

УДК 576.8.077.3:616.992.282

ОСОБЛИВОСТІ ФАГОЦИТАРНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ КАНДИДОЗІ ПІХВИ

ГОЛУБНИЧА В. М., КАПЛІН М. М.

Сумський державний університет, медичний інститут

Останнім часом відзначається невпинне зростання кількості захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджоподібними грибами роду *Candida* [1]. Вагінальний кандидоз (ВК) привертає до себе велику увагу насамперед у зв'язку зі зростанням його питомої ваги в структурі урогенітальної патології [2]. 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 [3].

Важливе значення у захисті від будь-якої інфекції піхви має місцева імунологічна реакція макроорганізму [4]. Слизові, особливо піхви, розглядають як дуже імунотолерантні компарменти. Тolerантність піхви захищає від небажаних запальних реакцій на ділянці, яка постійно підпадає під дію чужорідних антигенів та перешкоджає виникненню хронічних запалень [5].

Природні фактори захисту відіграють важливу роль у захисті слизових [6]. Фагоцити першими починають взаємодіяти з *Candida spp.* та запобігають інвазії грибів у підлеглі тканини [7], при цьому головну роль у розвитку запалення відіграють нейтрофіли [4]. Знищення фагоцитами *Candida spp.* відбувається за участі системи кисневих радикалів, оксиду азоту [8] та різних протеолітичних білків [9]. Навіть за відсутності дефектів клітин фагоцитоз при кандидозі часто має незавершений характер [10]. Якісні або кількісні дефекти фагоцитів стимулюють T_H2 , а не T_H1 імунну відповідь. Фагоцити регулюють розвиток відповіді за T_H1 -типом, через регулювання ступеня обсіменіння, продукції цитокінів і експресії коstimуляторних молекул [11]. Збільшення ступеня обсіменіння через зміну імунологічної реактивності на локальному рівні може викликати виникнення зачарованого кола, яке стимулює невпинний місцевий ріст грибів. Хронічне запалення призводить до виснаження дендритних клітин, які замінюються моноцитами з порушеною функціональною активністю. Постійна присутність грибів обмежує проліферацію Т лімфоцитів, здатних допомагати макрофагам в обмеженні місцевого росту грибів [12].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні характеру імунної відповіді при кандидозі залишається ряд нез'ясованих питань.

Метою нашого дослідження було вивчити особливості фагоцитарного захисту на системному та місцевому рівнях при вульвовагінальному кандидозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено комплексне клінічне, цитологічне, мікологічне та імунологічне обстеження 72 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в Сумському обласному центрі акушерства, гінекології та репродуктології. Пацієнток розділили на три групи: контрольну, кандидозні та хворих на вагінальний кандидоз (ВК). До контрольної групи залучали вагітних без клінічних проявів вульвовагініту та негативному цитологічному і мікологічному обстеженні виділень з піхви на наявність *Candida spp.* Кандидозними вважали жінок, у яких клінічних проявів не було, а при цитологічному чи мікологічному обстеженні були виявлені гриби роду *Candida*. У хворих на ВК відмічались характерні клінічні прояви і при мікологічному чи цитологічному дослідженні виділялись гриби з піхви.

Фагоцитарну активність визначали у мієлоїдних клітин виділених із периферичної крові та секретів піхви. З цією метою отримували концентровану суспензію лейкоцитів крові, яку інкубували з додаванням латексу, та робили підрахунок кількості фагоцитів з використанням камери Горяєва. Із суспензії після інкубації робили мазки, фіксували їх сумішшю Никифорова та забарвлювали за Романовським-Гімзою упродовж 30 хвилин. У мазках підраховували 100 нейтрофілів. Фагоцитарне число (ФЧ) визначали як кількість клітин, що здатні фагоцитувати, у відсотках, а фагоцитарний індекс - як середнє число часток латексу в одній фагоцитуючій клітині.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики, з розрахунком середніх величин, показників варіації та статистичною оцінкою міжгрупової різниці середніх величин із визначенням критерію Стьюдента (t). Для оцінки достовірності отриманих результатів був прийнятий рівень значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для дослідження було відібрано 72 жінки. Серед них 26 вагітних були здоровими, 22 жінки були кандидозними та 24 жінки були хворими на кандидоз піхви. Результати імунологічного обстеження пацієнток представлені в таблиці 1.

