

МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ ТА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ *CANDIDA ALBICANS* У ХВОРИХ З ЗАПАЛЬНИМИ ТА ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Кушніренко І. В., Кудрявцева В.Є., Татарчук О. М.,
Єгорова С.Ю., Гірева Л.Р.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Вступ. В наш час увага багатьох дослідників направлена на вивчення етіологічних та патогенетичних аспектів інфекційно-запальних захворювань, які викликані грибами роду *Candida*. Цей інтерес викликано, в першу чергу, значним ростом ролі мікотичної інфекції в сучасній інфектології.

Ріст випадків кандидозу пов'язаний з наявністю ендогенних резервуарів грибів в організмі людини, серед яких кишечник, шкіра та слизові оболонки. Нераціональна антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії порушує біоценоз кишечника з розвитком вираженого дисбіозу, що сприяє підвищенню колонізації слизових оболонок в першу чергу грибами роду *Candida*. Факторами агресії у грибів цього роду є складові частини клітин, ферменти та ендотоксини (глікопротеїдні комплекси), які викликають сенсibiliзацію організму. Незв'язані ліпіди, які отримані із клітин *Candida albicans*, діють місцево та викликають виражену лейкоцитарну та макрофагально-епітеліально-клітинну реакцію [1 - 5]. На сьогоднішній день відомо, що захист макроорганізму оснований на природних (неспецифічних факторах) та специфічних факторах імунітету, які спрямовані на елімінацію збудника та виробляються у відповідь на його появу [6]. До природних факторів відносять різницю в фізіологічних умовах та в цілому несприятливе для грибів середовище організму (рН та температуру), конкуренцію з клітинами мікрофлори і тканинами макроорганізму, цілісність бар'єру шкіри та слизових оболонок. Крім того, макроорганізм має ряд противогрибкових факторів. До них відносяться трансферин та лактоферин, лізоцим, церулоплазмін, білки гострої фази, манозозв'язуючі протеїни та інші. Дефіцит цих факторів, особливо порушення бар'єру загального покрову, зникнення конкуруючої мікрофлори та недостатність лактоферину, самі по собі є передумовою до розвитку кандидозу, але ефективний захист організму забезпечується лише засобами імунної системи [2, 6, 7, 8]. Системна імунологічна реакція організму забезпечує локалізацію інфекції, але не завжди здатна попередити повернений кандидоз слизових оболонок, за якого при порушенні структури та функції слизової оболонки відбувається транслокація грибів та розвиток тяжких патологічних станів. Робота-

ми російських вчених показано, що імунобіологічний конфлікт грибів роду *Candida* та макроорганізму відбувається вже на етапі колонізації, коли важливим стає не тільки механізм формування місцевої імунної відповіді, але і ряд інших факторів, які сприяють подальшому розвитку інфекції. Секреторний (sIgA) має пряму фунгіцидну дію, перешкоджає адгезії *Candida albicans*, лізису білків макроорганізму, конкуренції грибів з нормальною мікрофлорою слизових. Зниження рівня sIgA посилює бактерицидну адгезію, підвищує інтерстиціальну проникливість та бактеріальну транслокацію крізь стінку кишечку [6, 7, 9]. Стан місцевого імунітету слизових оболонок та адгезивні властивості *Candida albicans* у хворих з запальними та ерозивно-виразковими захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в наш час активно вивчаються. Не зважаючи на значні досягнення в цій галузі, багато питань залишаються нез'ясованими, що обумовлює актуальність нашого дослідження.

Задачі дослідження:

1. Дослідити адгезивні властивості *Candida albicans* у хворих з кандидозом слизової оболонки (СО) при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу ШКТ.

2. Оцінити рівень лактоферину в слині та шлунковому соці хворих з кандидозом СО при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу ШКТ.

3. Встановити вміст sIgA в шлунковому соку та слині у обстежених хворих.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач обстежено 106 хворих. Всі хворі були поділені на групи за даними мікробіологічного обстеження СО верхніх відділів ШКТ. 1 групу склали 40 хворих з орофарингеальним кандидозом ротової порожнини, 2 групу склали 56 хворих з виявленням грибів роду *Candida* на СО стравоходу і/або шлунку з наявністю або відсутністю орофарингеального кандидоза. Контрольну групу склали 10 практично здорових людей (донорів).

