

**Проблемы медицинской микологии.- 2010.-
Том 12, № 1, С. 24-27.**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

В.Н. Голубничая, Н.Н. Каплин

Сумской государственный университет Медицинский институт,

Сумы, Украина.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CANDIDIASIS BY AN INFECTION IN THE
PREGNANT WOMEN. V.N. Golubnichaya, N.N. Kaplin
Sumy State University Medical institute, Sumy, Ukraine.

Статья посвящена изучению иммунологических изменений у беременных с кандидозной инфекцией. При обследовании 82 беременных были установлены особенности иммунного ответа у пациенток с вагинальным кандидозом и бессимптомной колонизацией грибами влагалища.

The article is devoted to the study of immunological changes in candidiasis-infected pregnant women . A survey was carried out on 82 infected pregnant women, and we detected features of immune response(s) in patients with vaginal candidiasis and asymptotically vaginal yeast colonization in the vagina.

Ключевые слова: кандидозная инфекция, иммунитет, беременные, диагностика.

Keywords: candida infection, immunity, pregnant women, diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия оппортунистические инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами, занимают особое место в практике клиницистов различных специальностей. Грибы рода *Candida* являются одним из наиболее распространенных представителей условно-патогенных микроорганизмов, встречающихся в практике акушер-гинеколога. Кандидоз мочеполовой системы в 2-3 раза чаще встречается у беременных женщин чем у небеременных [1]. В лечении кандидоза кожных покровов и

слизистых оболочек достигнуты значительные успехи, однако медицинская статистика свидетельствует об учащении этих заболеваний. Прежде всего, это связано с увеличением частоты иммунодефицитных состояний различного происхождения. В нарушении динамического равновесия между паразитирующим грибом и иммунологической защитой макроорганизма значительную роль играет популяционный состав иммунокомпетентных клеток и их способность адекватно отвечать на активирующий сигнал, но данных по этому вопросу в литературе недостаточно [2]. Как неспецифические, так и специфические иммунологические механизмы защиты при вагинальном кандидозе (ВК), несмотря на проведенные исследования, остаются до конца не выясненными. Знание иммунологических механизмов защиты от кандидозной инфекции позволит улучшить результаты лечения путем внедрения иммунокорректирующих средств и будет способствовать повышению эффективности профилактических мероприятий [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Проведено комплексное микологическое, цитологическое, иммунологическое обследование 82 беременных женщин, которые находились в отделении патологии беременности Сумского областного центра акушерства, гинекологии и репродуктологии. В зависимости от результатов клинического, цитологического и микологического обследования пациенток разделили на три группы: здоровые (контрольная группа), беременные с бессимптомной колонизацией влагалища грибами *Candida* и больные ВК. В контрольную группу включили беременных, у которых отсутствовали клинические проявления вульвовагинитов, а при цитологическом и микологическом обследовании грибы рода *Candida* из влагалища не выделялись. У беременных с бессимптомной колонизацией влагалища грибами *Candida* клинических проявлений не было, а при цитологическом или микологическом исследовании в материале из влагалища были обнаружены грибы рода *Candida*. У больных ВК отмечались характерные для кандидозного вульвовагинита проявления, а при микологическом или цитологическом исследовании в материале из половых органов выявлялись грибы. У женщин со специфическими и неспецифическими (кроме кандидозных) вульвовагинитами исследование иммунологических показателей не производилось. При изучении характера иммунного ответа у беременных мы исследовали экспрессию поверхностных маркеров лимфоцитов крови (CD 3, CD 4,

CD 8, CD 20, CD 25, CD 95), фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) фагоцитов выделенных из крови и влагалища, концентрацию Ig A, G, M и содержание специфических к антигенам Candida IgG в сыворотке крови и отделяемом половых органов. Для исследования цитокиновой регуляции определяли концентрацию ИНФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови и отделяемом половых органов. Полученные результаты были обработаны методами вариационной статистики. Для оценки достоверности различий использовали критерий t Стьюдента, разницу между данными считали достоверной при показателе достоверности $p < 0,05$ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании нами были определены особенности иммунного ответа у беременных при вагинальном кандидозе и бессимптомной колонизации влагалища Candida spp. Выявленные нами изменения представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Характер иммунологических изменений на системном уровне у беременных с кандидозной инфекцией влагалища

