

УДК 616.992.282:617.017.1

ИММУНИТЕТ ПРИ КАНДИДОЗЕ (ОБЗОР)

Т.Н. Лебедева

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина,
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования, Россия

© Т.Н. Лебедева, 2004

Кандидоз, как правило, развивается у иммунокомпрометированных больных. В иммунной защите организма ведущее значение принадлежит клеточному иммунитету. Он способствует локализации инфекции, активации других факторов резистентности и уничтожению возбудителя. При этом основную протективную функцию выполняют Т-лимфоциты – эффекторы замедленной гиперчувствительности CD8+ и Т-клетки CD4+ 1 типа. Гуморальный иммунный ответ к Candida spp. имеет свои особенности, связанные со строением грибов и их широким распространением в окружающей среде. Несостоятельность супрессорной функции иммунной системы может способствовать развитию иммунопатологических реакций.

Ключевые слова: иммунитет к Candida, кандидоз

IMMUNITY IN PATIENTS WITH CANDIDOSIS (REVIEW)

Т.Н.Лебедева

Kashin Research Institute of Medical Mycology,
Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate
Education, Russia

© Т.Н.Лебедева, 2004

Candidosis, as a rule, is developed in patients with immunodeficiency. Cell immunity has a main role in immune protection to Candida spp. It contributes to localization of infection, to activation of another resistance's factors of an organism and to elimination of fungi. T-lymphocytes CD8+ -effectors of delay hypersensitivity and T-lymphocytes CD4+ of 1 type incidentally play the most important protective function. Humoral immunity to Candida spp. has special features connected with the fungal structure and their distribution in nature. Disorders of suppressor function of an immune system may lead to development of immunopathological reactions.

Key words: candidosis, immunity to Candida

Известна важнейшая роль неспецифических факторов, в частности, фагоцитарной системы в резистентности организма к *Candida* spp. Вместе с тем, недостаточно эффективная элиминация гриба на ранних этапах инфицирования включает иммунные механизмы защиты, также оказывающие важную протективную функцию. При заражении мышей *Candida albicans* у животных, предварительно иммунизированных сублетальной дозой того же гриба, обсемененность органов патогеном (количество клеток в пораженных органах) и летальность существенно ниже, чем у неиммунизированных мышей [1, 2].

Среди иммунных механизмов наиболее важную роль в защите от грибов рода *Candida* имеет клеточное звено иммунитета. Введение антисыворотки против тимоцитов более чем в 2 раза увеличивает летальность мышей при экспериментальной кандидоинфекции. Имеются данные о том, что адаптивный перенос Т-лимфоцитов (Т_h), сенсibilизированных к *C. albicans*, защищает линейных мышей от кандидоинфекции [3]. У людей врожденная или приобретенная патология вилочковой железы, как правило, сопровождается наиболее тяжелыми формами кандидоза.

Грибы рода *Candida* относят к полноценным Т-зависимым антигенам. Рядом исследователей получено более сотни разных фракций из клеток *C. albicans*. Наиболее активными стимуляторами клеточного иммунитета считают белки *Candida*, гуморального — маннанпротеины клеточной стенки [4].

На развитие клеточной иммунной реакции существенное влияние оказывает способ инфицирования грибом. В экспериментах на мышах показано, что подкожное введение жизнеспособной культуры *C. albicans* индуцирует развитие выраженной реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), а период полной элиминации возбудителя из организма совпадает со временем максимального развития клеточной реакции. При этом первичная реакция замедленного типа к *Candida* развивается на 4 сутки после введения антигена, достигает максимума на 28 сутки с дальнейшим постепенным снижением интенсивности реакции до 75 дня (срок наблюдения). Вторичный клеточный иммунный ответ выявляют уже через 24–48 часов. Напротив, внутривенное введение мышам *C. albicans* вызывает лишь слабо выраженную ГЗТ и не облегчает течение системной кандидоинфекции. У людей не возникает стойкого иммунитета к *Candida* spp. Выделяют два основных пути разрушения антигена гриба при ГЗТ: 1 — уничтожение клеток, инфицированных грибом, с непосредственным участием Т_h CD8⁺, которые распознают на пораженных клетках антигены возбудителя в комплексе с антигенами МНС (главного комплекса гистосовместимости) I типа и выбрасывают гранулы, содержащие цитотоксические белки (перфорин, гранзим и пр.), которые нарушают целостность клеточной стенки и индуцируют гибель пораженной клетки; 2 — активация макрофагов клетка-

ми Т-хелперами (Тх) 1 типа CD4⁺ при участии IL-2, INF- γ , что усиливает гибель грибов в фаголизосоме макрофага [5].

