

The gramnegative septic shock is mediated by complex interactions of endotoxin with cells and its mediators action - cytokines. Endotoxin-stimulates production cytokines - tumour necrosis factor -alpha, interleukin -1 beta, and IL-6 in the human central nervous system. Experimental and clinical studies focusing on the activities of cytokines have contributed in understanding of the pathogenes cerebral alterations in septicemia.

УДК 618. 1: 616. 992. 282-02-036.12 -08.08

**О значении нарушений иммунного статуса в патогенезе хронического рецидивирующего генитального кандидоза**

**Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова**

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия

Изучены показатели иммунной системы у 36 пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 36 здоровых женщин. Выявлен дисбаланс клеточного иммунитета при одновременном снижении функциональной активности гуморального звена иммунитета.

В настоящее время признано, что при локальных формах кандидозов, к которым относится и генитальный кандидоз, основные защитные механизмы обеспечивает клеточный и в меньшей степени гуморальный иммунитет [2]. Тем не менее, по мнению ряда авторов, генитальный кандидоз развивается на фоне достоверного снижения Т-клеточного иммунитета, в основном за счет уменьшения содержания Т-хелперов [1,4,5]. В тоже время уровень В-лимфоцитов при указанной патологии остается неизменным [6]. Имеющиеся данные литературы об интенсивности продукции иммуноглобулинов весьма противоречивы [3,7]. Следует отметить, что в большинстве случаев изучение иммунного статуса проводилось при острых кандидозных вульвовагинитах, с применением рутинных методов исследования, основанных в значительной мере на определении состояния активности В- и Т-лимфоцитов.

Целью настоящего исследования явилось определения иммунного статуса у женщин, длительно страдающих генитальным кандидозом. Были обследованы 36 пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 36 здоровых женщин. Оценка клеточного звена иммунитета производили с помощью определения количества Т-лимфоцитов, в частности иммунорегуляторных CD4 и CD8 субпопуляций Т-лимфоцитов, а также NK-клеток, О-лимфоцитов. С этой целью использовали моноклональные антитела (МКАТ), которые фиксировали на мононуклеарных клетках, выделенных из гепаринизированной венозной крови путем центрифугирования на градиенте плотности фиколла-верографина. Об активности гуморального звена иммунитета судили по содержанию В-лимфоцитов, IgG, IgA, IgM в периферической крови. Оценка уровня иммуноглобулинов производили с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции.

Одновременно исследовали неспецифическую активность нейтрофилов. Для этих целей в качестве тест-микробов использовались тест-наборы полистирольных частиц латекса.

Результаты исследования представлены в таблице.

Анализ приведенных в таблице данных убедительно свидетельствует о значительном снижении популяции Т-лимфоцитов. Как известно, указанная популяция является чрезвычайно гетерогенной с точки зрения структурных и функциональных особенностей входящих в нее отдельных субпопуляций лимфоцитов. В связи с этим было проведено сопоставление уровня CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, несущих маркерную молекулу CD3 и обеспечивающих развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа. Последние, как известно, являются ведущим звеном развития реакций клеточного иммунитета при грибковых инфекциях, в частности генитальном кандидозе. Как оказалось, в группе пациентов с генитальным кандидозом имело достоверное снижение CD4 Т-хелперов.

Таблица.

Изучаемые показатели	Группа здоровых женщин n=36	Группа пациентов с генитальным кандидозом n=36	
	M ± m	M ± m	p
CD3 (%)	60,8 ± 1,2	52,9 ± 1,4	<0,01
CD19 (%)	12,7 ± 1,1	11,9 ± 1,1	>0,5
CD4 (%)	44,8 ± 1,3	39,2 ± 1,0	<0,01
CD8 (%)	20,4 ± 1,1	24,1 ± 1,2	<0,01
НК-клетки (%)	10,5 ± 0,7	9,1 ± 0,4	<0,05
О-лимфоциты (%)	26,9 ± 1,7	29,9 ± 1,5	<0,2
Иммуно-регуляторный индекс	2,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1	<0,01
Фагоцитарный индекс (%)	86,4 ± 1,2	85,7 ± 1,4	>0,5
Фагоцитарное число	10,0 ± 0,5	9,2 ± 0,4	>0,5
Активные фагоциты n*10	3,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2	<0,05
IgA (г/л)	3,1 ± 0,16	1,6 ± 0,1	<0,001
IgM (г/л)	1,9 ± 0,1	1,4 ± 0,06	<0,001
IgG (г/л)	18,9 ± 0,6	15,3 ± 0,4	<0,001

В настоящее время уточнена значимость отдельных суб-субпопуляций, относящихся к CD4 Т-хелперам. Как известно, выделяют 4 группы Т-хелперов (Тх0, Тх1, Тх2, Тх3), отличительной особенностью которых является степень зрелости, а также освобождение лимфокинов с различной направленностью биологического действия, в частности лимфотоксина, ИЛ-2, ИЛ-4-13, гамма-интерферона, TNF и других. В связи с этим затруднена оценка значимости выявленного нами факта снижения уровня Т-хелперов у больных с генитальным кандидозом. Тем не менее установлено: Тх1 являются основными продуцентами гамма-интерферона и ИЛ-2, выполняющих роль важнейших индукторов иммунопоэза и обеспечивающих вовлечение в иммунный ответ с одной стороны В-лимфоцитов, а с другой – CD8 Т-лимфоцитов. Последние являются основными эффекторными клетками реакции замедленного типа.