Показатель	Беременные с ВК, n=24	Беременные с бессимптомной колонизацией влагалища Candida, n=23	Здоровые беременные, n=35
ФИ фагоцитов крови, (M \pm m)	2,0 \pm 0,3*	2,4 \pm 1*	5,3 \pm 0,8
ФЧ фагоцитов крови, (M \pm m) %	22,9 \pm 6,2*	19,3 \pm 7,3*	49,9 \pm 8,9
CD 4, (M \pm m) %	36,4 \pm 2,81	24,7 \pm 7,05*	42,7 \pm 2,32
CD 20, (M \pm m) %	30,7 \pm 3,9*	33,7 \pm 2,03*	20,3 \pm 3,4
CD 95, (M \pm m) %	3,8 \pm 0,35*	2,8 \pm 0,3*	23,9 \pm 4,88
Иммунорегуляторный индекс, (CD4/ CD8)	1, 59	0, 82	1, 27
Ig A, г/л	2,2 \pm 0,1*	2,2 \pm 0,4	1,6 \pm 0,1
Ig G, г/л	18,3 \pm 0,7*	20,9 \pm 0,3	22,9 \pm 1,4
Ig M, г/л	3,8 \pm 0,4	2,7 \pm 0,2*	3,6 \pm 0,2

Примечание. * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Характер иммунологических изменений на местном уровне у беременных с кандидозной инфекцией влагалища

Показатель	Беременные с ВК, n=24	Беременные с бессимптомной колонизацией влагалища Candida, n=23	Здоровые беременные, n=35
Лейкоциты во влагалище, (M±m)	50,2±5,2*	16,5±2,3*	23,3±2,2
ФИ фагоцитов влагалища, (M±m)	1,6±0,3	1,4±0,2*	2,1±0,1
Ig A, г/л	5,1±1,2*	1,7±0,2	1,2±0,2
Ig M, г/л	3,8±1,0*	1,0±0,1*	0,7±0,1
Ig G, г/л	13,9±1,6*	13,9±1,2*	28,6±4,2
ИНФ-γ, (M±m) пг/л	4,0±2,8*	-(0)	19,0±4,3
ИЛ-4, (M±m) пг/л	2,5±1,8*	16,6±6,52	40,0±15,6

Примечание. * - достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Как видно из полученных результатов, у пациенток с ВК и у беременных с бессимптомной колонизацией влагалища *Candida spp.* отмечаются нарушения со стороны местных и общих механизмов защиты. Иммунный ответ у беременных с вагинальным кандидозом по некоторым показателям отличается от иммунного ответа у беременных с бессимптомной колонизацией влагалища *Candida*.

Использование корреляционного анализа позволило нам выяснить, связаны ли эти различия с интенсивностью обсеменения грибами слизистой оболочки влагалища. В нашем исследовании при ВК среднее арифметическое степени обсеменения составляло $22,24 \cdot 10^4$ КУО / мл, а при бессимптомной колонизации влагалища грибами - $0,37 \cdot 10^4$ КУО / мл. Для вычисления коэффициентов корреляции между степенью обсеменения и иммунологическими показателям была разработана компьютерная программа Turbo Pascal. Нами было установлено наличие линейной обратной корреляционной связи средней силы между количеством грибов *Candida*, выделенных из влагалища с одной стороны и количеством Т-лимфоцитов (CD3) ($r = -0,431$ ($p < 0,05$)) и Т- цитотоксических лимфоцитов (CD 8) ($r = -0,505$ ($p < 0,05$)) с другой стороны. Это указывает на непосредственное влияние цитотоксических лимфоцитов на количество *Candida spp.* во влагалище. Возможно, эти клетки влияют на характер клинических

проявлений. Подтверждением этого является тот факт, что максимальное снижение количества CD 3 и CD 8 было у больных ВК, у которых среднее арифметическое степени обсеменения также было самым высоким. С другой стороны, выявлена линейная прямая корреляционная связь средней силы между количеством грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища, и концентрацией IgM ($r=0,47$ ($p<0,02$)) в секретах влагалища. Это указывает на непосредственную стимуляцию продукции названных антител грибами рода *Candida*, подтверждением этого является максимальное увеличение содержания данного иммуноглобулина в секретах влагалища у больных ВК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированное рассмотрение количественных изменений отдельных показателей характеризующих иммунологический статус может не отражать реального функционального состояния целостной иммунной системы. Поэтому важным этапом комплексного иммунологического обследования являются обобщение и интерпретация результатов иммунологического исследования.

Благодаря балансу общих и местных иммунологических механизмов грибы *Candida*, находясь в организме, не проявляют своих патогенных свойств. Ряд исследователей считают, что основной причиной возникновения ВК является нарушение местной защиты при относительно сохраненном общем клеточном иммунитете [5]. Слизистые влагалища, рассматриваются как очень иммунотолерантные компартменты. Толерантность влагалища защищает от нежелательных воспалительных реакций на участке постоянно находящемся под действием чужеродных антигенов и мешает возникновению хронических воспалений [6].

В нашем исследовании у беременных с ВК на местном уровне отмечалось увеличение количества лейкоцитов, повышение концентрации Ig A, Ig M и снижение уровня Ig G, ИЛ-4, ИНФ- γ . Данные результаты свидетельствуют об активации локального иммунного ответа. Преимущественное продуцирование иммуноглобулинов классов А и М может быть связано с поликлональной стимуляцией гуморального иммунного ответа под действием суперантигенов *Candida* [7]. Длительный синтез исключительно (или преимущественно) IgM признак нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов [8]. Бурный, но неспецифический иммунный ответ приводит в конечном итоге к истощению иммунитета, формированию дефекта и

возможному развитию аутоиммунных процессов, что дополнительно подтверждается снижением количества лимфоцитов экспрессирующих CD 95.

