

РОЛЬ *CANDIDA* SPP. В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ Жорж О.Н. (врач-гинеколог)*,

² Мирзабалаева А.К. (профессор)

¹ НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина ГОУ ДПО СПб МАПО; ² кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К., 2011

*Обследовано 252 женщины с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища в возрасте от 17 до 67 лет. Сочетанную генитальную инфекцию – хронический рецидивирующий кандидоз гениталий и папилломавирусную инфекцию выявили у 110 (46%) женщин. Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска обнаружили у 77 (70%) пациенток. Оценивая результаты проведенного обследования, следует отметить, что в 9% случаев диагностировали тяжелые диспластические процессы. Из полученных данных следует, что *Candida* spp. в сочетании с онкогенными типами ВПЧ оказывают существенное влияние на эпителий шейки матки.*

Ключевые слова: генотипирование, диспластические процессы, папилломавирусная инфекция, хронический рецидивирующий кандидоз гениталий, цервикальный скрининг

THE ROLE OF *CANDIDA* SPP. IN FORMATION OF CERVIX PATHOLOGY

¹ George O.N. (gynecologist),

² Mirzabalayeva A.K. (professor)

¹ Kashkin Research Institute of Medical Mycology SEI APE SPb MAPE, ² Chair of clinical mycology, allergy and immunology SEI APE SPb MAPE, St. Petersburg, Russia

© George O.N., Mirzabalayeva A.K., 2011

*252 women with chronic inflammatory diseases of cervical and vagina in age from 17 to 67 years have been examined. Combined genital infection – chronic recurrent genital candidosis and papillomavirus infection detected in 110 (46%) women. In studying of the cytomorphological characteristics of the cervix epithelium in 9% of cases the severe dysplastic processes have been diagnosed. Human papillomavirus (HPV) of high oncogenic risk was found at 77 (70%) patients. The data obtained suggest that *Candida* spp. in combination with oncogenic HPV types have a significant effect on cervical epithelium.*

Key words: dysplastic processes, genotyping, papillomavirus infection, chronic recurrent genital candidosis, cervical screening

АКТУАЛЬНОСТЬ

Структура гинекологической патологии в последние десятилетия характеризуется высокой частотой инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), заболеваний шейки матки, эндометриоза, нарушений гормональной регуляции яичников. Проблема заболеваний шейки матки остается одной из самых важных в гинекологии, так как рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [1].

В патогенезе РШМ основную роль играют экзогенные факторы. Важным фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (инфицировано около 440 млн. человек) [2-4]. Особое значение в развитии патологических изменений эпителия шейки матки в настоящее время придают хроническим рецидивирующим вагинальным инфекциям, особенно тем вариантам, при которых инфекционный процесс формируется двумя и более возбудителями.

Кандидоз гениталий (КГ), особенно хроническое рецидивирующее течение этого заболевания (ХРКГ), является существенной проблемой в практике акушера-гинеколога. КГ оказывает влияние на качество жизни женщин, а хроническое рецидивирующее течение данного заболевания может приводить к сексуальной дисгармонии, заниженной самооценке и депрессивным состояниям. Таким образом, широкая распространенность, длительное течение, формирование резистентности *Candida* spp. к антимикотическим препаратам привлекают внимание к данной проблеме и обуславливают ее актуальность и значимость.

Цель – определить частоту сочетанных вариантов хронического рецидивирующего кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции и оценить влияние этих возбудителей на эпителий шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ медицинской микологии в период с апреля 2006 г. по декабрь 2010 г. было проведено ретроспективное клиническое исследование для определения частоты сочетанных вариантов ХРКГ и ВПЧ-инфекции у пациенток с патологией шейки матки.