Як видно із таблиці кількість лейкоцитів у крові всіх трьох груп обстежених жінок статистично достовірно не відрізнялася. Кількість лейкоцитів у піховому секреті хворих на ВК була статистично достовірно вище, ніж у здорових вагітних,

а у кандидоносіїв - була статистично достовірно менше, ніж у здорових вагітних.

Отже, незалежно від наявності чи відсутності кандидозу в піхві загальна лейкоцитарна реакція залишалась незмінною. На противагу загальній, місцева лейкоцитарна реакція яскраво віддзеркалювала характер імунної відповіді. При ВК відбувається активація локальної імунної відповіді, спрямована на ліквідацію інфекції, а при кандидозі розвивається пригнічення місцевої лейкоцитарної реакції, що вказує на розвиток імуносупресії спрямованої на обмеження запальних процесів та збереження коменсалізму

Фагоцитарне число (ФЧ) фагоцитів крові статистично достовірно знижувалось у групах кандидоносіїв та хворих на ВК порівняно із групою здорових вагітних, а ФЧ лейкоцитів піхви статистично достовірно не відрізнялося у всіх трьох групах. Фагоцитарний індекс (ФІ) фагоцитів крові у групі кандидоносіїв та хворих на ВК був статистично достовірно нижчим порівняно із показниками здорових жінок. ФІ фагоцитів піхви у кандидоносіїв був статистично достовірно нижче показників здорових вагітних, а у хворих на ВК не відрізнявся від показників здорових вагітних. Дані результати відрізняються від даних інших дослідників, які у невагітних жінок при ВК у вагінальному вмісті відмічали збільшення кількості нейтрофілів [13] та вказують на відмінність вродженої імунної відповіді у них.

Можливо, пригнічення фагоцитарного ланцюга на системному рівні (зменшення кількості

фагоцитів та зниження їх активності) дозволяє грибам *Candida* активно колонізувати різні відділи організму під час вагітності. Пригнічення активності фагоцитів на місцевому рівні у кандидоносіїв підтверджує наявність у них місцевої імуносупресії. У вагітних з кандидозом в піхві на відміну від невагітних жінок [14] реєструвалось порушення функціональних характеристик фагоцитів (зменшення ФІ). Можливо, така зміна вродженої імунної відповіді є однією із причин більш частого носійства дріжджоподібних грибів у вагітних порівняно з невагітними.

Ізольований розгляд кількісних змін окремих показників активності ефektorних клітин може не відображати їх реального функціонального стану на рівні цілісної імунної системи. Тому пошук шляхів оптимізації оцінки активності реакцій клітинної і гуморальної відповіді є актуальною науково-практичною задачею. Важливим етапом комплексного імунологічного обстеження є узагальнення та інтерпретація результатів імунограми. Для цього ми застосували кореляційний аналіз, який дозволив нам з'ясувати, які із показників безпосередньо впливають на тип мікробіоценозу. Одним із лабораторних критеріїв, який широко використовується для розмежування кандидозності та ВК, є ступінь обсіменіння піхви грибами. Тому ми вирішили дослідити взаємозв'язок між цим показником та імунологічними показниками. Результати даного аналізу представлені в таблиці 2.

Таблиця 1

Характер фагоцитарної відповіді у вагітних з кандидозною інфекцією піхви

Показник	Лейкоцити піхви (M±m) 109/л	Лейкоцити крові (M±m) 109/л	ФЧ фагоцитів піхви (M±m) %	ФІ фагоцитів піхви (M±m)	ФЧ фагоцитів крові (M±m) %	ФІ фагоцитів крові (M±m)
Обстежувана група, к-сть						
Хворі на ВК, n=24	50,2±5,2*	8,5±0,5	14,9±2,6	1,6±0,3	22,9±6,2*	2,0±0,3*
Кандидоносії, n=22	16,5±2,3*	7,5±0,4	13,3±3,9	1,4±0,2*	19,3±7,3*	2,4±0,6*
Здорові, n=26	23,3±2,2	8,5±0,4	13,3±1,3	2,1±0,1	49,9±8,9	5,3±0,8

Примітка. * - достовірна відмінність (p<0,05) у порівнянні із групою здорових вагітних.

Таблиця 2

Характер кореляційного зв'язку між ступенем обсіменіння піхви грибами та імунологічними показниками

	Імунологічні показники					
	Лейкоцити піхви	Лейкоцити крові	ФІ фагоцитів крові	ФЧ фагоцитів крові	ФІ фагоцитів піхви	ФЧ фагоцитів піхви
Коефіцієнт кореляції	-0,13	0,07	0,04	0,01	-0,04	0,23

Примітка. * - існує кореляційний зв'язок.