Рівень sIgA, лактоферину в слині та шлунковому соці визначали за допомогою ІФА з використанням тест-систем ЗАО "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ) за рекомендаціями

виробника. Вміст sIgA, лактоферину в досліджуваних зразках визначали за допомогою каліброваних кривих із значеннями оптичної щільності стандартних зразків. Рівень sIgA визначали в мг/л, лактоферина - в нг/мл. Визначення адгезивних властивостей мікроорганізмів *C. albicans* штам: ССМ 885 АТСС10231=300001 проводили експрес-методом В. І. Бріліса, 1986 на моделі "букальний епітелій - *C. albicans*" [10]. Букальний епітеліоцит отримували шляхом зіскобу сухим стерильним шпателем з поверхні щік. Про ступінь адгезивності штаму судили за такими показниками: - середній показник адгезії (СПА) - середня кількість мікроорганізмів, що прикріпилися до одного епітеліоцита; - коефіцієнт участі епітеліоцитів в адгезивному процесі (КУЕ) - відсоток епітеліоцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроорганізми. СПА від 0 до 1,0 відповідає нульовій адгезивності, від 1,01 до 2,0 - низькій, від 2,01 до 4 - середній, більше 4 - високій адгезивності.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним паке-

том прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати досліджень. Першим етапом в розвитку кандидоза являється адгезія *C. albicans* до клітинної стінки епітеліальних клітин слизової оболонки. У всіх групах хворих було встановлено високий відсоток епітеліальних клітин, на поверхні яких відбувається адгезія клітин *C. albicans*, що вказує на зміну функціональних властивостей клітин епітелію. Так у хворих обох групи цей показник вірогідно вищий ніж у здорових і становить у 1-ї групи (41,9±2,88) %, у 2-ї групи (53,0±4,6) % та у здорових (25,3±2,2) %. У 1-ї групи хворих цей показник вірогідно нижчий в порівнянні з 2-ю групою (p<0,05). У 75,0% хворих 1-ї групи та у 61,5% - 2-ї групи *C. albicans* проявляє середні адгезивні властивості. Це вказує на достатньо виражену адгезивність *C. albicans* та її здатність викликати інфекційний процес у цих хворих.

Як відомо, в патогенезі кандидоза основну роль відіграють порушення рівноваги між колонізацією та захистом макроорганізму, який перешкоджає цій колонізації та інвазії. Одним із перших факторів захисту макроорганізму є лактоферин. При аналізі вмісту лактоферина було встановлено вірогідно значиме його зниження в слині у хворих 2-ї групи (табл. 1).

Таблиця 1. Рівень лактоферина та секреторного IgA в слині, (M±m)

Показники	1 група (n=40)	2 група (n=56)	Контрольна група(n=10)
Лактоферин, нг/мл	11400,5±1429,9	9039,3±1121,3*	12531±132,2
sIgA, мг/л	523,1±76,5*	371,3±61,4	309,3±54,2

Примітка: * - p<0,05 - достовірність відмін порівняно з контрольною групою.

В шлунковому соці рівень лактоферину був достовірно знижений в обох групах (табл. 2).

Таким чином, у хворих на кандидоз і в більшій мірі у хворих 2-ї групи, на фоні виявлення високої адгезивності *C. albicans*, встановлено низький рівень лактоферину як в слині так і в шлунковому соку, що є сприятливим фактором для розвитку кандидозу. Аналіз вмісту sIgA в

слині показав вірогідне його підвищення у хворих 1-ї групи. Рівень sIgA в шлунковому соці у хворих 1-ї та 2-ї груп був вірогідно знижений (p<0,05). Можливо, низький рівень цього імуноглобуліну може бути пов'язаний з тим, що *C. albicans* пригнічує його синтез або відбувається виснаження його продукції при високій потребі в умовах тривалого протіканні інфекції.

Таблиця 2. Рівень лактоферина та секреторного IgA в шлунковому соці, (M±m)

Показники	1 група (n=40)	2 група (n=56)	Контрольна група(n=10)
Лактоферин, нг/мл	3974,3±551,5*	3243,3±719,0*	5110±102,7
sIgA, мг/л	99,3±25,8*	98,3±29,3*	190,4±15,4

Примітка: * - p<0,05 - достовірність відмін порівняно з контрольною групою

У ході проведення аналізу отриманих даних були встановлені значні взаємозв'язки між рівнем лактоферину в слині та рівнем sIgA в слині (r=+0,52), між рівнем лактоферину в шлунковому соці та sIgA (r=+0,54). Виявлені нами порушення у хворих з кандидозом СО і в більшій мірі у хворих 2-ї групи формують необхідний фон для активації грибів *C. albicans* та розвитку інфекційного процесу.

Висновки:

1. У хворих з кандидозом СО, здебільшого при наявності кандидозу СО стравоходу і/або

шлунка, на фоні виявлення високої адгезивності *C. albicans* встановлено низький рівень лактоферину як в слині так і в шлунковому соці, що можна вважати сприятливим фактором для розвитку кандидної інфекції.

