

**ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ОТДЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ
ЧАСТОРЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ
КАНДИДОЗОМ НА ФОНЕ АКТИВНОЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ****В.Н.Ширшова***Донецкое областное клиническое территориальное
медицинское объединение***Введение**

На сегодняшний день генитальный кандидоз является одним из наиболее частых заболеваний половой сферы у женщин. К 25 годам более чем половине современных женщин хотя бы один раз ставили диагноз "генитальный кандидоз"; [1-3]. По данным зарубежных исследований, у 2/3 женщин детородного возраста отмечали один эпизод этого заболевания, а у 50% - и повторный [4,5]. У беременных данное заболевание встречается в 30-40% случаев, перед родами этот показатель может достигать 45-50% [6,7]. Это связано с резким увеличением числа факторов риска развития микозов на фоне внедрения в практику новых достижений медицинской науки, а также изменением окружающей среды. Одна из главных причин этого - увеличение количества иммунодефицитных состояний на фоне ухудшения экологической обстановки, неправильного питания, частых стрессов, фармакологического бума с бесконтрольным применением лекарственных средств, в первую очередь антибактериальных препаратов и гормональных контрацептивов. Кроме того, к факторам, способствующим рецидивирующему течению кандидоза, можно отнести своевременно не диагностируемые сопутствующие инфекции, передаваемым половым путем [8]. Следует особо отметить инфекции, вызываемые семейством герпесвирусов, в том числе цитомегаловирусом (ЦМВ), имеющим широкое распространение, и вызывающим ряд изменений иммунной системы организма [9].

В нашем регионе удельный вес инфицированных ЦМВ среди населения составляет в среднем 81,6% [10].

Имеются данные, что активная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) может являться причиной нарушений иммунной реактивности. Так, у лиц с активной ЦМВИ отмечается повышение концентрации $\text{TNF}\alpha$, IL-8 и интерферона- γ в сыворотке крови и усиление их спонтанного синтеза. Активная ЦМВИ вызывает угнетение стимулированного специфическим антигеном синтеза $\text{TNF}\alpha$ на фоне повышения синтеза IL-8 [11]. Поэтому представляют интерес особенности синтеза отдельных цитокинов и интерферонов при хроническим часторецидивирующим генитальным кандидозом (ХЧРГК) на фоне репликации ЦМВ.

В то же время, в литературе практически не представлены данные о цитокиновом профиле у женщин с указанной кандидозной патологией на фоне активной ЦМВИ, в частности не проведено сравнение с концентрацией цитокинов у лиц без активации вируса цитомегаловирусной инфекции.

Целью исследования явилось изучение особенностей синтеза отдельных цитокинов и интерферонов у женщин с ХЧРГК в зависимости от наличия активной цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

При выполнении работы было обследовано 35 женщин с клинически и лабораторно подтвержденным ХЧРГК на фоне активной цитомегаловирусной инфекции, подтвержденной наличием ДНК вируса в лейкоцитах, а также 35 женщин с ХЧРГК без сопутствующей активной цитомегаловирусной инфекции. Контрольную группу составили 50 здоровых женщин. Возраст обследованных составлял от 20 до 35 лет. Определение содержания в сыворотке крови фактора некроза опухолей альфа ($\text{TNF}\alpha$), интерлейкина-8 (IL-8) и интерферона-гамма ($\text{IFN}\gamma$) проводилось с помощью иммуноферментного анализа. Полуколичественная детекция ДНК вируса в лейкоцитах крови производилась с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты ПЦР интерпретировались следующим образом: 230-2300 копий/мл - +, 2300-23000 копий/мл - ++, свыше 23000 копий/мл - +++.

Проводимая при помощи программы "MedStat" статистическая обработка полученного материала включала анализ средних

значений и проведение корреляционного анализа. Рассчитывались медиана, ошибка медианы, использовался W-критерий Уилкоксона. Взаимосвязи между изучаемыми показателями оценивались с помощью коэффициентов корреляции Кэндалла.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что наличие активной ЦМВИ достоверно влияет на концентрацию исследуемых маркеров при генитальном кандидозе (табл.1).