Для решения вопроса о значимости выявленного нами феномена снижения CD4 Т-лимфоцитов в механизмах нарушения иммунологической реактивности организма у пациенток с генитальным кандидозом проведено определение уровня CD19 В-лимфоцитов, CD8 Т-лимфоцитов, а также функциональной активности В-лимфоцитов по уровню содержания в крови иммуноглобулинов.

Как оказалось, уровень NK-клеток был снижен. В то же время количество В-лимфоцитов в крови у обследованных больных не претерпело существенных изменений, между тем отмечалось резкое подавление их способности к продукции иммуноглобулинов. При этом имело место снижение уровня в крови Ig M, IgG, IgA. Выявленный нами факт снижения уровня иммуноглобулинов вместе с уменьшением представительства NK-клеток делает очевидной недостаточность механизмов антителозависимого цитолиза клеток-мишеней, на мембране которых экспонированы антигенные детерминанты возбудителя кандидоза. Снижение уровней комплементсвязующих IgG и IgM свидетельствует о недостаточности развития цитолитических реакций гуморального типа, играющих вспомогательную роль при инфекционной аллергии. Обнаруженное нами снижение уровня IgA в системной циркуляции, позволяет высказать предположение о недостаточности местного иммунитета слизистых гениталий, тесно коррелирующего с уровнем IgA в крови.

При определении содержания CD8 Т-лимфоцитов в период обострения хронического генитального кандидоза выявлено значительное возрастание уровня данной субпопуляции в периферической крови. Выявленному нами феномену нельзя дать однозначной оценки. Последнее определяется тем фактом, что указанная субпопуляция Т-лимфоцитов с одной стороны обладает способностью прямого киллерного эффекта на клетки-мишени, несущие антигены грибковой микрофлоры, а с другой стороны обеспечивает выработку цитокинов с различной

направленностью, в том числе с провоспалительной, что может способствовать хронизации воспалительного процесса у больных с кандидозным вульвовагинитом.

Проведенные нами параллельно исследования функциональной активности нейтрофилов по ряду показателей: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, количество активных фагоцитов, позволили выявить лишь умеренное снижение активных фагоцитов. Последнее обусловлено, видимо, уменьшением уровня иммуноглобулинов, играющих вполне определенную роль опсопинов и хемоаттрактантов в реакциях фагоцитоза. В тоже время отсутствие изменений фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса является еще одним подтверждением второстепенной роли нейтрофилов в механизмах развития хронических форм патологии, индуцированной дрожжеподобными грибами.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о дисрегуляции межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани на фоне антигенной стимуляции, что приводит к Т- и В-зависимому иммунодефициту. Выявленные нами закономерности изменений иммунного статуса в группе пациентов с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, позволяют рекомендовать в качестве объективных критериев оценки и эффективности проведенной комплексной терапии определение показателей содержания в крови CD4, CD8 субпопуляций Т-лимфоцитов, NK-клеток, а также уровней IgA, IgG, IgM.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гальцевич Э.М. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин и подростков, страдающих хроническим кандидозом. /Автореф. дис...канд. мед наук.- С.Пб.,1996.- 42с.
2. Мелешенко Н.Ю. Популяционные и функционально-метаболические изменения в электрокинетически гетерогенных фракциях лимфоцитов крови беременных с генитальным кандидозом. /Автореф. дис...канд. мед. наук.-Саратов.,1999.-22с.
3. Мирзабалаева А.К., Игнатьева С.М., Соколова Г.А. Новые аспекты иммунодиагностики генитального кандидоза. // Журнал акуш. и женских болезней.-Спец.выпуск.-1998.-С.100-101.
4. Соколова Г.А., Бубнова Л.И., Иванов Х.В. и др. Показатели иммунной и монооксигеназной систем у больных с сахарным диабетом и микозами стоп и кистей. // Вестник дерматологии и венерологии.-1997.-№1.-С.38-40.

5. Шумский А.В., Пожарин М.М., Юрченко И.В. Противогрибковая и иммуномодулирующая терапия кандидоза слизистой полости рта. // Стоматология.- 1996.-№4.- С.17-19.
6. Cassone A., Voccanera M. et al. Rats clearing a vaginal infection by *Candida albicans* acquire specific, antibody-mediated resistance to vaginal reinfection. // Infect. and Immun.-1995.-Sept.-Vol.63.-№7.- P.2619-2624.
7. Kunzerlmann V., Tiets H.J., Rossner D. et al. Vazaussetzungen eine effektive therapie chronisch rezivierender vaginal candidosen. // Mycoses.-1996.-Vol.39.-Supp.-P.65-72.

### **About value of infringements of the immune status in chronic recurrent vulvovaginal candidiasis**

**L.I.Djatlova, N.P.Chesnokova**

The parameters of immune system at 36 patients with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis were investigated during aggravation of disease. The control group consisted of 36 healthy women. Disorder of cellular immunity was revealed at simultaneous decrease functional activity of humoral a link of immunity.

УДК 618.3-008.6-0.2-092(045)

### **Проблемы этиологии и патогенеза гестоза**

**Т.Н.Глухова, Н.П.Чеснокова, И.А.Салов, О.М.Харитоновна,  
С.Я.Бибешко, А.Н.Бурлака**