2. У хворих з орофарингеальним кандидозом підвищений рівень sIgA в слині та знижений в шлунковому соку, на фоні нормального або зниженого рівня лактоферину та секреторного компонента, що є недостатнім для адекватного захисту від інфекційних агентів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Зачеславский А.Н.** Сравнительная характеристика показателей иммунитета у больных урогенитальным кандидозом / А. Н. Зачеславский, Ф. И. Костев // Имунологія та алергологія. – 2007. – № 3. – С. 20-26.
2. **Шульпекова Ю.О.** Кандидоз кишечника / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журнал. – 2002. – №1. – С. 25-29.
3. **Кулага В.В.** Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей / В. В. Кулага, И. М. Романенко – Луганск: «Элтон-2», 2006. – 519 с.
4. **Ellis D.H.** Clinical mycology. The human opportunistic mycoses / D. H. Ellis. – New York, 1994. – P. 167.
5. **Скляр Н.І.** Активність протимікробних препаратів стосовно мукозної мікрофлори при запально-виразковій патології травного каналу / Н. І. Скляр, О. Є. Бабич // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №2. – С. 29-33.
6. **Сергеев А.Ю.** Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев – М.: Триада X, 2001. – 472 с.
7. **Лебедева Т.Н.** Иммунитет при кандидозе / Т. Н. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т.6, №4. – С. 8-16.
8. **Шевякова М.А.** Диагностика и лечение кандидоза кишечника / М. А. Шевякова // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №3. – С. 56-59.
9. **Сергеев А.Ю.** Факторы резистентности и иммунитет при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // Имунологія, алергологія, інфектологія. – 2004. – №1. – С. 6-14.
10. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / **В.И. Брилис, Т.А. Брилине, Х.П. Ленцнер [и др.]** // Лаб. дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.

Кушніренко І. В., Кудрявцева В.Є., Татарчук О. М., Єгорова С.Ю., Гірева Л.Р. Місцевий імунітет та адгезивні властивості *Candida albicans* у хворих з запальними та ерозивно-виразковими захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 126-128.

Актуальність проблеми кандидозу слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту зумовлена зростанням ролі опортуністичної флори у формуванні патологічних процесів та невизначеністю цілої низки питань щодо механізмів їх розвитку. Вивчення факторів місцевого захисту, таких як лактоферин та секреторний імуноглобулін, у біологічних рідинах у хворих з кандидозом слизової оболонки та запальними та ерозивно-виразковими захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, у взаємозв'язку з показниками адгезивних властивостей грибів роду *Candida* дозволило визначити особливості перебігу патологічного процесу та виявити дисфункцію гуморальної ланки в системі антифунгальної резистентності макроорганізму.

Ключові слова: *Candida albicans*, адгезивність, секреторний імуноглобулін А, лактоферин.

Кушніренко І. В., Кудрявцева В.Є., Татарчук О. М., Єгорова С.Ю., Гірева Л.Р. Местный иммунитет и адгезивные свойства *Candida albicans* у пациентов с воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 126-128.

Актуальность проблемы кандидоза слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта обусловлена ростом опортуністической инфекции в формировании патологических процессов и нерешенностью целого ряда вопросов относительно механизмов их развития. Изучение факторов местной защиты, таких как лактоферрин и секреторный иммуноглобулин, в биологических жидкостях у пациентов с кандидозом слизистой оболочки и воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, во взаимосвязи с показателями адгезивности грибов рода *Candida* позволило определить особенности течения патологического процесса и выявить дисфункцию гуморальной составляющей системы антифунгальной резистентности макроорганизма.

Ключевые слова: *Candida albicans*, адгезивность, секреторный иммуноглобулин А, лактоферрин.

Kushnirenko I.V., Kudryavceva V.E., Tatarchuk O.N., Egorova S.Y., Gireva L.P. Local immunity and adhesive properties of *Candida albicans* in patients with inflammatory and erosive-ulcerative diseases of the upper gastrointestinal tract // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 126-128.

The relevance of mucosal candidiasis upper gastro-intestinal tract caused by the growth of opportunistic infections in the formation of pathological processes and of unresolved questions regarding the mechanisms of their development. Study of local protection factors such as lactoferrin and secretory IgA in bodily fluids of patients with mucosal candidiasis and inflammatory and erosive-ulcerous diseases of the upper gastrointestinal tract in connection with figures adhesiveness *Candida* spp. possible to determine the flow characteristics of the pathological process, and identify dysfunction of the humoral component of antifungal resistance of the macroorganism.

Ключевые слова: *Candida albicans*, adhesiveness, secretory immunoglobulin A, lactoferrin.

Надійшла 01.02.2013 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак