество жизни пациентов. Некоторые авторы подчеркивают, что из различных видов *Candida* было выделено несколько рН-зависимых протеолитических ферментов. Штаммы, продуцирующие высокие концентрации аспартат-протеиназы, вызывают развитие острого кандидозного вульвовагинита, а штаммы с низким уровнем продукции этого фермента участвуют в бессимптомной колонизации эпителия влагалища. Продукция протеиназы, очевидно, облегчает проникновение *Candida spp.* в клетки эпителия слизистой оболочки влагалища и в сочетании с другими факторами вирулентности может оказывать влияние на развитие хронического рецидивирующего кандидоза гениталий [2, 4, 5].

Вероятно, и в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки влагалища правомочно выделять неинвазивные (поверхностные) формы кандидозной инфекции, как это сделано ранее в работах О.К. Хмельницкого и М.А. Шевякова применительно к цилиндрическому эпителию кишечника. Этот посту-

лат обоснованно послужит базой к отказу от «абсолютизации инвазии» как единственного диагностического критерия и позволит обосновать морбидную роль условно-патогенных микроорганизмов, в частности *Candida* spp. Рассмотренные положения определяют правомочность проведения этиотропной антимикотической терапии и обосновывают значимость патогенетического лечения при хронических формах кандидоза гениталий [14, 17].

Следует отметить, что микроскопия окрашенных препаратов оказалась достаточно информативной для выявления атипичных форм трихомонад, лишенных подвижности. Это особенно важно при длительно текущем воспалительном процессе нижнего отдела гениталий и после повторных курсов лечения антибактериальными и антипротистозидными препаратами [1, 7].

Кроме того, микроскопическое исследование окрашенных препаратов на первом этапе работы с гинекологическими больными обеспечило достаточно широкие возможности изучения влагалищного

микробиоценоза: обнаружение не только бластоспор и мицелиальных форм гриба, но также «ключевых» клеток при бактериальном вагинозе, выявление хламидий, располагающихся вне- и внутриклеточно в макрофагах и эпителиальных клетках, наличие гигантских одноядерных клеток, в ядрах которых выявляются характерные для герпетического поражения тельца Липшютца-Коудри, различная кокковая и палочковая микробиота [1, 5–7].

Таким образом, цитологический метод технически прост, экономичен, не травматичен (в отличие от гистологического), а главное – информативен для диагностики кандидоза и, в определенном смысле, смешанных форм генитальных инфекций. Цитоморфологический метод изучения окрашенных мазков необходимо использовать во всех случаях на первом этапе диагностического поиска, что позволяет, в ряде случаев, установить диагноз или определить объем дальнейших диагностических (для уточнения этиологии ИППП) и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. – М., 1997. – 40 с.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Русский мед. журнал. – 1998. – Т.6, № 5.
3. Хмельницкий О.К. Кандидоносительство, просветочная кандидопатия, инвазивный кандидоз // Проблемы мед. микологии. – 1999. – Т.1, № 1. – С.12-17.
4. Evans E.G.V., Lacey Ch.J. N., Carney J.A. Criteria for the diagnosis of vaginal candidosis: Evaluation of a new latex agglutination test // Eur. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol.22, № 5-6. – P.365-371.
5. Warren E.R. Normal flora of the vagina // Hare M.J. Genital tract infection in women. – Edinburgh, 1988.
6. Мирзабалаева А.К. Кандидоз и актиномикоз гениталий у женщин: Автореф. дисс... д-ра мед.наук.- СПб, 2001. – 39 с.
7. Роджерс К.А., Бердалл А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2000. – №3. – С. 22-27.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases // MMWR. – 2002. – № 47. – P.75-78.
9. Denning D.W. Evans E., Kibbler C. et al. Management of genital candidiasis // Brit. med. j. – 1995. – Vol.310. – P.1241-1244.
10. Sobel J.D. Vaginitis // N. Engl. J. Med. – 1997. – № 337. – P.1896-1903.
11. Лабунец И.А. К методике цитологического изучения микст-инфекций в гинекологической практике // Нов. клин. цитологии России. – 1997. – Т.1, № 4. – С.148-150.
12. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Савельева О.Г., Климко Н.Н. Возбудители хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита и сочетанных форм генитальных инфекций у женщин // Вестник Российской ассоциации акушеров – гинекологов. – 2001. – № 1. – С.79-82.
13. Хмельницкий О.К. Барьерно-защитные свойства слизистых оболочек пищеварительного тракта при кандидозных поражениях // Эфферентная терапия. – 1996. – Т.2, № 2. – С.21-24.
14. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек // Арх. патологии. – 2000. – № 6. – С.3-10.
15. Хмельницкий О.К., Быков В.А., Хмельницкая Н.М. Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами. – СПб., 1999.
16. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб., 1999. – 336 с.
17. Cater R.E. Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome // Med. Hypotheses. – 1995. – Vol.44. – P.507-515.

Поступила в редакцию журнала 09.09.04

Рецензент: В.А.Котов