Обследовано 252 женщины с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища в возрасте от 17 до 67 лет (медиана – 32±8,7). При гинекологическом обследовании выявили нарушения менструальной функции, преимущественно в виде недостаточности лютеиновой фазы, альгодисменореи, гипо-, гиперменструального синдромов, ановуляторных циклов у 161 (64%) пациентки. Репродуктивная функция была реализована у 168 (67%) женщин. Значительная часть пациенток – 175 (69%) не планировали реализацию репродуктивной функции в настоящее время (использовали комбинированные эстроген-гестагенные препараты, барьерные и спермицидные средства контрацепции,

* Контактное лицо: Жорж Оксана Николаевна
Тел.: (812) 303-51-41

метод Огино-Кнауса). Первичное бесплодие (эндокринное, трубное и смешанного генеза) отмечали у 14 (5%) обследованных женщин. Гинекологические заболевания (миома матки, аденомиоз матки, хронический двусторонний сальпингоофорит) выявили у 110 (44%) женщин. У большей части пациенток – 240 (95 %) в анамнезе были ИППП: трихомоноз – у 25%, микоплазмоз и уреаплазмоз – у 13% и 6% женщин соответственно, хламидийная инфекция – у 8%, сочетанная трихомонадно-хламидийная инфекция – у 15%. Структура генитальных инфекций представлена на рисунке 1.

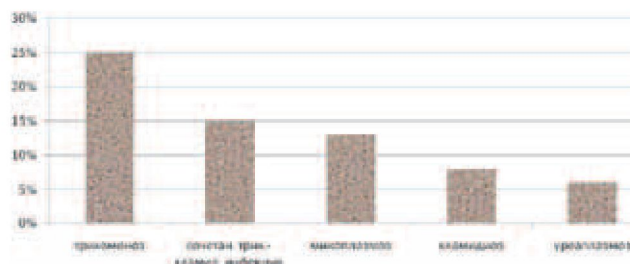


Рис. 1. Частота инфекций, передаваемых половым путем, в группе женщин с хроническими воспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища (n = 252)

ХРКГ диагностировали на основании клинических проявлений и обнаружения возбудителя при микроскопии окрашенных по Граму мазков (почкующиеся дрожжевые клетки *Candida* spp., псевдомицелий и/или мицелий) (Рис.2).

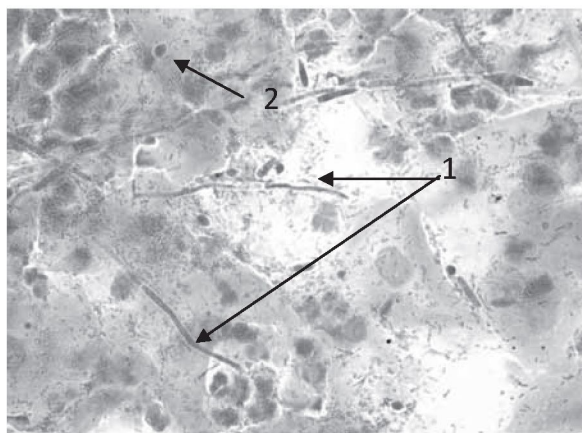


Рис. 2. Вагинальный эпителий: 1 — псевдомицелий *Candida albicans*, 2 — дрожжевые почкующиеся клетки. Ув. 1000, Окр. метиленовым синим

Для выделения культур *Candida* spp. применяли микологическое исследование (посев влагалищного отделяемого на среду Сабуро), а также проводили видовую идентификацию с использованием тест-систем «Аухасколор-2», «Fongiscreen-4h» [5, 6].

Для диагностики урогенитальных инфекций использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральные методы обнаружения возбудителей. ВПЧ выявляли методом ПЦР-диагностики с генотипированием.

Для оценки состояния эпителия шейки матки проводили цервикальный скрининг: цитологическое исследование мазков с эктоцервикса и эндоцервик-

са, диагностику ВПЧ, расширенную кольпоскопию, прицельную биопсию пораженных участков шейки матки с последующим гистологическим исследованием (по показаниям). Цервикальные мазки интерпретировали по Терминологической системе Бетесда, которая наиболее соответствует биологии цервикального канцерогенеза (принята в 1991 году и рекомендована Всемирной организацией здравоохранения) [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Значительную группу составили 110 (46%) женщин, у которых диагностировали сочетанную генитальную инфекцию: хроническое рецидивирующее течение *Candida*-инфекции (средняя частота рецидивов в течение года – 7,4) и впервые выявленную ВПЧ-инфекцию.

Доминирующим возбудителем ХРКГ являлась *C. albicans* (86%), в 14% случаев были выделены не-*albicans* виды *Candida* spp. (Рис.3).

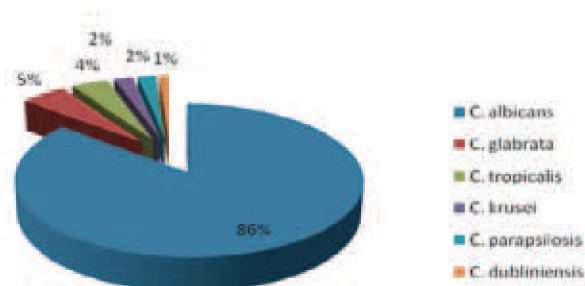


Рис.3. Этиология хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин с сочетанной генитальной инфекцией – ХРКГ и ВПЧ (n = 110)

ВПЧ высокого онкогенного риска обнаружили в 70% случаев. У 25% и 18% пациенток соответственно выявляли 16 и 18 типы, у 16% женщин – сочетание нескольких типов ВПЧ, у 11% — другие онкогенные типы (Рис. 4).

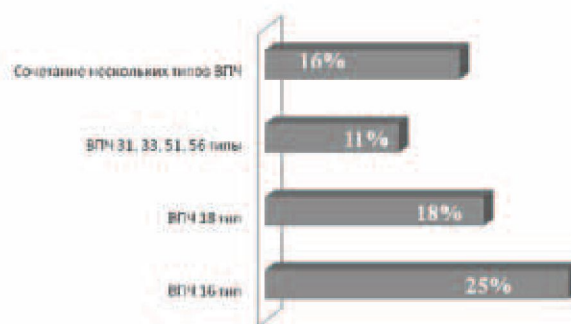


Рис. 4. ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин с сочетанной генитальной инфекцией – ХРКГ и ВПЧ (n = 110)

На первом этапе всем пациенткам была проведена saniрующая терапия, направленная на эрадикацию возбудителей инфекционного процесса, после чего был выполнен цервикальный скрининг.

В результате цитологического исследования больных с ХРКГ и ВПЧ выявили «негативные изменения в отношении интраэпителиального поражения

или злокачественности» (метаплазию реактивного характера) у 49 (43%) женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) и высокой (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) степени наблюдали в 31% случаев.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени часто связаны с вирусной персистенцией, высоким риском злокачественной прогрессии и включают в себя умеренную, тяжелую цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN II и CIN III) и карциному in situ [8].

В дальнейшем всем пациенткам была назначена расширенная кольпоскопия. Измененную кольпоскопическую картину (плоский ацетобелый эпителий, мозаику, пунктацию в пределах зоны трансформации) выявили у 52% женщин, что может быть связано как с реактивными изменениями, так и с диспластическими поражениями.

По показаниям (изменения архитектоники эпителия при цитологическом и кольпоскопическом исследовании, разноречивые данные кольпоскопии и цитологии) с диагностической целью 26 (24%) пациенткам были выполнены прицельная биопсия шейки матки и эндоцервикальный curettage.

Значительные морфологические изменения шеечного эпителия (цервикальную интраэпителиальную неоплазию III степени, плоскоклеточную карциному in situ и высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией) обнаружили в 9% случаев.

Разработаны принципы лечения ХРКГ (антимикотические препараты для купирования рецидива и длительная противорецидивная терапия в течение шести месяцев) [5, 6, 9]. Для лечения ВПЧ-инфекции используют различные методы: цитотоксические препараты, фотодинамическую терапию, лазерную деструкцию [10]. Но, учитывая нарушения в иммунной системе, как при КГ, так и при папилломавирусной инфекции, возможно применение иммунокорректирующей терапии для снижения риска рецидивов [11-13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, являются актуальными в связи с резким ростом инфицированности, контагиозностью и способностью данного возбудителя вызывать злокачественную патологию. Согласно современным исследованиям, развитие РШМ в 99% случаев связано с инфицированием ВПЧ и зависит от иммунного статуса пациента, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и присутствия дополнительных микотических и/или бактериальных агентов [3, 4, 14].

Доказано, что частота возникновения РШМ у женщин с ВПЧ-инфекцией «высокого онкогенного риска» возрастает, в среднем, в 30 раз, по сравнению с незараженной ВПЧ популяцией [2]. В проделанной работе у обследованных женщин в 70% случаев обна-

ружили ВПЧ высокого онкогенного риска.