Особо важное значение в иммунной защите от кандидоза придают Тх CD8⁺-эффекторам ГЗТ. После истощения этой субпопуляции Тх обнаруживают более значительную чувствительность животных к системной кандидоинфекции, чем при истощении клеток CD4⁺; вместе с тем, с генетически обусловленными особенностями функционирования Тх CD4⁺ связывают различную восприимчивость к экспериментальному кандидозу мышей линий BALB/c (высокоустойчивых) и CBA/СаН (низкоустойчивых) [1]. У людей известна взаимосвязь развития кандидоинфекции с выраженностью снижения CD4⁺ Тх при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) [6]. Описаны случаи кандидоинфекции на фоне идиопатической Т-лимфоцитопении, характеризующейся избирательным снижением количества CD4⁺ Тх до уровня ниже, чем 20% от общего числа Т-клеток [7, 8].

Среди субпопуляций Тх CD4⁺ защитную роль при кандидозе играют Т-хелперы (Тх) 1 типа, в то время как активация Тх2 оказывает, обычно, негативное влияние на течение инфекции. Так, введение мышам глицирризина (ГР-мышь), приводящее к супрессии синтеза цитокинов 2 типа, значительно увеличивает выживаемость животных при системном кандидозе. Инокуляция мышам Т6S-клеток (клона Тх 2 типа) отменяет устойчивость ГР-мышей к *Candida*. Резистентность к *C. albicans* может быть вызвана инъекцией животным моноклональных антител против цитокинов 2 типа (IL-4, IL-10) [5]. У 46 – 81% больных с постоянной кандидурией (с кандидемией и без нее) отмечено повышение концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови [9].

Значимость клеточного иммунитета в защите отдельных органов и систем от *Candida* spp. не одинакова. Системная реакция способствует локализации инфекции, но не обеспечивает в достаточной мере защиту центральной нервной системы и слизистых оболочек. При экспериментальном диссеминированном кандидозе у мышей, иммунизированных *C. albicans*, Т-клетки появляются в мозговой ткани позже и в меньшем количестве, а процесс элиминации гриба в 2,5 раза дольше, по сравнению с печенью. При истощении Тх CD4⁺ и CD8⁺ снижается скорость очищения печени, но это не влияет на обсемененность грибом ткани мозга [2].

При естественных путях заражения на ранних этапах инфицирования важную защитную функцию выполняют местные Тх. Мыши с отсутствием Тх γ/δ (расположенных в коже и слизистых оболочках и способных распознавать антиген без предварительного процессинга и презентации антиген-представляющими клетками) весьма восприимчивы к диссеминированному кандидозу эндогенного происхождения, в то время как недостаточность Т-клеток, имеющих α/β -цепи (Тх участников системной Т-клеточной

реакции), увеличивает чувствительность животных к инфекции, вызванной внутривенным заражением *C. albicans* [10].

В различной устойчивости отдельных органов к *Candida* важное значение придают особенностям реакции полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) (ПЯЛ). У мышей BALB/C в органах, устойчивых к инфицированию (легкие, селезенка), обнаружена ранняя (в первые 1–8 ч после заражения) и поздняя (через 24 – 48 ч) активация нейтрофилов-к β . В восприимчивых органах (почки) ранней активации нейтрофилов не отмечено. Одной из ключевых молекул вовлечения в раннюю активацию нейтрофилов-к β является PAF (фактор, активирующий тромбоциты). Введение мышам перед инфицированием грибом *C. albicans* антагониста PAF уменьшало раннюю активацию нейтрофилов (ПЯЛ), что сопровождалось значительной обсемененностью легких и селезенки *C. albicans*. Напротив, инъекция животным PAF перед заражением вызвала активацию нейтрофилов раннего действия и значительно снижала поражение почек грибом. Во всех исследованных органах кинетика активации нейтрофилов коррелировала с уровнем экспрессии мРНК провоспалительного цитокина TNF- α (фактора некроза опухоли), принимающего участие в стимуляции развития иммунного ответа по Т-х пути 1 типа [11].

Нарушения со стороны клеточного звена иммунитета встречаются при различных формах кандидоинфекции [12–15].