У женщин с бессимптомной колонизацией влагалища *Candida spp.* отмечалось угнетение локальной лейкоцитарной реакции, которое сопровождалось снижением ФИ фагоцитов влагалища, уменьшением концентрации Ig G, ИНФ- γ и повышением уровня Ig M. Выявленное угнетение локального иммунного ответа, вероятно, обусловлено снижением экспрессии функционально значимых рецепторов на фагоцитах, что приводит к неадекватному восприятию сигналов этими клетками и неполноценному иммунному реагированию.

Исследование системного иммунного ответа выявило у женщин с бессимптомной колонизацией влагалища *Candida spp.* увеличение количества В-лимфоцитов, снижение концентрации Ig M, иммунорегуляторного индекса, уменьшение количества CD 4, CD 95, ФЧ, ФИ. Увеличение количества CD 20 лимфоцитов, которое не сопровождается увеличением концентрации антител, может быть обусловлено нарушением межклеточного взаимодействия В- и Т- лимфоцитов. Результатом этого является нарушение образования Тх₂ лимфоцитов, плазматических клеток и продуктов их жизнедеятельности.

У беременных с ВК также отмечалось уменьшение ФЧ, ФИ, количества CD 95 на системном уровне, снижение содержания Ig G, сопровождавшееся увеличением количества В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и уровня Ig A. Данные результаты указывают на вовлеченность общего иммунного ответа в защиту при ВК и бессимптомной колонизации влагалища *Candida spp.* у беременных. Существует мнение, что фагоциты более важны в защите при генерализованных формах кандидоза, и не играют существенной роли при поражении грибами влагалища [9]. На наш взгляд пусковым механизмом в возникновении кандидозной инфекции влагалища может быть нарушение фагоцитарного звена на системном уровне, что подтверждается полученными результатами. Нарушение работы фагоцитов приводит к ошибочному представлению антигенов Т-хелперам [10]. При развитии дисбаланса в количестве или активности CD4 и CD8 клеток, механизмы иммунного ответа будут нарушены. Снижение количества Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса в крови у беременных с бессимптомной колонизацией влагалища *Candida* указывает на супрессию иммунных реакций. Повышение иммунорегуляторного индекса при

относительно неизменном количестве CD4, CD8 клеток у беременных с ВК свидетельствуют об активации иммунного ответа и возможной стимуляции аутоиммунных процессов. Указанные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов могут быть причиной каскада возникших нарушений и обуславливают высокую частоту ВК и бессимптомной колонизации влагалища грибами рода *Candida* при беременности.

Большое значение в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний придается иммунным комплексам, которые образуются в результате взаимодействия антител и антигенов, а также Т-супрессорам, участвующим в регуляции иммунного ответа. Изучение данных показателей нами не было проведено и является перспективным направлением для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно говорить о снижении фагоцитарной активности у беременных с кандидозной инфекцией влагалища. Дефекты в работе антигенпрезентирующих клеток приводят к ряду нарушений иммунного ответа и возможному развитию аутоиммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Вагинальный кандидоз и беременность// Русский медицинский журнал. – 2001. - Т. 9. - №19. – С. 34-37.
2. Горбунова О.Л. Влияние хорионического гонадотропина на адаптивные иммунные реакции и фагоцитарную активность лейкоцитов: Дис. к.б.н. - Пермь, 2004. - 161с.
3. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии // Пособие для врачей.- Санкт-Петербург: Изд-во Спб МАПО, 2005.- 80 с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Морион, 2000. -320 с.
5. Cell adhesion molecule and lymphocyte activation marker expression during experimental vaginal candidiasis / Floyd L. Wormley Jr., Chaiban J. [et al.]. // *Infection and Immunity*. - 2001. - Vol. 69, № 8. - P. 5072 - 5079.
6. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transformation growth factor beta / Letterio J. J. Lehrnbecher T., Pollack G., [et al.]. // *Infect. Immun.* - 2001. - Vol. 69, № 8. - P. 5115 - 5120.

7. Тихомиров А. Л. Кандидозный вульвовагинит взгляд на проблему // Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 29 - 34.
8. LeBlanc D. M., Barousse M. M., Fidel P. L. Jr. Role for dendritic cells in immunoregulation during experimental vaginal candidiasis // Infection and Immunity. - 2006. - Vol. 74, № 6. - P. 3213 - 3221.
9. Lilic D., Gravenor I. Immunology of chronic mucocutaneous candidiasis // J Clin. Pathol. - 2001. - Vol. 54. - P. 81 - 83.
10. В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук Иммунодефицитная иммунозависимая патология: проблема причины и следствия. // Иммунопатология, аллергология инфектология. – 2008.- №4.- 15-22.