Вирус папилломы человека является ведущим, но не единственным фактором цервикального канцерогенеза. В исследованиях многих авторов показано, что женщины с генитальными инфекциями (кандидоз, бактериальный вагиноз, хламидиоз и другие) относятся к группе риска развития патологии шейки матки [14, 15]. У обследованных женщин с сочетанной генитальной патологией (ХРКГ и ВПЧ-инфекция) в 9% случаев выявили значительные морфологические изменения шеечного эпителия (цервикальную интраэпителиальную неоплазию III степени, плоскоклеточную карциному in situ и высокодифференцированный плоскоклеточный рак с микроинвазией). Следует отметить, что влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому их патология редко бывает изолированной.

Показано, что на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий *Candida* spp. могут накапливаться и продуцировать факторы агрессии – эндотоксин, гликопротеиды, протеолитические и липолитические ферменты, вызывающие патологические изменения в тканях, в частности, в эпителии шейки матки [15, 16]. Воспаление вызывает миграцию натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления. Показана связь повышенных уровней некоторых цитокинов: ИЛ-1 и ИЛ-8 с цервикальным раком, а ИЛ-6 – с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). Кроме того, воспалительный процесс, развивающийся в ответ на хроническую инфекцию, способствует продукции неспецифических защитных антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК клеток человека, ведущие к РШМ [15].

Значимые факторы риска для ХРКГ: антибактериальная и иммуносупрессивная терапия, эндокринопатии (сахарный диабет, гипопункция щитовидной железы), которые способствуют нарушению гомеостаза, что приводит к снижению резистентности организма и повышению риска развития заболеваний, вызываемых оппортунистическими возбудителями (*Candida* spp., вирус папилломы человека, вирус простого герпеса).

Одной из основных причин хронического рецидивирующего течения кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции, по мнению многих авторов, является дефицит компонентов местного иммунитета на уровне вагинального эпителия [16, 17].

Широким внедрением скрининговых программ по профилактике рака шейки матки возможно своевременно выявить доброкачественные поражения и предопухолевые состояния шейки матки, а также онкозаболевания на ранних стадиях, определить этиологические факторы и своевременно назначить адекватное лечение.

ВЫВОДЫ

В результате исследования выявили высокую частоту сочетания хронического рецидивирующего кандидоза гениталий и папилломавирусной инфекции (46%).

Следует признать, что *Candida* spp. в сочетании с ВПЧ-инфекцией оказывают существенное влияние

на эпителий шейки матки, вплоть до злокачественной трансформации.

Доминирующим возбудителем кандидиинфекции является *Candida albicans* (86%).

При своевременном обследовании женщин (выявлении *Candida* spp., ВПЧ, цервикальном скрининге) возможно диагностировать предопухолевые состояния и РПШ на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. – М., 2007.
2. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т.6, №4. – С. 174-180.
3. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т.10, №1. – С. 4-7.
4. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol.16. – P. 1-17.
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. – М., 2007. – 335 с.
6. Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. – СПб., 2009. – 59 с.
7. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int. J. Gynecol Obstet. – 2005. – Vol. 89. – P. 4-12.
8. Solomon D., Davey D., Kurman R., et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology // JAMA. – 2002. – Vol. 287, №16. – P. 2114-18.
9. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies // Adv. Nurse Pract. – 2005. – Vol. 13, №5. – P. 24-29.
10. Franco E., Harper D. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control // Vaccine. – 2005. – Vol. 23. – P. 2388-2394.
11. Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Новые возможности иммуномодулирующей терапии при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С.80-84.
12. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология. – 2005. – №7. – С. 170-174.
13. Мынбаев О.А., Елисева М.Ю., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №3. – С. 69-79.
14. Souza P., Souza R., Mello I. Prevalence of *Candida* sp. in the cervical-vaginal cytology stained by Harris-Shorr // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279. – P. 625-629.
15. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. – М., 2010. – 72 с.
16. Киселева Е.П. Иммуитет при микозах. Часть 1. Роль врожденного иммунитета. – СПб, 2009. – 24 с.
17. Симбарская М.А., Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К. и др. Особенности иммунного ответа клеток слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №2. – С.78.

Поступила в редакцию журнала 14.02.2011

Рецензент: Ю.В. Долго-Сабурова