Мы наблюдали взаимосвязь развития клеточной реакции с длительностью течения и распространенностью патологического процесса. Среди больных различными формами кандидоза (острый и хронический кандидозный вульвовагинит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, сочетанный кандидоз желудочно-кишечного тракта и гениталий) наиболее часто – в 48,6% случаев – положительные клеточные реакции к антигену *Candida* имели место при кандидозном вульвовагините с длительностью течения заболевания до 3-х лет, реже (в 33,8% случаев) – у женщин с более продолжительным течением заболевания. При сочетанном кандидозе желудочно-кишечного тракта и гениталий позитивные реакции выявляли лишь у 11,7% пациенток.

С особым постоянством дефекты Т-клеточного иммунитета отмечают при наиболее тяжелой форме хронической кандидоинфекции – хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек (ХККС) [16–18]. Для развития ГЗТ к *Candida* предпринимали попытки использовать фактор переноса. Он обладает способностью стимулировать синтез поверхностных рецепторов «узкой специфичности» на Т-лимфоцитах и восстанавливать их функциональную активность в отношении специфического антигена. В экспериментах на животных (морских свинках, мышках) этот протеин, как правило, ингибировал миграцию лейкоцитов *in vitro* и стимулировал развитие ГЗТ к антигену гриба [19]. Применение фактора переноса в терапии

больных ХККС в ряде случаев также способствовало улучшению клинического течения заболевания и удлинению сроков ремиссии, однако, у большинства пациентов лечение оказывалось не эффективным, что отражает неоднозначность механизмов развития иммуносупрессии при кандидозе.

По данным разных авторов, недостаточность Т-клеточного иммунитета может быть обусловлена преимущественно снижением экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов (Т_h), повышенным апоптозом последних, нарушением синтеза цитокинов, иммуномодулирующими свойствами *Candida*, а также сочетанием этих факторов.

Снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих Е-рецепторы (CD2 – гликопротеиновые молекулы, характеризующие зрелость Т-клеток и принимающие участие в их активации), выявлено у большинства обследованных больных ХККС.

Известно, что регуляция функциональной клеточной активности, в том числе экспрессия рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов, определяется балансом внутриклеточных циклических нуклеотидов аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ). При ХККС в 70–75% случаев отмечена обратная корреляция между количеством внутриклеточного цАМФ и Е-рецепторов на Т_h [20]. При экспериментальном эстроген-зависимом кандидозном вульвовагините у мышей выявлено нарушение экспрессии Т-клетками интегринов α -4, β -7, α -M290 β -7 и α -4 β -1, что негативно сказывается на проникновении иммунных Т_h в очаг поражения [21].

Обнаружено, что лимфоциты периферической крови больных ХККС проявляют повышенный апоптоз при воздействии антигенов *Candida* [22]. Этот факт может иметь важное значение в патогенезе кандидоинфекции. Мыши с генетической недостаточностью Fas-молекул (молекулы апоптоза) на Т-клетках синтезируют значительно большее количество провоспалительных цитокинов, а смертность Fas-негативных мышей от диссеминированного кандидоза существенно снижалась [23].

У ряда больных кандидозом, вызванным *C. albicans*, депрессия клеточного иммунитета обуславливается наличием возбудителя в организме, элиминация же гриба приводит к восстановлению ГЗТ к специфическому и неспецифическим (эритроцитам барана, туберкулину и пр.) антигенам [24]. Свойством подавлять клеточную реакцию обладают живые, но не убитые клетки *C. albicans*, а также культуральная жидкость и гликопротеины клеточной стенки гриба. Было высказано предположение, что ингибирующей активностью обладает маннан клеточной стенки *C. albicans* или маннан-иммуноглобулиновый комплекс. *In vitro* показано, что клеточная стенка жизнеспособного *C. albicans* может взаимодействовать с Fc-фрагментом IgG (но не с IgM и IgA) с последующим отделением IgG от клетки гриба, при этом Fc-фрагмент иммуноглобулина оказывается заблокированным или инактивированным. Предпола-

гают, что инактивацию Fc-фрагмента вызывают протеиназы *C. albicans*. Этот эффект может быть одной из причин нарушения поглотительной активности фагоцитов, в частности, нейтрофилов, обнаруженных у большинства больных ХККС в аутосыровотках крови и отсутствующих в АВ(0) сыворотке здоровых доноров. Белок р43 гриба *C. albicans* обладает способностью стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 [25]. Описаны и другие механизмы супрессорного действия *C. albicans* на резистентность организма [26].