У результаті кореляційного аналізу мікробіологічних показників і параметрів, які характеризують фагоцитарну відповідь при різних варіантах кандидозної інфекції піхви, нами не виявлено кореляційного зв'язку між кількістю грибів роду *Candida*, виділених із піхви та імунологічними показниками. Ймовірно, ступінь обсіменіння піхви грибами залежить від інших механізмів імунного захисту, гормонального фону або ступеня патогенності самого збудника.

Відповідь на будь-який патоген в організмі є наслідком взаємодії різних компонентів імунної системи: адаптивного та вродженого імунітету, місцевого та загального захисту. Ефективність фагоцитарного захисту залежить від опсонін, у якості яких можуть виступати антитіла та компоненти комплементу. На наш погляд, перспективним є вивчення впливу рівня антитіл на функціонування міелоїдних клітин.

ВИСНОВКИ

1. Імунний статус вагітних з кандидозом піхви характеризується пригніченням фагоцитозу на системному рівні та зниженням фагоцитарної активності при носійстві грибів на місцевому рівні.
2. Визначення в секретах піхви характеру лейкоцитарної реакції, фагоцитарного індексу на імунопатогенетичному рівні дозволяє розмежувати кандидозність у піхві та вагінальний кандидоз у вагітних.
3. Ступінь обсіменіння піхви грибами не залежить від характеру фагоцитарної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мирзабалаева А. К. Подходы к стандартизации диагностики и лечения кандидоза гениталий у женщин / А. К. Мирзабалаева // Проблемы медицинской микологии. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 54 - 55.
2. Сергеев А. Ю. Кандидоз / А. Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. - М. : Триада-Х, 2000. - 472 с.
3. Fidel P. L. Jr. Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis / Fidel P. L. Jr., Cutright J., Steele C. // Infection and Immunity. - 2000. - Vol. 68, No. 2. - P. 651 - 657.
4. Fidel, P. L. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis / Fidel, P. L. Sobel J. D. // Clin. Microbiol. Rev. - 2002. - Vol. 9. -P. 335 - 348.
5. 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.
6. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе / Сергеев А. Ю. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2001. - № 2. - С. 24-26.

7. Долго-Сабурова Ю. В. Лечение сочетанной кандидо-хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Ю. В. Долго-Сабурова // Акушерство и гинекология. - 2002. - №1. - С. 46-48.
8. «Emergency» granulopoiesis in G-CSF-deficient mice in response to *Candida albicans* infection / Basu S., Hodgson G., Zhang H. H. [et al.]. // Blood. - 2000. -Vol. 95, № 12. - P. 3725 - 3733.
9. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе и подходы к иммунокоррекции / А. Ю. Сергеев, С. А. Бурова // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - № 12. - С. 30-31.
10. Ryan E., Daly L. Immunomodulators and delivery systems for vaccination by mucosal routes / Ryan E., Daly L., Mills K. // Trends Biotech. - 2001. - Vol. 19. - P. 293-307.
11. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / Sobel J. D., Faro S., [et al.]. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Vol. 178, № 2. - P.203 - 210.
12. White D. G. Recurrent vulvovaginal candidosis / White D. G., Emens M., Shahmanesh M. // Int J STD AIDS. - 2001. - Vol. 2. - P. 235-239.
13. Провоспалительные цитокины, как показатель местной иммунореактивности у женщин, при хроническом кандидозно-бактериальном вульвовагините / А. Е. Учеваткина, Н. В. Шабашова, А. К. Мирзабалаева [и др.]. // Проблемы медицинской микологии. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 77 - 78.
14. Мирзабалаева А. К. Современные подходы к лечению кандидозного вульвовагинита у беременных женщин / А. К. Мирзабалаева // Проблемы медицинской микологии. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 74-75.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ОТВЕТА ПРИ КАНДИДОЗЕ ВАГИНЫ

Голубнича В. Н., Каплин Н. Н.

Сумської державний університет, медичинський інститут

В статье рассматриваются вопросы фагоцитарного ответа при кандидозной инфекции влагалища у беременных.

Ключевые слова: кандидоз, фагоциты, фагоцитарный ответ, вульвовагинит.

SUMMARY

THE FUTURES OF THE PHAGOCYTES RESPONSE WITH VAGINA INFECTION

Golibnichaya V.N. Kaplin N.N.

Sumy State University, Sumy.

The questions of the phagocytes response with candidiasis infection of the vagina in pregnant are submitted in the article.