Таблица 1

Средние концентрации TNFα, IL-8 и IFNγ среди обследованных групп, %

Показатель	Группа обследованных		
	здоровые	генитальный кандидоз	генитальный кандидоз + активная ЦМВИ
TNFα	1,6±0,3	71,1±4,9*	143,1±19,9*†
IL-8	0,0±0,1	52,8±6,2*	120,3±12,9*†
IFNγ	0,0±0,0	10,7±1,9*	15,0±2,2*

Примечание: * - p<0,001 в сравнении со здоровыми, † - p<0,001 в сравнении с женщинами с генитальным кандидозом без активной ЦМВИ.

В сыворотке обследованных с наличием детекции ДНК цитомегаловируса в лейкоцитах зарегистрировано повышение концентрации фактора некроза опухолей альфа (p<0,001) и интерлейкина-8 (p<0,001). При этом, независимо от наличия ЦМВИ, уровни всех трех исследуемых маркеров у женщин с генитальным кандидозом достоверно превышали алогичные показатели, характерные для здоровых.

Таблица 2

Корреляционные связи концентрации TNFα, IL-8, IFNγ с вирусной нагрузкой (число копий ДНК ЦМВ) в лейкоцитах крови у женщин с ХЧРГК на фоне активной ЦМВИ

Переменные	TNFα	IL-8	IFNγ	ДНК ЦМВ
TNFα				
IL-8	-			
IFNγ	-	0,516		
ДНК ЦМВ	-	-0,452	-0,232	

В таблице 2 представлены коэффициенты корреляции, отображающие наличие, тесноту и направленность связей между концентрацией исследуемых цитокинов и интерферона-γ и вирусной

нагрузкой (число копий ДНК ЦМВ) в лейкоцитах крови у женщин с ХЧРГК на фоне активной ЦМВИ. Проведенный корреляционный анализ подтвердил достоверную прямую связь ($P < 0,05$) между количеством ДНК вируса и концентрацией фактора некроза опухолей альфа и IL-8 в сыворотке. В свою очередь, уровень фактора некроза опухоли альфа обнаруживал прямую корреляционную связь с содержанием в сыворотке крови IL-8.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении выработки ряда как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в ответ на кандидозную инфекцию у лиц с активной ЦМВИ. Установлено, что наличие детекции ДНК цитомегаловируса в крови сопровождается усилением синтеза фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-8, причем степень возрастания концентрации указанных маркеров в сыворотке прямо взаимосвязана с числом копий вируса в лейкоцитах. Учитывая полученные данные можно рекомендовать проведение мероприятий, направленных на подавление активной ЦМВИ, в случае ее обнаружения, у женщин с ХЧРГК с целью снижения интенсивности воспаления.

Выводы

1. У женщин с хроническим часторецидивирующим генитальным кандидозом, имеющих репликативную активность цитомегаловируса (положительные тесты на ДНК в лейкоцитах крови) имеет место повышение концентрации фактора некроза опухолей альфа ($p < 0,001$) и интерлейкина-8 ($p < 0,001$).

2. Количество ДНК ЦМВ в лейкоцитах характеризуется достоверными ($p < 0,05$) прямыми корреляционными связями с концентрацией фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-8.

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать женщинам с ХЧРГК на фоне активной ЦМВИ проведение мероприятий, направленных на подавление репликации цитомегаловируса, а также использование в схемах лечения противовоспалительной терапии, антиоксидантов.

Литература

1. Серов В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // Фарматека. - 2005. - Т.110, № 15. - С.38-43.

2. Del-Cura Gonzalez I. *Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project* / I.Del-Cura Gonzalez, G.F.Garcia-de-Blas // *BMC Public Health*. - 2011. - Vol.31, №11. - P.63-65.

3. Watson C. *Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis* / C.Watson, H.Calabretto // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. - 2007. - Vol.47, № 4. - P. 262-272.