В последнее время интенсивно изучают значимость отдельных цитокинов в регуляции резистентности организма к кандидоинфекции. Исследования проводят обычно в эксперименте на животных с применением подходов, основанных на нейтрализации цитокинов соответствующими антителами, либо с использованием мышей «knockout» с отсутствием определенных цитокиновых генов или генов цитокиновых рецепторов, а также трансгенных мышей (имеющих соответствующий дополнительный «трансгенный» ген). К настоящему времени изучено влияние многих цитокинов на резистентность к *Candida*, установлена протективная роль провоспалительных цитокинов.

Особую значимость придают цитокинам, влияющим на функцию ПЯЛ как на одну из главных линий защиты от *Candida*. Нейтрализация фактора некроза опухоли TNF- α анти-TNF- α антителами способствует бурному развитию диссеминированного кандидоза и значительно усугубляет течение системной кандидоинфекции [27, 28]. Заражение *C. albicans* мышью TNF^{-/-} LT (лимфотоксин)^{-/-} (двойной нокаут) приводит к 10-кратному повышению обсемененности органов животных грибом, 1000-кратному увеличению прорастания последнего в органы, значительному возрастанию смертности животных по сравнению с контрольной TNF^{+/+} LT^{+/+} группой. У TNF^{-/-} LT^{-/-} мышью обнаружена выраженная задержка обновления пула нейтрофилов в местах скопления *Candida*, уменьшение активности фагоцитов, снижение синтеза IL-6, IL-1 α , IL-1 β и макрофаг-воспалительного протеина (MIP)-1 α по сравнению с TNF^{+/+} LT^{+/+} мышами. Различий в реакции мышей обеих групп на инфицирование не наблюдали, если у животных индуцировали состояние нейтропении [23].

При диссеминированном кандидозе у IL-6^{-/-} дефицитных мышей (IL-6^{-/-}) отмечена более массивная обсемененность органов грибом и повышенная летальность по сравнению с контрольной группой животных IL-6^{+/+}. Мыши IL-6^{-/-}, несмотря на увеличение в плазме крови концентраций TNF- α , IL-1 α и IL-1 β , не способны к эффективному нейтрофильному ответу к *C. albicans*. При нейтропении, вызванной введением циклофосфамида, IL-6^{-/-} и IL-6^{+/+} животные оказываются в одинаковой степени восприимчивыми к кандидоинфекции [28,29].

В резистентности к *Candida* трудно переоценить протективное действие гранулоцитарного колониес-

тимулирующего фактора (G – CSF). У искусственно созданной линии G-CSF и G-CSF-рецептор – дефицитных мышей имеет место нейтропения, дефекты миело- и гранулоцитопоэза [30]. При экспериментальной кандидозе введение мышам экзогенного G-CSF повышает количество ПЯЛ в циркуляции, снижает обсемененность почек грибом и увеличивает выживаемость животных [31].

Известно, что INF- γ является наиболее сильным стимулятором эффекторных функций макрофагов (микробоцидной активности, продукции цитокинов), повышает экспрессию MHC1 и MHCII, а также молекул адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость эндотелия. Он ограничивает размножение гриба на ранних стадиях кандидоинфекции, стимулирует иммунный ответ. У мышей с генетически предетерминированным отсутствием рецептора к INF- γ (INF- γ R^{-/-} мыши) кандидоцидная активность макрофагов значительно снижена. При экспериментальном кандидозе обсемененность патогеном почек, печени, селезенки у таких мышей существенно выше, а титры антител при вторичном иммунном ответе ниже, чем в контрольной INF- γ R^{+/+} группе животных. У больных ХККС часто имеет место снижение синтеза INF- γ [22].

О существенной значимости IL-8 в регуляции функции ПЯЛ свидетельствует высокая плотность рецепторов на клетках (60000 на одном нейтрофиле) для этого цитокина. Безмикробные BALB/c мыши, генетически предетерминированные к дефициту рецептора IL-8 (IL-8 R^{-/-}), отличаются высокой чувствительностью к местному и диссеминированному кандидозу. У IL-8 R^{-/-} животных отмечено замедление миграции ПЯЛ в инфицированные ткани, снижение окислительной активности фагоцитов, а ПЯЛ в меньшей степени препятствуют гифообразованию, чем клетки животных IL-8 R^{+/+} [32].

