

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА
ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

ГОЛУБНИЧА ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.992.282:618.2

**МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАНДИДОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ
ЖІНОК**

03.00.07- мікробіологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Харків –2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Медичному інституті Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор
Каплін Микола Микитович,
Медичний інститут Сумського державного
університету МОН України, завідувач курсу
мікробіології, вірусології та імунології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Циганенко Анатолій Якович,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології;

доктор медичних наук, професор
Палій Гордій Кіндратович,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач
кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Захист дисертації відбудеться « 27 » березня 2009 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім І.І. Мечникова АМН України» за адресою: 61057, вул. Пушкінська, 14-16, м. Харків-57.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України» за адресою: 61057, вул. Пушкінська, 14-16, м. Харків-57.

Автореферат розісланий « 24 » лютого 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, ст.н.с.

С.В. Бруснік

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом відзначається невинне зростання захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджоподібними грибами роду *Candida*. (Рыбалкин С.К., Мирзабалаева А.К., 2000). Це пов'язується із поширенням імунodefіцитів різного походження та використанням антибіотиків, імундепресантів, гормональних препаратів (Кисина В.И., 2001, Прилепская В.Н., 2003; Курят С.И., 2001).

Вагінальний кандидоз (ВК) привертає до себе велику увагу насамперед у зв'язку зі зростанням його питомої ваги в структурі урогенітальної патології (Куклина Е.М., 2003; Сергеев А.Ю., 2001). Близько 75% жінок на протязі життя мають щонайменше один епізод ВК, у 40% з них захворювання рецидивує, несприятливо впливаючи не лише на стан здоров'я, але й на якість життя в цілому (Fidel P.L. et al., 2000).

Особливого значення ВК набуває під час вагітності, так як його пов'язують із з'ясованими факторами ризику, а у ряді випадків він є безпосередньою причиною розвитку тяжкої інфекційної патології жіночих статевих органів (Гейро О.А., 2004; Луб'ян С.С., 2001) плода та новонароджених, реально збільшуючи загрозу для здоров'я майбутнього покоління (Мирзабалаева А.К., 2000). Однак не існує однозначного уявлення про те, який з механізмів інфікування новонароджених грибами відіграє основну роль (Ryan E., Daly L., 2001). Не встановлений взаємозв'язок між інфікованістю грибами новонароджених та наявністю кандидозу статевих органів у матері (Володин Н.Н., 1999). У ряді випадків результати лабораторного дослідження не збігаються з клінічними даними, а через відсутність чітких діагностичних критеріїв (Тихомиров А.Л., 2001) не завжди вдається відрізнити маніфестну інфекцію від кандидозності.

Зростання числа хворих на кандидоз, відсутність чітких критеріїв діагностики, вплив мікозу на репродуктивну функцію, низька ефективність традиційної терапії пов'язані зі складністю і нез'ясованістю багатьох аспектів патогенезу захворювання та роблять цю проблему надзвичайно актуальною (Анкирская А.С., 2001; Федотов В.П., 2005). Це диктує необхідність пошуку нових рішень даного наукового питання (Морозов А.Ф., 2001). Дослідження характеру імунологічних змін при кандидозній інфекції дозволить удосконалити імунодіагностику, покращити результати лікування та підвищити ефективність профілактичних заходів (Мартенова А.А., 2000).

Таким чином, питання, які стосуються поширеності кандидозної інфекції серед вагітних, інтенсивності обсіменіння їх грибами, ролі імунологічних механізмів у виникненні кандидозності та кандидозу, а також з'ясування чутливості *Candida spp.* до антимікотичних препаратів, є актуальними та потребують подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної тематики кафедри інфекційних хвороб Медичного інституту Сумського державного університету “Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних засобів у лікуванні поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України” (№ державної реєстрації 0107U001293). При виконанні відповідного фрагменту зазначеної наукової роботи здобувачем було встановлено поширеність кандидозної інфекції серед вагітних, породіль та новонароджених Північно-Східного регіону України, досліджено видовий склад збудників. Визначено характер імунної відповіді при вагінальному кандидозі та кандидозності у піхві. Вивчено чутливість виділених грибів до основних антимікотичних препаратів, нативного хітозану та йодиду хітозану.

Тема дисертації затверджена республіканською проблемною комісією “Вірусологія, мікробіологія” МОЗ України (протокол № 32 від 23.05.2005р.) та вченою радою СумДУ (протокол № 2 від 15.09.2005р.).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – на основі вивчення мікробіологічних та імунологічних особливостей кандидозної інфекції розробити рекомендації щодо її діагностики, лікування та профілактики у вагітних і новонароджених.

Для досягнення мети поставлені такі завдання:

1. Вивчити видовий склад грибів роду *Candida*, виділених від вагітних жінок та новонароджених.
2. Оцінити частоту кандидозу, кандидоносійства і ступінь обсіменіння дріжджоподібними грибами жінок на різних стадіях вагітності.
3. Охарактеризувати ізоляти грибів, вилучених у вагітних з різним клінічним перебігом кандидозної інфекції, та означити їх чутливість до антимікотиків.
4. Оцінити можливість застосування окремих показників функції імунної системи в якості критеріїв диференціювання кандидоносійства у піхві та вагінального кандидозу.
5. Визначити взаємозв'язок між наявністю грибів роду *Candida* у матері під час вагітності та інфікуванням новонароджених дітей цим збудником.

Об'єкт дослідження - кандидозна інфекція у вагітних жінок.

Предмет дослідження - поширеність кандидозної інфекції серед вагітних, породілля, новонароджених, ступінь обсіменіння їх грибами, видовий склад збудників, чутливість виділених штамів до антифунгальних препаратів та імунологічні показники.

Методи дослідження: клінічні, цитологічні, мікробіологічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше досліджена поширеність кандидозної інфекції серед вагітних, породілля та новонароджених Північно-Східного регіону України. Показано, що *C. albicans* займає провідне місце у якості етіологічного чинника при кандидозній інфекції у вагітних жінок та новонароджених.

З'ясовані відмінності характеру імунної відповіді при кандидоносійстві та кандидозі статевих органів у вагітних, що полягали у пригніченні клітинного імунітету та зниженні рівня IgG та IgM у кандидоносіїв та пригніченні фагоцитозу, зростанні рівня IgA, IgM та зниженні рівня IgG у хворих на вагінальний кандидоз. Це дозволило вперше запропонувати імунологічні діагностичні критерії для розмежування дисбіозу та захворювання на імунопатогенетичному рівні.

Вперше вивчено чутливість грибів роду *Candida*, виділених від вагітних і новонароджених, до нативного хітозану, йодиду хітозану та отримані дані стосовно чутливості *Candida spp.* до ряду протигрибкових препаратів.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблена методика мікробіологічного обстеження вагітних та запропоновано імунологічні критерії для диференціювання кандидоносійства у піхві та вагінального кандидозу у вагітних жінок. За результатами роботи надруковані методичні рекомендації для лікарів.

У дисертації дані оцінка та рекомендації щодо використання різних методів визначення чутливості до протигрибкових препаратів та доцільності використання певних антимікотичних препаратів у даний час. На підставі отриманих результатів рекомендовано визначення причин інтенсивного поширення мікоценозів, що дозволить надавати більш ефективну медичну допомогу по усуненню факторів, що негативно впливають не тільки на резистентність макроорганізму до контамінації грибами біологічних порожнин, але й на розвиток плода.

Впровадження у практику

Основні результати проведених досліджень впроваджені у практику лікарень Сумської, Донецької, Івано-Франківської областей та в навчальні програми вищих медичних навчальних закладів України (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Медичний інститут Сумського державного університету, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, Івано-Франківська державна медична академія).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію з проблеми мікробіологічних особливостей кандидозної інфекції у вагітних жінок. Здобувачем доведені пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження. Для виконання роботи дисертант пройшла стажування на базі НДІ медичної мікології ім. П.М. Кашкіна (м. Санкт-Петербург) (свідоцтво про підвищення кваліфікації "Основы лабораторной идентификации

патогенних и условно-патогенних грибів”) та в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України (м. Київ). Автор самостійно проводила формування груп хворих, їх обстеження та забір матеріалу для мікробіологічного та імунологічного дослідження. Цитологічні, мікробіологічні та імунологічні дослідження проведені автором особисто на базі мікробіологічної лабораторії Медичного інституту СумДУ та імунологічної лабораторії Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З.Й. Красовицького. Дисертантом зроблено статистичний аналіз та узагальнені результати, які опубліковані у наукових працях. Автором сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечене їх впровадження у медичну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися і обговорювалися на Міжнародних науково-практичних конференціях з медичної мікології „Кашкинские чтения” (Санкт-Петербург, 2003, 2004), на Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів „Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини” (Суми, 2007), науково-практичній конференції і Пленумі Сумського обласного науково-медичного товариства інфекціоністів „Інфекційні хвороби на межі тисячоліть” (Суми, 2005), на Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів „Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини ” (Суми, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 9 самостійних, у тому числі 6 статей у провідних фахових виданнях, рекомендованих ВАКом для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 методичні рекомендації, 5 тез у матеріалах конференцій і пленуму.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 144 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури вміщує 205 джерел, серед них 138 українсько-російськомовних та 67 зарубіжних авторів. Матеріали дисертації ілюстровані 23 таблицями та 9 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У вступній частині висвітлено мету та завдання дослідження, що розв’язували при виконанні дисертаційної роботи. Обґрунтовано актуальність теми, розкрито наукову новизну і практичне значення здобутих результатів дисертації. Викладено обсяг і структуру дисертації. В огляді літератури висвітлено питання, що стосуються етіології, епідеміології, імунопатогенезу та антимікотичної терапії кандидозної інфекції у вагітних жінок.

Матеріали та методи досліджень. Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 43 жінок у I триместрі вагітності, 116 пацієток - у II триместрі, 181 вагітної - у III та 59 породілля на наявність кандидозної інфекції у піхві, ротовій порожнині та на шкірі молочних залоз. Характер імунної відповіді досліджувався у 82 пацієток у III триместрі. Усім жінкам проводили клініко-лабораторне обстеження: збір анамнестичних та клінічних даних, мікроскопію мазків із піхви, забарвлених за Грамом та метиленовим синім, посів змивів із піхви, ротової порожнини та шкіри ареоли молочної залози на середовище Сабуро. Матеріал від пацієток висівався дозовано, з подальшим підрахунком колоній, що виростили, та видовою ідентифікацією дріжджоподібних грибів. У разі наявності ознак мікст-інфікування проводили посів матеріалу отриманого з піхви для виявлення патогенних аеробних мікроорганізмів на 5 % кров’яний агар, середовище Ендо, жовточно-сольовий агар. Посіви інкубували в аеробних умовах при 37 °С в оптимальні терміни для досліджуваних мікроорганізмів. При появі росту підраховували загальну кількість колоній та кожного виду окремо, виражаючи ступінь колонізації в КУО/мл. Видову належність бактеріальних культур визначали по загальноприйнятим методикам. Вагітних залежно від наявності та форми кандидозної інфекції піхви поділили на три групи: I група (здорові) - 186 жінок, II група (кандидоносії) - 58 вагітних, III група (хворі на ВК) - 96 пацієток.

Для з’ясування можливого впливу кандидозної інфекції різної локалізації у вагітних на розвиток новонароджених було проведено клініко-бактеріологічне обстеження 59 дітей,

народжених обстеженими жінками. У дітей для дослідження на наявність грибів *Candida* брали змиви з ротової порожнини, шкіри промежини, очей, пупка та кал на 3-5-ту та 25-30-ту добу життя.

Від вагітних було виділено 220 штамів, із них 194 штами *C. albicans*, 14 - *C. tropicalis*, 7- *C. kefyr*, 2 - *C. krusei*, 1 - *C. catenulata*, 1 - *C. glabrata*, 1 - *C. lusitaniae*, від новонароджених – 24 штами, із них 18 штамів *C. albicans*, 4 - *C. tropicalis*, 2 - *C. kefyr*. У виділених грибів визначалася чутливість до ністатину, амфотерицину В, ітраконазолу, флуконазолу, клотримазолу, кетоконазолу, міконазолу, еконазолу, флуцитозину дискодифузійним методом і з використанням комерційної тест-системи АТВ-Fungus (виробництва BioMerieux, Франція). Чутливість до нативного хітозану (виготовленого Aldrich company, США) та йодиду хітозану (виготовленого Інститутом прикладної фізики, м. Суми) визначалася методом послідовних серійних розведень стосовно 74 клінічних штамів грибів роду *Candida*, свіжовиділених від вагітних з кандидозною інфекцією.