4. Прилепская В.Н. *Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии* / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 80 с.

5. Тютюнник В.Л. *Вульвовагинальный кандидоз: современные представления и основные принципы лечения* / В.Л.Тютюнник // *Медицинский вестник*. - 2005. - Т.330, № 23. - С.14-15.

6. Esim B.E *Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis* / B.E.Esim, B.Kars, A.Y.Karsidag // *Arch. Gynecol. Obstet*. - 2010. - Vol.282, № 5. - P.515-519.

7. Us E. *Prevalence and phenotypic evaluation of Candida dubliniensis in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara* / E.Us, S.A.Cengiz // *Mycoses*. - 2007. - Vol.50, № 1. - P.13-20.

8. Игнатъева С.М. *Диагностика кандидо-ассоциированных микст-инфекций* // *Успехи медицинской микологии*. Т. 10 / Под ред. Сергеева Ю.В. - М.: Национальная академия микологии, 2007. - С. 195-196.

9. *Cytomegalovirus and the expression of immunological markers in reproductive failure* / M.Wafaa, A.Nashwa, Z.Amal [et all.] // *Middle East Fertility Society Journal*. - 2006. - Vol. 11, №2. - P.34-37.

10. *Диагностика и распространенность цитомегаловирусной инфекции* / А.С.Прилуцкий, Д.А.Лесниченко, В.Н.Пандакова [и др.] // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : збірник наукових праць*. - Київ; Луганськ, 2003. - Вип.10. - С.298-302.

11. *Cytomegalovirus and the expression of immunological markers in reproductive failure / M.Wafaa, A.Nashwa, Z. Amal [et. all.] // Middle East Fertility Society Journal. - vol.11, №2. - 2006. - P.34-37.*

Резюме

Ширшова В.Н. Особенности синтеза отдельных цитокинов у женщин с хроническим часторецидивирующим генитальным кандидозом на фоне активной цитомегаловирусной инфекции.

Исследованы особенности синтеза отдельных цитокинов и интерферонов у женщин с рецидивирующим кандидозом в зависимости от наличия активной цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что наличие детекции ДНК цитомегаловируса в крови сопровождается усилением синтеза фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-8, причем степень возрастания концентрации указанных маркеров в сыворотке прямо взаимосвязана с числом копий вируса в лейкоцитах.

Ключевые слова: генитальный кандидоз, активная цитомегаловирусная инфекция, цитокины, интерфероны.

Резюме

Ширшова В.М. Особливості синтезу окремих цитокінів у жінок із хронічним часторецидивуючим генітальним кандидозом на тлі активної цитомегаловірусної інфекції

Досліджені особливості синтезу окремих цитокінів і інтерферонів у жінок із рецидивуючим генітальним кандидозом залежно від наявності активної цитомегаловірусної інфекції. Встановлено, що наявність детекції ДНК цитомегаловірусу в крові супроводжується посиленням синтезу фактора некрозу пухлин альфа та інтерлейкіну-8, причому ступінь зростання концентрації зазначених маркерів у сироватці прямо взаємозалежна із числом копій вірусу в лейкоцитах.

Ключові слова: генітальний кандидоз, активна цитомегаловірусна інфекція, цитокіни, інтерферони.

Summary

Shirshova V.N. Features of synthesis of selected cytokines in women with chronic frequently-recurrent genital candidiasis on the background of active cytomegalovirus infection.

The features of the synthesis of certain cytokines and interferons in women with recurrent candidiasis, depending on the availability of active cytomegalovirus infection. Established that the presence of cytomegalovirus DNA detection in blood is accompanied by increased synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-8, and the degree of increasing concentrations of these markers in the serum directly correlated with the number of copies of the virus in leukocytes.

Key words: genital candidiasis, an active CMV infection, cytokines, interferons.

Рецензенти: д.мед.н., проф. В.В.Сімрок
д.мед.н., проф. Л.В.Кузнецова