При вивченні імунологічних змін жінок із змішаними формами кандидозної інфекції піхви до дослідження не залучали. Характер імунного статусу пацієнок вивчався на місцевому та загальному рівнях. У вагітних визначалися кількість лімфоцитів, які експресували на своїй поверхні CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD95, концентрація загальних IgG, IgM, IgA, специфічних IgG та вміст ІЛ-4, ІНФ- γ . При дослідженні неспецифічної резистентності визначали лейкоцитарну реакцію, характер фагоцитарної активності у лейкоцитів, виділених з крові та секретів піхви вагітних.

Усі числові результати підлягали статистичній обробці за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета програм MS Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у 30,2% обстежених вагітних, гриби виділялися одночасно на різних біологічних поверхнях (слизові оболонки піхви, ротової порожнини, шкіри ареоли молочних залоз). У ротовій порожнині кандидоносійство було виявлено у (21,1 \pm 2,0) % обстежених, а на шкірі ареоли молочної - у (10,2 \pm 3,9) % пацієнок. Частота виділення *Candida spp.* із ротової порожнини була достовірно вища в групі хворих на ВК порівняно із групами кандидоносійів та вагітних, піхва яких не була колонізована грибами, і становила відповідно (38,5 \pm 5,0) % проти (20,7 \pm 5,3) % та (15 \pm 2,6) % ($p < 0,05$).

У піхві кандидоносійство було зареєстровано у (16,3 \pm 5,6) % вагітних у I триместрі, у (20,7 \pm 3,8) % - у II триместрі, у (14,4 \pm 2,6) % вагітних - у III. ВК було встановлено у (18,6 \pm 5,9) % пацієнок у I триместрі, у (29,3 \pm 4,2) % - у II та у (29,8 \pm 3,4)% - у III. Серед породілль кандидоносійство було діагностовано у (5,1 \pm 2,9) %, а хворих на ВК не було взагалі. Статистично достовірної різниці між отриманими результатами не було, однак простежувалася тенденція до зростання (в 1,4 раз) частоти контамінації дріжджоподібними грибами при збільшенні терміну вагітності та зменшенні частоти в післяпологовий період (у 8,7 раз). Це є підтвердженням стимулювального впливу вагітності на виникнення кандидозної інфекції піхви.

При дослідженні масивності обсіменіння *Candida spp.* піхви, встановлено, що у (10,4 \pm 3,3) % хворих на ВК обсіменіння становило до 10² КУО/мл-тампон, у (16,3 \pm 4,0) % - від 10² до 10³ КУО/мл-тампон, у (23,3 \pm 4,6) % - від 10³ до 10⁴ КУО/мл-тампон, у (31,4 \pm 5,0) % - від 10⁴ до 10⁵ КУО/мл-тампон, у (10,4 \pm 3,3) % - від 10⁵ до 10⁶ КУО/мл-тампон та у (8,0 \pm 3,0) % - більше 10⁶ КУО/мл-тампон. У (9,8 \pm 4,6) % вагітних з кандидоносійством гриби виділялись у кількості до 10² КУО/мл-тампон, у (34,1 \pm 7,4) % - від 10² до 10³ КУО/мл-тампон, у (41,5 \pm 5,3) % від 10³ до 10⁴ КУО/мл-тампон, у (14,6 \pm 3,8) % - від 10⁴ до 10⁵ КУО/мл-тампон. Кількість вагітних з масивністю обсіменіння піхви від 10³ до 10⁴ КУО/мл-тампон у групах кандидоносійів та хворих на ВК статистично достовірно не відрізнялася.

Як видно з наведеного, значна кількість носіїв має високий ступінь обсіменіння піхви грибами роду *Candida*. Лише у разі виділення із піхви вагітних грибів у кількості більше 10⁵ КУО/мл-тампон можна розмежувати дисбіоз та вульвовагініт. Вважаємо, що у якості кількісного діагностичного критерію у вагітних варто використовувати саме цей показник.

Вивчення динаміки масивності обсіменіння піхви грибами під час вагітності показало, що із збільшенням терміну гестації кількість вагітних з ступенем обсіменіння більше 10³

КУО/мл-тампон зростала, і при цьому саме в III триместрі були зареєстровані найвищі показники обсіменіння піхви як у хворих на ВК так і у кандидоносців.

У 1 з 58 жінок з кандидоносійством у піхві нами було встановлено бактеріальний вагіноз, у 4 вагітних - неспецифічний вагініт та у 1 - трихомонадний кольпіт. У 5 з 96 хворих на ВК ми діагностували бактеріальний вагіноз, у 12 - неспецифічний вагініт. Статистично достовірної різниці у кількості змішаних форм вульвовагінітів між групою носіїв ($10,3 \pm 4,0$) % та групою хворих на ВК ($17,7 \pm 3,9$) % не виявлено. При мікст-інфікуванні разом з *Candida* spp. у 5 пацієнток виділяли *St. aureus*, ($21,7 \pm 8,8$ %), у 12 - *Corynebacterium* spp. ($52,2 \pm 10,6$ %), у 7 - *Enterococcus* spp. ($30,4 \pm 9,8$ %) та у 10 - *E. coli* ($43,5 \pm 11,5$ %).

При вивченні видової приналежності нами було виділено із піхви 6 видів грибів роду *Candida*: *C. albicans* 87,7 %, *C. tropicalis* 7,7 %, *C. kefyr* 1,5 %, *C. krusei* 1,5 %, *C. catenulata* 0,8 %, *C. glabrata* 0,8 %. Із зівя було виділено 4 види грибів: *C. albicans* 89,28 %, *C. tropicalis* 3,57 %, *C. kefyr* 5,95 %, *C. lusitanae* 1,2 %. Зі шкіри молочних залоз було виділено 2 види грибів: *C. albicans* 83,3 %, *C. tropicalis* 16,7 %. Одночасно із різних ділянок тіла гриби були виділені в 48 випадках, при цьому від ($79,2 \pm 5,9$) % пацієнток були виділені гриби одного виду, а від ($20,8 \pm 5,9$) % - різних видів.

Було обстежено 199 пацієнток із застосуванням одночасно цитологічного та бактеріологічного методу. Гриби були виділені у ($24,7 \pm 3,1$) % пацієнток при використанні цитологічного методу та у ($32,6 \pm 2,3$) % при використанні бактеріологічного методу, різниця між наведеним результатами статистично достовірна ($p < 0,05$) ($t > 2$). Отже, використання бактеріологічного методу дозволяє більш ефективно діагностувати кандидозну інфекцію в піхві вагітних порівняно з цитологічним.

При з'ясуванні впливу кандидозної інфекції у вагітних на розвиток новонароджених та інфікованість їх грибами нами було встановлено, що малята, народжені жінками з ВК або кандидоносійством у піхві, мали статистично достовірно нижчу масу тіла ($(3056,2 \pm 34,7)$ г та $(3105,7 \pm 45,9)$ г відповідно) у порівнянні з дітьми, народженими матерями з нормоценозом у піхві ($3380,6 \pm 40,3$) г ($p < 0,05$).

При дослідженні інфікованості новонароджених грибами їх було ранжовано на три клінічні групи: діти від матерів з ВК (I група - 25 новонароджених), діти від матерів з кандидоносійством у піхві (II група - 7 новонароджених), діти від матерів з нормоценозом у піхві (III група - 27 новонароджених). На 3-5-ту добу життя грибами були інфіковані: по 1 новонародженому в I, II та III клінічних групах. На 25-30 добу життя гриби були виділені від 8 новонароджених в I групі та від 1 в III. У 8 новонароджених з I групи гриби виділялись одночасно з ротової порожнини та шкіри промежини, у 1 з калу; у 2 дітей було діагностовано кандидоз ротової порожнини. В II групі у дитини виділили гриби з ротової порожнини та діагностували кандидоз. В III групі у дитини виділили гриби з ротової порожнини, шкіри, калу та встановили кандидоз ШКТ. Двічі гриби були виділені від двох дітей, які перебували на лікуванні у відділенні патології новонароджених. Одна дитина народилась на 36 тижні гестації через передчасне відшарування плаценти. Матір даної дитини мала нормоценоз у піхві та кандидоносійство у ротовій порожнині та на шкірі молочних залоз. Від дитини було виділено *C. tropicalis* та *C. albicans*, а від матері - *C. albicans*. Друга дитина народилась вчасно з перинатальногипоксичним ураженням ЦНС, кардіопатією. У матері цієї дитини під час вагітності було діагностовано ВК. Від новонародженого та від жінки було виділено *C. albicans*.

Таким чином, інфікування новонароджених *Candida* відбувається в 8 разів частіше в постнатальний період у групі дітей, народжених матерями з ВК, з ураженням переважно ротової порожнини та шкіри промежини. При одночасній контамінації грибами піхви та шкіри молочної залози матері ймовірність інфікування новонароджених даним патогеном зростає до (80 ± 20) %.

Дослідження видового складу збудників, виділених від новонароджених, показало, що у ($75,0 \pm 8,8$) % дітей виділяли *C. albicans*, у ($16,7 \pm 7,6$) % дітей - *C. tropicalis*, у ($8,3 \pm 5,6$) % - *C. kefyr*. У 3 з 9 новонароджених виділялися 2 різні види грибів: *C. albicans* та *C. tropicalis*. При порівнянні видової структури грибів виділених від матерів та дітей було встановлено, що у новонародженого з III групи виділялися *C. albicans* та *C. tropicalis*, а від матері - *C. albicans*. У

матері новонародженого з II групи виділили *C. albicans*, а у дитини - *C. tropicalis*. У 4 дітей з I групи вид грибів, виділених від матерів та дітей, збігся. Види грибів, виділених із піхви матерів та від новонароджених, збіглися в 5 з 9 випадків.

Після додаткового аналізу анамнезу життя новонароджених ми дійшли висновку, що в інфікуванні дітей *Candida spp.*, окрім наявності у матері кандидозної інфекції, суттєву роль відіграють інші фактори (проведення реанімаційних заходів у анамнезі, тривале перебування новонародженого у стаціонарі, недоношеність, пологові травми та ін.).

На другому етапі нашого дослідження було досліджено характер імунологічних змін при кандидозній інфекції у вагітних. Стан загальної та місцевої неспецифічної резистентності оцінювали за характером лейкоцитарної реакції та фагоцитарною активністю фагоцитів крові та секретів піхви. Кількість лейкоцитів крові у всіх трьох групах була подібною. Кількість лейкоцитів у піховому секреті хворих на ВК була достовірно більше $(50,2 \pm 5,2) \times 10^9/\text{л}$, а у кандидоносіїв $(16,5 \pm 2,3) \times 10^9/\text{л}$ достовірно менше показників контрольної групи $(23,3 \pm 2,2) \times 10^9/\text{л}$ ($p_n < 0,05$), ($p_x < 0,05$). Вираженість місцевої лейкоцитарної реакції при ВК свідчить про активацію локальної імунної відповіді, спрямовану на ліквідацію інфекції. Пригнічення лейкоцитарної реакції у кандидоносіїв підтверджує виникнення імуносупресії на місцевому рівні, спрямованої на обмеження запальних процесів та збереження коменсалізму.

Фагоцитарне число фагоцитів крові статистично достовірно знижувалось у групах кандидоносіїв $(19,3 \pm 7,3)$ % та хворих на ВК $(22,9 \pm 6,2)$ % порівняно із показниками контрольної групи $(49,9 \pm 8,9)$ % ($p_n < 0,05$), ($p_x < 0,05$). Фагоцитарне число фагоцитів піхви статистично достовірно не відрізнялося у всіх трьох досліджуваних групах. Фагоцитарний індекс фагоцитів крові у групі хворих на ВК становив $2,0 \pm 0,3$, у групі кандидоносіїв - $2,4 \pm 1,0$ і був достовірно нижчим в обох групах порівняно із контрольною групою $(5,3 \pm 0,8)$ ($p_n < 0,05$), ($p_x < 0,05$). Фагоцитарний індекс фагоцитів піхви в групі кандидоносіїв становив $1,4 \pm 0,2$, що було достовірно нижче від показників здорових вагітних $(2,1 \pm 0,1)$, а в групі хворих на ВК - був подібним.

Для детального вивчення специфічної клітинної імунної відповіді ми зупинилися на дослідженні кількості лімфоцитів і їх субпопуляційного складу в периферичній крові. Результати цього дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Відносна кількість лімфоцитів і їх субпопуляцій у периферичній крові вагітних з кандидозною інфекцією піхви

Показник (M±m) %	Лімфоцити	СД3	СД4	СД8	СД4/ СД8	СД20	СД25	СД95
Група обстеження, к-сть								
Хворі на ВК, n=24	22,2± 2,3	36,7± 5,1	36,4± 2,8	22,8± 4,4	1,59	30,7± 3,9*	19,7± 4,4	3,8± 0,4*
Кандидоносії, n=22	21,1± 1,1	36,9± 5,7	24,7± 7,1*	30,3± 2,9	0,82	33,7± 2,0*	24,7± 8,51	2,8± 0,3*
Здорові, n=26	18,2± 1,4	44,4± 4,8	42,7± 2,3	33,4± 3,2	1,27	20,3± 3,4	18,4± 5,5	23,9± 4,9

Примітка. * - достовірна відмінність ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю

Одержані дані свідчать про те, що у вагітних з кандидозністю у піхві відмічається пригнічення клітинної та стимуляція гуморальної складових імунної відповіді, підтвердженням цього є статистично достовірне зменшення кількості СД4 та зростання кількості СД20. У вагітних з ВК реєструється стимуляція гуморальної ланки. Зниження імунорегуляторного індексу свідчить про розвиток імуносупресії у носіїв, що сприяє збереженню плода та підтриманню коменсалізму грибів. Підвищення імунорегуляторного індексу у вагітних з ВК

вказує на активацію імунних процесів і можливий розвиток аутореактивних процесів, що може негативно вплинути на подальший перебіг вагітності. На можливість розвитку таких процесів вказує також зменшення кількості СД95 при кандидозній інфекції.

Для більш детального розуміння характеру змін гуморальної складової імунної відповіді при кандидозній інфекції піхви нами було досліджено вміст Іg різних класів у сироватці крові та секретах піхви. Характер гуморальної імунної відповіді відображений у таблицях 2, 3.

Зменшення рівня загальних ІgG на фоні зростання вмісту ІgA у сироватці крові хворих на ВК може свідчити про відсутність перемикавання продукції антитіл із класів А та М на G. Ймовірно, це обумовлено тим, що у вагітних з ВК стимуляція імунної відповіді відбувається за тимуснезалежним механізмом (антигенами 1-го класу). У кандидоносіїв, ймовірно, відбувається порушення диференціювання В-лімфоцитів і утворення ареактивних клонів цих клітин.

Таблиця 2

Концентрація імуноглобулінів у сироватці крові вагітних з кандидозною інфекцією піхви

Показник Група обстеження, к-сть	Концентрація імуноглобулінів у сироватці крові (M±m)			
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	Специфічний ІgG, УО
Хворі на ВК, n=24	2,2±0,1*	3,8±0,4	18,3±0,7*	166,2±29
Кандидоносії, n=23	2,2±0,4	2,7±0,2*	20,9±0,3	127±23,7
Здорові, n=35	1,6±0,1	3,6±0,2	22,9±1,4	170,8±14,9

Примітка. * - достовірна відмінність даного показника у порівнянні з контрольною групою (p<0,05)

Таблиця 3

Концентрація імуноглобулінів у секретах піхви вагітних з кандидозною інфекцією піхви

Показник Обстежувана група, к-сть	Концентрація імуноглобулінів у секретах піхви (M±m)			
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	Специфічний ІgG, УО
Хворі на ВК, n=24	5,1±1,2*	3,8±1,0*	13,9±1,6*	259±26,1
Кандидоносії, n=23	1,7±0,2	1,0±0,1*	13,9±1,2*	242±18,6
Здорові, n=35	1,2±0,2	0,7±0,1	28,6±4,2	264±22,6

Примітка. * - достовірна відмінність даного показника у порівнянні з контрольною групою (p<0,05)

На місцевому рівні порушення гуморального ланцюга у кандидоносіїв проявляється у вигляді зменшення концентрації ІgG у секретах піхви, яке частково компенсується зростанням вмісту ІgM у секретах піхви за рахунок їх перерозподілу із кров'яного русла. У хворих ВК у секретах піхви відмічається зменшення рівня ІgG та зростання концентрації ІgM та ІgA.

Визначення вмісту цитокінів показало, що концентрація ІНФ-γ та ІЛ-4 у сироватці крові кандидоносіїв та хворих на ВК була подібною до показників контрольної групи. ІНФ-γ у змивах зі слизової оболонки піхви у кандидоносіїв не визначався, у хворих на ВК рівень даного цитокіна становив (4,0±1,3) пг/л, що було достовірно нижче від показників здорових вагітних – (19,0±4,3) пг/л (p_n<0,05), (p_x<0,05).

Концентрація ІЛ-4 у змивах зі слизових оболонок у хворих на ВК була достовірно нижча порівняно з рівнем даного цитокіну в контрольній групі (p<0,05) і становила (2,5±0,8) пг/л проти (40,0±12,6) пг/л.

У сироватці крові всіх трьох груп переважали цитокіни Тх₂ типу (ІЛ-4) зі зменшенням переваги в групі хворих на ВК. У змивах із піхви у носіїв та жінок контрольної групи

переважали цитокіни, продуковані Тх₂-лімфоцитами, а у хворих на ВК переважали цитокіни Тх₁-типу.

Узагальнення результатів, отриманих нами під час дослідження характеру імунної відповіді при кандидозній інфекції піхви, наведені у таблицях 4, 5.

Таблиця 4

Характер імунологічних змін при кандидозній інфекції піхви

Системна імунна відповідь		Місцева імунна відповідь	
пригнічення	стимуляція	пригнічення	стимуляція
1. Фагоцитарний індекс фагоцитів крові 2. Фагоцитарне число фагоцитів крові 3. СД4 4. Імунорегуляторний індекс 5. СД95 6. IgM	1. СД20	1. ІНФγ 2. Лейкоцитарна реакція в піхві 3. Фагоцитарний індекс фагоцитів піхви 4. IgG	1. IgM

Таблиця 5

Характер імунологічних змін при вагінальному кандидозі

Системна імунна відповідь		Місцева імунна відповідь	
пригнічення	стимуляція	пригнічення	стимуляція
1. Фагоцитарний індекс фагоцитів крові 2. Фагоцитарне число фагоцитів крові 3. СД95 4. IgG	1. СД20 2. Імунорегуляторний індекс 3. IgA	1. ІНФ-γ 2. ІЛ-4 3. IgG	1. Лейкоцитарна реакція в піхві 2. IgA 3. IgM

На підставі порівняння даних, наведених у таблицях 4, 5, ми дійшли висновку, що визначення кількості СД4, імунорегуляторного індексу, вмісту IgA, IgG, IgM у сироватці крові та визначення рівня ІЛ-4, IgA, характеру лейкоцитарної реакції та фагоцитарного індексу фагоцитів у секретах піхви дозволяє на імунопатогенетичному рівні розмежувати кандидозну інфекцію у піхві та ВК у вагітних. Дані показники можуть бути використані як додаткові діагностичні критерії.

Окремо хотілося б зупинитися на взаємозв'язках, які виникають між різними складовими імунної системи у вагітних з кандидозною інфекцією. У вагітних кандидозіїв під дією естрогену відбувається пригнічення фагоцитарного ланцюга у відповідь на стимуляцію антигенами *Candida*. Це пригнічення проявляється на системному рівні у вигляді зменшення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа і на місцевому рівні – у вигляді зменшення фагоцитарного індексу. Якісні і кількісні дефекти фагоцитів стимулюють розвиток імунної відповіді по Тх₂-типу, яка проявляється у вигляді зростання кількості СД20. Тх₂-тип відповіді, у свою чергу, пригнічує Тх₁-тип, що проявляється у вигляді зменшення кількості СД4 лімфоцитів. Зменшення їх кількості опосередковано через зниження продукції ІНФ-γ призводить до порушень функціонування фагоцитів, а через відсутність коstimулюючих сигналів - до порушення диференціювання В-лімфоцитів. Порушення гуморального ланцюга проявляється у вигляді зменшення кількості IgG у секретах піхви, яке частково компенсується зростанням кількості IgM у секретах піхви за рахунок їх перерозподілу із кров'яного русла. Враховуючи характер імунологічних змін, які спостерігаються при кандидозній інфекції в піхві, ми вважаємо, що дану форму кандидозної інфекції піхви слід вважати не дисбіозом, а етапом у розвитку кандидозного вульвовагініту.

На наступному етапі було досліджено чутливість у 214 ізолятів до ністатину, клотримазолу, амфотерицину В, флуконазолу та ітраконазолу методом дисків та у 48 штамів - до ністатину, мікоцину, еконазолу, кетоконазолу амфотерицину В та флуцитозину з використанням тест-системи АТВ-Fungus.

Чутливість до перелічених препаратів у різних видів грибів варіювала. Результати, отримані при тестуванні виду *C. albicans*, наведені на рис.1.

Досліджувані штами *C. albicans* мають високу чутливість до мікоцину, еконазолу, кетоконазолу та флуцитозину.

Всі досліджувані штами *C. tropicalis* були чутливими до ністатину, мікоцину, еконазолу, кетоконазолу, клотримазолу та флуцитозину; мали дозозалежну чутливість до флуконазолу, та були нечутливими до ітраконазолу.

Серед штамів *C. kefyr* до мікоцину, еконазолу, кетоконазолу були чутливими всі досліджувані штами, до флуцитозину були чутливими 2 з 3 ізолятів, до клотримазолу – 6 з 7; мали дозозалежну чутливість до флуконазолу 5 з 7 штамів, до ітраконазолу – 3 з 7.

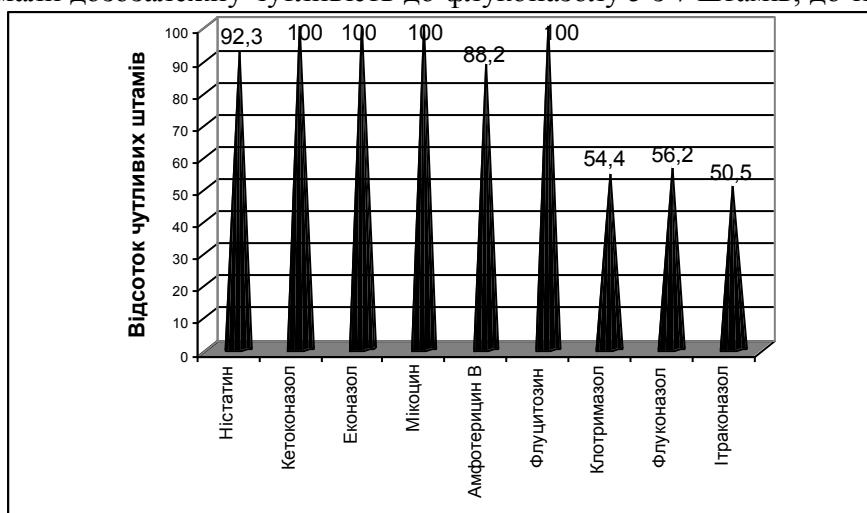


Рис. 1. Чутливість *C. albicans* до основних протигрибкових препаратів

Було встановлено, що результати, одержані при тестуванні *C. albicans* з використанням методу дисків та системи АТВ-Fungus, яка відповідає еталонному методу, подібні ($p < 0,05$). Це дозволяє рекомендувати паперові диски з ністатином та амфотерицином В (виробництва Інституту антибіотиків, м. Санкт-Петербург) для визначення чутливості до даних препаратів, як достойну альтернативу еталонному методу.

Після порівняння даних отриманих при тестуванні грибів виділених від кандидоносіїв та хворих на ВК було встановлено, що різниця між результатами статистично достовірно не відрізнялась.

Зважаючи на те, що ми отримали значну кількість штамів, нечутливих до азолових препаратів, ми вважали доцільним дослідити антимікотичну активність у препаратів біогенного походження – нативного хітозану та йодиду хітозану. Було встановлено, що МІК для нативного хітозану стосовно грибів роду *Candida* знаходилась у межах (250-2000) мкг/мл. При цьому 53 штами були чутливими до нативного хітозану в межах (250-500) мкг/мл. Середнє арифметичне МІК нативного хітозану становило $(500 \pm 43,1)$ мкг/мл. МІК йодиду хітозану у межах (62,5-250) мкг/мл. Із 74 штамів *Candida* 62 штами були чутливими до йодиду хітозану в межах (62,5-125) мкг/мл. Середнє арифметичне МІК йодиду хітозану становило $(125 \pm 7,4)$ мкг/мл. Різниця між середніми арифметичними МІК нативного хітозану та йодиду хітозану була статистично достовірна. Таким чином, йодид хітозану доцільно використовувати для створення нових антисептичних лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення наукового завдання щодо дослідження мікробіологічних та імунологічних особливостей кандидозної інфекції у вагітних. Досліджено поширеність та етіологічну структуру даної нозології серед вагітних. Вивчено вплив грибів *Candida* у вагітних та породілль на інфікованість ними новонароджених.

З'ясовано імунопатогенетичні особливості кандидозу та кандидоносійства і запропоновано імунологічні діагностичні критерії для розмежування цих двох станів. Визначено чутливість виділених штамів до ністатину, амфотерицину В, ітраконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, флуконазолу, міконазолу, еконазолу, флуцитозину, нативного хітозану та йодиду хітозану.

1. Мікробіологічні особливості кандидозної інфекції у вагітних жінок в Північно-Східному регіоні України характеризуються високою етіологічною значимістю *C. albicans* та *C. tropicalis* (питома вага їх серед виділених грибів складає 87,7 % і 7,7 % відповідно). У 30,2 % обстежених вагітних гриби одночасно вилучались з різних ніш (слизових оболонок піхви, ротової порожнини, шкіри ареол молочних залоз), і формувалися переважно в однотипні за видовим складом асоціації (у (79,2±5,9)%).

2. Висока питома вага вагітних жінок з кандидозною інфекцією (від 34,9 % до 50,0 % в різні терміни вагітності), наявність тенденції до зростання частоти (в 1,4 рази) та інтенсивності обсіменіння дріжджоподібними грибами під час вагітності та зменшення частоти контамінації кандидами в післяпологовий період (у 8,7 раз) вказує на те, що ця патологія має велике соціальне значення і пов'язана зі зниженням загальної резистентності макроорганізму та змінами гормонального статусу.

3. Наявність у вагітної вагінального кандидозу підвищує ризик інфікування новонароджених *Candida* spp. (у 8 раз) та супроводжується зниженням маси новонароджених на 9,6 %, порівняно з дітьми, народженими здоровими жінками. На тлі кандидоносійства в піхві у вагітних зростання частоти інфікування новонароджених грибами не спостерігається, однак відмічається зниження маси новонароджених на 8,1 %, порівняно з групою контролю.

4. Імунний статус вагітних з кандидоносійством у піхві характеризується пригніченням фагоцитозу, достовірним зменшенням кількості Т-хелперів, апоптичних клітин, імунорегуляторного індексу, зниженням рівня IgM, ІНФ- γ в секретах піхви та IgG в сироватці крові на тлі зростання кількості В-лімфоцитів. При вагінальному кандидозі виявлено пригнічення фагоцитозу, достовірне зменшення кількості апоптичних клітин, збільшення кількості В-лімфоцитів, зростання імунорегуляторного індексу, рівня IgA, IgM та зниження рівня IgG, ІЛ-4, ІНФ- γ .

5. Визначення у сироватці крові кількості СД4, імунорегуляторного індексу, вмісту IgA, IgG, IgM, а в секретах піхви лейкоцитарної реакції, фагоцитарного індексу, вмісту ІЛ-4 та IgA дозволяє на імунопатогенетичному рівні розмежувати кандидоносійство у піхві та вагінальний кандидоз у вагітних.

6. Чутливість виділених грибів до антимікотичних препаратів у різних видів варіювала. З'ясовано, що найбільша кількість чутливих штамів *C. albicans* була до мікоцину, еконазолу, кетоконазолу, флуцитозину (100%), ністатину (92,3%), амфотерицину В (88,2%).

7. Йодид хітозану проявляє високу антимікотичну активність. Мінімальна інгібуюча концентрація йодиду хітозану стосовно до грибів роду *Candida* становить (125±7,4) мкг/мл.

Практичні рекомендації

1. Рекомендується розглядати кандидозну патологію у вагітних жінок як прояв порушень загального стану здоров'я у них, пов'язаних у першу чергу з можливим відхиленням гормонального статусу та функціональної активності імунної системи. Визначення причин інтенсивного поширення мікоценозів дозволяє надавати більш ефективну медичну допомогу по усуненню факторів, що негативно впливають не тільки на резистентність макроорганізму до контамінації грибами біологічних порожнин, але й на розвиток плода.

2. При лікуванні вагінального кандидозу доцільно використовувати препарати, які містять одну з перерахованих активних сполук: мікоцин, еконазол, кетоконазол чи флуцитозин.

3. Виділення у вагітних грибів *Candida* із піхви у кількості $>10^5$ КУО/мл достовірно вказує на наявність вагінального кандидозу. Використання даного показника у якості кількісного діагностичного критерію дозволяє розмежувати носійство та вульвовагініт.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Голубнича В. М. Вплив наявності кандидозної інфекції у вагітних та породілля на стан новонароджених / В. М. Голубнича // Вісник СумДУ : серія Медицина. - 2008. - № 1. - С. 48 - 52.
2. Голубнича В. М. Поширення кандидозної інфекції серед вагітних / В. М. Голубнича // Вісник СумДУ : серія Медицина. - 2007. - №2. - С. 144 - 149.
3. Голубнича В. М. Цитокиновий статус вагітних з кандидозною інфекцією піхви / В. М. Голубнича // Інфекційні хвороби. - 2008. - № 1. - С. 72 - 75.
4. Голубнича В. М. Гуморальна імунна відповідь при кандидозній інфекції піхви у вагітних / В. М. Голубнича // Імунологія та алергологія. - 2007. - № 3. - С. 32 - 35.
5. Вивчення стану клітинної імунної відповіді при кандидозній інфекції у вагітних / М. М. Каплін, В. М. Голубнича, М. Л. Кузьоменська, Т. М. Грінкевич // Вісник СумДУ : серія Медицина. - 2007. - № 1. - С. 48 - 52. (Голубнича В. М. провела лабораторні дослідження, статистичну обробку матеріалу та написала статтю).
6. Голубнича В. М. Дослідження чутливості до протигрибкових препаратів грибів роду *Candida*, виділених у вагітних жінок / В. М. Голубнича // Лабораторна діагностика. - 2007. - № 1 (39). - С. 44 - 46.
7. Мікробіологічна діагностика кандидозної інфекції : методичні рекомендації для практикуючих лікарів та лікарів-інтернів / Укладачі: М. М. Каплін, В. М. Голубнича. - Суми : Видавництво СумДУ, 2006. - 32 с. (Голубнича В. М. провела збір, обробку матеріалу, написала розділи, які стосуються визначення чутливості та видової ідентифікації грибів роду *Candida*).
8. Голубнича В. М. Місцева імунна відповідь у вагітних з кандидозною інфекцією піхви / В. М. Голубнича // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини : міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 25-26 квітня 2007 р. - Суми, 2007. - С. 39 - 40.
9. Голубнича В. Н. Оценка воспроизводимости результатов при определении чувствительности к антимикотикам методом дисков / В. Н. Голубнича // Проблемы медицинской микологии : тезисы докладов. - 2004. - Т. 6, №2. - С. 70 - 71.
10. Каплин Н. Н. Диагностика кандидоза у новонароджених / Н. Н. Каплин, В. Н. Голубнича // Проблемы медицинской микологии : тезисы докладов. - 2003. - Т. 5, №2. - С. 26 - 27. (Голубнича В.М. провела збір матеріалу, лабораторні дослідження, статистичну обробку матеріалу, написала тези та доповіла матеріал).
11. Голубнича В. М. Чутливість грибів роду *Candida*, виділених у вагітних жінок, до основних протигрибкових препаратів / В. М. Голубнича // Інфекційні хвороби на межі тисячоліть : Науково-практична конференція і Пленум Сумського науково-медичного товариства інфекціоністів, 7 грудня 2005 р. – Суми, 2005. - С. 17 - 18.
12. Голубнича В. М. Носійство грибів роду *Candida* в піхві під час вагітності – одна із стадій вагінального кандидозу / В. М. Голубнича // Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини : Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 25-26 квітня 2008 р. – Суми, 2008. - С. 50.

АНОТАЦІЯ

Голубнича В.М. Мікробіологічна характеристика кандидозної інфекції у вагітних жінок. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07- мікробіологія. – ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України.”- Харків, 2009.

У дисертації наведені результати мікробіологічного та імунологічного дослідження характеру кандидозної інфекції у вагітних з метою удосконалення діагностики, лікування та профілактики даної патології. Вивчено поширеність кандидозної інфекції серед вагітних у різні

терміни гестації, серед породілль та новонароджених. Встановлено, що *C. albicans* залишається основним етіологічним чинником кандидозної інфекції у вагітних та новонароджених.

Встановлено, що при вагінальному кандидозі відбувається пригнічення фагоцитарної ланки, зростання рівня IgA, IgM та зниження рівня IgG. При кандидозності виникає пригнічення клітинного імунітету та зниження рівня IgG та IgM. Запропоновано імунологічні діагностичні критерії, які дозволяють розмежувати кандидоз та кандидозність. Вивчена чутливість виділених грибів до ряду антимікотиків.

Ключові слова: кандидоз, кандидозність, вагітні, імунітет, діагностичні критерії.

АННОТАЦІЯ

Голубничая В.Н. Микробиологическая характеристика кандидозной инфекции у беременных женщин. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07-микробиология. - ГУ „Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины”. - Харьков, 2009.

В диссертации приведены результаты микробиологического и иммунологического исследования характера кандидозной инфекции у беременных с целью усовершенствования диагностики, лечения и профилактики данной патологии. Изучена распространенность кандидозной инфекции среди беременных в разные сроки гестации, среди рожениц и новорожденных. Чаще всего у беременных грибы рода *Candida* выделяли из влагалища, а частота выявления кандидозной инфекции не зависела от срока гестации. Кандидозность во влагалище установлено у 14,4 - 20,7 % обследованных беременных, вагинальный кандидоз - у 18,6- 29,8 %.

Установлено, что *C. albicans* остается основным этиологическим фактором кандидозной инфекции и выделяется из влагалища у 87 % обследованных, из ротовой полости - у 89,3 %, с кожи - у 83,3 %. На втором месте по частоте выделения из влагалища и кожи находится вид *C. tropicalis*, а из ротовой полости - *C. kefyr*.

Количество беременных с массивностью обсеменения влагалища грибами больше 10^5 КОЕ/мл-тампон в группах кандидозности и больных вагинальным кандидозом отличалась статистически достоверно. Эти данные свидетельствуют о том, что использование данного количественного критерия при диагностике кандидозной инфекции влагалища у беременных позволяет разграничить дисбиоз и вульвовагинит.

Исследование характера иммунологического ответа показало, что при вагинальном кандидозе происходит угнетение фагоцитарного звена в сочетании со стимуляцией гуморального, что проявляется в снижении фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса и в увеличении количества В-лимфоцитов в сыворотке крови. При кандидозности отмечается угнетение фагоцитарного и Т-клеточного звена в виде снижения фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и уменьшения количества CD4. Стимуляция гуморального иммунного ответа у кандидозности не сопровождается увеличением продукции иммуноглобулинов.

Изучена чувствительность выделенных грибов к нистатину, амфотерицину В, кетоконазолу, клотримазолу, миконазолу, эконазолу, флуконазолу, итраконазолу, флуцитозину, нативному хитозану и йодиду хитозана. Установлено, что чувствительность выделенных штаммов варьировала у разных видов.

На основании полученных результатов было предложено в качестве дополнительных иммунологических диагностических критериев использовать определение в сыворотке крови количества CD4, иммунорегуляторного индекса, содержания IgA, IgG, IgM, а в отделяемом влагалища - лейкоцитарной реакции, фагоцитарного индекса, уровня ИЛ-4 и IgA. Эти показатели позволяют более точно на иммунопатогенетическом уровне разграничить кандидоз и кандидозность.

Ключевые слова: кандидоз, кандидозность, беременные, иммунитет, диагностические критерии.

SUMMARY

Golubnichaya V.N. Microbiological characteristics of candidiasis infection of pregnant women. - Manuscript.

The dissertation on obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on speciality 03.00.07 - microbiology. - SE „Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the AMS of Ukraine”. - Kharkov, 2009.

The results of microbiological and immunological research of character candidiasis infection at pregnant women are given in the dissertation, with the purpose of improvement diagnostics, treatment and preventive maintenance of this pathology. The prevalence candidiasis infection among the pregnant women in different terms gestation, women resently confined and newborns is investigated. It is established, that *C. albicans* remains the basic etiological factor of the candidiasis infection in pregnant women and newborns. The sensitivity of the fungi, selected from the patients, is investigated. There is an depression of phagocytic link in a combination with stimulation of humoral link at vaginal candidiasis. On the basis of the received results were offered immunological diagnostic criteria, which allow to differentiate candidiasis and carrier.

Key words: candidiasis, asymptomatic vaginal colonization, pregnant women, immunity, diagnostic criteria.