При экспериментальном кандидозе у мышей с нейтропенией рекомбинантный IL-12 значительно повышает эффективность антифунгальной терапии [33]. Важность IL-12 при кандидозе определяется его участием в дифференцировке Tх 0 CD4⁺ в сторону Tх 1 типа, способностью стимулировать функциональное созревание цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и выработку INF- γ . Вирус иммунодефицита человека действует угнетающе на синтез IL-12, что, видимо, вносит существенный вклад в развитие недостаточности клеточного иммунитета при СПИДе [34].

Исследованием противовоспалительных цитокинов показано их неоднозначное действие на течение кандидоинфекции. У IL-10 — «нокаут» мышей через сутки после внутривенного заражения *C. albicans* поражения почек грибом не происходило в отличие от контрольной иммунокомпетентной группы животных. При этом повышенная устойчивость опытных мышей коррелировала с более выраженной киллинговой активностью ПЯЛ в отношении *C. albicans*. Напротив, мыши с отсутствием гена, кодирующего синтез IL-4, были более восприимчивы к системно-

му кандидозу, чем контрольные, тогда как при пероральном заражении животных не отмечено существенных различий в восприимчивости к кандидозу между IL-10-, IL-4-«нокаут» мышами и диким иммунокомпетентным штаммом [35]. У мышей с диссеминированным кандидозом, воспроизведенном на фоне нейтропении, введение растворимых рецепторов к IL-4 существенно увеличивало терапевтический эффект антифунгальных препаратов [33]. По-видимому, нейтрализация IL-4 соответствующими рецепторами снижала ингибирующее действие этого цитокина в отношении продукции IL-1 и INF- γ и таким образом стимулировала клеточный иммунитет.

Кандидоз часто сопровождается стимуляцией продукции противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста TGF- β . Действие последнего проявляется, в частности, подавлением активности моноцитов, ингибированием пролиферации и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, а также синтеза иммуноглобулинов класса G. Инкубация моноцитов периферической крови человека с *C. albicans* стимулирует экскрецию TGF- β . У больных кандидозом в биоптатах воспалительной гранулемы обнаружено значительное количество TGF- β . Считают, что местный синтез этого цитокина инфицированными мононуклеарными клетками является компонентом ответа на инфекцию, вызванную *C. albicans*, и может быть одной из причин иммуносупрессии [36].

Несмотря на достигнутые успехи в области изучения цитокинов, их применение в клинической практике далеко не всегда эффективно [22, 37], что, видимо, связано с нарушением рецепторного аппарата клеток.

Для иммунодефицитных состояний, обусловленных нарушениями гуморального иммунитета, кандидоз не является характерным заболеванием. Вместе с тем, многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о протективной значимости антител (АТ) при кандидоинфекции. Антисыворотка, полученная путем иммунизации мышей бластоспорами *C. albicans*, а также IgM- и IgG3-моноклональные антитела к бета-1,2-маннотриаозе (эпитопу B6.1, равномерно распределенному по всей поверхности клеточной стенки *C. albicans*) снижают летальность животных от диссеминированного кандидоза и уменьшают обсемененность влагалища при вагинальной кандидоинфекции [38, 39]. У больных отделений интенсивной терапии показана прямая корреляция между низкими титрами АТ к *Candida* в сыворотке крови и летальностью от кандидоза [40]. Местное применение бычьих иммуноглобулинов, полученных путем иммунизации животных несколькими видами грибов рода *Candida*, оказывает протективный эффект при кандидозе полости рта [41].

Гуморальный иммунный ответ к *Candida* spp. имеет ряд особенностей, отличающих его от ответа на многие другие антигены. Грибы обладают относительно невысокими иммуногенными свойствами,

величина гуморального иммунного ответа к ним не столь значительна, как к вирусам и многим бактериям. Клеточная стенка *Candida* spp. обладает прочной структурой, и активация системы комплемента не приводит к лизису клеток грибов. В условиях иммунизированного организма, при отсутствии прямого контакта *C. albicans* с клетками крови, АТ не ингибируют размножение гриба. Напротив, гриб продолжает активно вегетировать, а в нитях псевдомицелия обнаруживаются запасы гликогена. Протективный эффект АТ при кандидозе осуществляется, в основном, опосредованно за счет их опсонизирующих свойств, что ограничивает размножение гриба в организме. Широкое распространение условно-патогенных *Candida* spp. в окружающей среде, наличие у них общих внутриродовых антигенов, а также антигенов, перекрестно реагирующих с *Saccharomyces cerevisiae* (истинными дрожжами, широко применяемыми в пищевой промышленности), способствует накоплению естественных АТ, реагирующих с *Candida* spp. Такие АТ присутствуют в сыворотке крови практически всех людей, и их особенность состоит в исключительно высокой нейтрализующей активности по отношению к *Candida*. Это свойство, видимо, позволяет естественным АТ эффективно осуществлять свои функции уже на стадии первичной встречи организма с патогеном.

Уровень синтеза АТ при кандидозе во многом определяется глубиной и распространенностью патологического процесса. У больных с поверхностными формами инфекции (кандидозный дерматит, интертригинозный кандидоз, паронихии, фолликулит) стимуляции гуморального иммунного ответа к *Candida*, как правило, не наблюдают. При других формах инфекции титры АТ чаще повышены [40].

На выраженность гуморального иммунного ответа к антигенам *Candida* существенное влияние оказывает генетическая преддетерминированность иммунного ответа. На модели кандидоза полости рта показано, например, что после перенесенной инфекции титры IgG-АТ к *C. albicans* в сыворотке крови и IgA-АТ в слюне у мышей линии BALB/c выше, чем у DBA/2 (H-2 (d)) [42]. Установлена взаимосвязь выраженности гуморального иммунного ответа к *C. albicans* с системой HLA. Наиболее высокий тип реагирования отмечен у людей, имеющих антиген HLA-B8, что связывают с пониженной супрессорной активностью Т_H CD8⁺ у этих лиц.

Многие авторы отмечают, что у лиц, практически здоровых и больных кандидозом слизистых оболочек, антитела чаще всего синтезируются к более широкому набору антигенов гриба, чем при глубоких формах заболевания. Так, у здоровых людей IgG-АТ обнаруживают к α - и β -1,2-олигоманнозидным эпитопам маннана *C. albicans* (отсутствующим у *S. cerevisiae*), в то время как при висцеральном кандидозе АТ синтезируются обычно против α -, но не β -1,2-олигоманнозидного эпитопа [43]. Нашим коллективом авторов показано, что при кандидозе ротовой

полости и кандидозном вульвовагините наиболее существенное повышение титров АТ происходит к суммарному антигену клеточной стенки *C. albicans*, в то время как при висцеральных формах инфекции и ХККС IgG-АТ в большей степени синтезируются к гликопротеиновой фракции клеточной стенки с молекулярной массой 62-85кДа [6]. По другим данным, у больных кандидозом слизистых оболочек имеет место повышение титров антител к антигенам с молекулярной массой 47 кДа и 29 кДа, при инвазивных же формах инфекции – преимущественно (в 90–92% случаев) к антигену 47 кДа. Отсутствие антител к определенным эпитопам *Candida*, видимо, не связано с образованием иммунных комплексов. Среди больных различными формами кандидоза специфические циркулирующие иммунные комплексы, содержащие антиген клеточной стенки *C. albicans*, определяются не более чем у 30% пациентов [43]. Модификация гуморального иммунного ответа к антигенам *Candida* в процессе развития глубоких форм кандидоза скорее обусловлена изменчивостью гриба или развитием толерантности к ряду его антигенных детерминант.

Полисахариды клеточной стенки дрожжевых и дрожжеподобных грибов обладают неспецифическим стимулирующим действием на гуморальный иммунный ответ. Если у практически здоровых лиц количество АТ высокой avidности к *Candida* составляет около 87%, то у больных хроническим кандидозом гениталий и ХККС – 79% и 67% соответственно.

C. albicans имеет перекрестно реагирующие антигены со многими тканями человека: кожей, слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта, рядом эндокринных органов и др. [44]. В эксперименте на животных показано, что при определенных условиях кандидоинфекция может вызывать срыв толерантности к собственным антигенам и развитие иммунопатологических реакций.

При ХККС часто обнаруживают возрастание уровня аутоантител к антигенам различных тканей (надпочечникам, щитовидной и паращитовидной железам, органам желудочно-кишечного тракта), увеличение иммунорегуляторного индекса «CD4⁺/CD8⁺» за счет снижения количества Т_H CD8⁺ (субпопуляции клеток, включающей Т_H с супрессорной активностью), а в 64,5% — 88,9% случаев – развитие гиперчувствительности немедленного типа к антигену *Candida*, способствующей повышению проницаемости сосудов и транссудации белков из циркуляции в ткани [12, 13, 45, 46]. Нарушение структуры сосудистой стенки может также обуславливаться местным действием протеиназ *C. albicans* [47]. Комплекс этих факторов создает предпосылки к развитию иммунопатологических реакций с повреждением соответствующих органов. Так, отмечено, что у больных ХККС эндокринопатия часто развивается на несколько лет позднее заболевания кандидозом [12, 48, 49].

У 5 из 10 больных ХККС, осложненным кандидозным эзофагитом, нами обнаружены в циркуляции

повышенные титры АТ к антигену слизистой оболочки пищевода, а в очагах поражения пищевода — иммунные комплексы, содержавшие СЗ компонент комплемента и АТ к антигену этого органа. В сыворотке крови таких больных выявлено снижение прямого и альтернативного путей активации комплемента, концентрации С3 и С4-компонентов комплемента, а также значительное увеличение содержания IgG3 и IgM-иммуноглобулинов, которые, будучи в составе иммунных комплексов, в наибольшей степени активируют комплемент [50,51].

Таким образом, особую роль в защите организма от кандидозной инфекции имеет клеточный иммунитет, принимающий активное участие в ограничении распространения и уничтожении клеток *Candida* spp. Нарушение функции иммунной системы может способствовать развитию тяжелых форм кандидоза, а при определенных обстоятельствах — возникновению иммунопатологических реакций, усугубляющих течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashman R.B., Fulurija A., Papadimitriou J.M. Both CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes reduce the severity of tissue lesions in murine systemic candidiasis, and CD4⁺ cells also demonstrate strain-specific immunopathological effects// *Microbiology*. — 1999. — Vol.145 (Pt. 7). — P. 1631-1640.
2. Kretschmar M., Hein A., Geginat G., et al. Inefficient T cell memory in the brain of mice infected with *Candida albicans*// *J. Neuroimmunol.* — 2000. — Vol.105, №2. — P. 161-168.
3. Utsunomiya T., Kobayashi M., Herndon D.N., et al. Effects of glycyrrhizin, an active component of licorice roots, on *Candida albicans* infection in thermally injured mice// *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol.116, №2. — P. 291-298.
4. Глушко Н.И., Смирнова Р.А., Агафонова Е.В., Нефедов В.П. Антигенные и аллергические свойства маннопротеинового аллергена *Candida albicans*// Современная микология в России. 1 съезд микологов.- М.:Изд-во «Национальная академия микологии», 2002.- С. 354-355.
5. Romani L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond// *Curr. Opin. Microbiol.* — 1999. — Vol.2, №4. — P. 363-367.
6. Гургуева О. Х. Диагностика и лечение микозов при ВИЧ-инфекции: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Л., 1996.— 39 с.
7. Hirasaki S., Koide N., Ogawa H., Tsuji T. Active intestinal tuberculosis with esophageal candidiasis due to idiopathic CD4(+) T-lymphocytopenia in an elderly woman// *J. Gastroenterol.* — 2000.- Vol.35, №1. — P.47-51.
8. Manchado Lopez P., Ruiz de Morales J.M., et al. Cutaneous infection by papillomavirus, herpes zoster and *Candida albicans* as the only manifestation of idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia// *Int. J. Dermatol.* — 1999. — Vol.38, №2. — P. 119-121.
9. Talluri G., Marella V.K., Shirazian D., Wise G.J. Immune response in patients with persistent candiduria and occult candidemia// *J. Urol.* — 1999. — Vol.162, №4. — P. 1361-1364.
10. Jones-Carson J., Vazquez-Torres A., Warner T., Balish E. Disparate requirement for T cells in resistance to mucosal and acute systemic candidiasis//*Infect. -Immun.* 2000.- Vol.68, №4. — P. 2363-2365.
11. Choi J.H., Ko H.M., Kim J.W., et al. Platelet-activating factor-induced early activation of NF-kappa B plays a crucial role for organ clearance of *Candida albicans*// *J. Immunol.*-2001. — Vol.166, №8. — P. 5139-5144.
12. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Л., 1998.— 44 с.
13. Соколова Г.А., Антонов В.Б., Романюк Ф.П. и др. Кандидоз у больных с эндокринными заболеваниями.— СПб: СПб МАПО.- 1998.— 46 с.
14. Benckekroun A., Alami M., Ghadouan M., et al. Urinary candidiasis revealed by ureteral obstruction: report of 2 cases// *Ann. Urol.* — 2000 — Vol.34, №3. — P.171-174.
15. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. Chronic mucocutaneous candidiasis revisited// *Mayo Clin. Proc.* -2000 — Vol.75, №8. — P. 853-855.
16. Atkinson T.P., Schaffer A.A., Grimbacher B., et al. An immune defect causing dominant chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease maps to chromosome 2p in a single family// *Am. J. Hum. Genet.*- 2001.- Vol.69, №4. — P. 791-803.
17. Kobrynski L.J., Tanimune L., Kilpatric, L., et al. Production of T-helper cell subsets and cytokines by lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis// *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* -1996.- №3.- P. 740-745.
18. Steensma D.P., Tefferi A., Weiler C.R. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis// *Mayo Clin. Proc.* — 2000. — Vol.75, №8. — P. 853-855.
19. Borysov V.A., Cheusova Z.V., Molozhava O.S. The adjuvant and specific activity of transfer factors to *Candida albicans* antigens// *Fiziol Zh.*- 1998. — Vol.44, №4. — P. 3-9.
20. Шабашова Н.В. Новый взгляд на иммуногенез хронического кандидоза//Проблемы медицинской микологии.-1999.- Vol.1, №1.— P.18-23.
21. Wormley E.L. Jr., Chaiban J., Fidel P.L. Jr. Cell adhesion molecule and lymphocyte activation marker expression during experimental vaginal candidiasis// *Infect. Immun.* -2001.- Vol.69, №8.— P.5072-5079.
22. Moraes-Vasconcelos D., Orii N.M., Romano C.C., et al. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis// *Clin. Exp. Immunol.* — 2001. — Vol.123, №2. — P. 247-253.

23. Netea M.G., van Tits L.J., Curfs J.H., et al. Increased susceptibility of TNF-alpha lymphotoxin-alpha double knockout mice to systemic candidiasis through impaired recruitment of neutrophils and phagocytosis of *Candida albicans*// J. Immunol. — 1999.- Vol.163, №3. — P. 1498-1505.
24. Kirkpatrick C.H. Chronic mucocutaneous candidiasis// J. Am.Acad. Dermatol.-1994.- №31.- P.514-517.
25. Tavares D., Ferreira P., Arala-Chaves M. Increased resistance to systemic candidiasis in athymic or interleukin-10-depleted mice// J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 182, №1. — P. 266-273.
26. Сепзеев А.Ю., Сепзеев Ю.В. КАНДИДОЗ. — М.: Изд-во «Триада-Х», 2000.- 472 с.
27. Brieland J., Essig D., Jackson C., et al. Comparison of pathogenesis and host immune responses to *Candida glabrata* and *Candida albicans* in systemically infected immunocompetent mice// Infect. Immun. — 2001. — Vol.69, №8. — P. 5046-5055.
28. Kullberg B.J., Netea M.G., Vonk A.G. van der Meer J.W. Modulation of neutrophil function in host defense against disseminated *Candida albicans* infection in mice// FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1999. — Vol.26, №3-4. — P. 299-307.
29. Enckevort F.H., Netea M.G., Hermus A.R., et al. Increased susceptibility to systemic candidiasis in interleukin-6 deficient mice// Med. Mycol. — 1999. — Vol. 37, №6. — P. 419-426.
30. Basu S., Hodgson G., Zhang H.H., et al. «Emergency» granulopoiesis in G-CSF-deficient mice in response to *Candida albicans* infection// Blood.- 2000.- Vol. 95, №12. — P. 3725-3733.
31. Spriel A.B., van den Herik-Oudijk I.E., van de Winkel J.G. Neutrophil Fc gamma RI as target for immunotherapy of invasive candidiasis// J. Immunol. — 2001. — Vol.166, №12. — P. 7019-7022.
32. Balish E., Wagner R.D., Vazquez Torres A., et al. Mucosal and systemic candidiasis in IL-8Rh-/- BALB/c mice// J. Leukoc. Biol. — 1999. — Vol.66, №1. — P. 144-150.
33. Mencacci A., Cenci E., Bacci A., et al. Host immune reactivity determines the efficacy of combination immunotherapy and antifungal chemotherapy in candidiasis// J. Infect. Dis. — 2000. — Vol.181, №2. — P. 686-694.
34. Janeway C.A., Travers P.,Walport M., Capra J.D. Immunobiology. The immune system in health and disease// Current biology lim.- 1999.- P.138-174.
35. Vazquez-Torres A., Jones-Carson J., Wagner R.D., et al. Early resistance of interleukin-10 knockout mice to acute systemic candidiasis// Infect. Immun. — 1999. — Vol.67, №2. — P. 670-674.
36. Letterio J.J., Lehrnbecher T., Pollack G., et al. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor beta// Infect. Immun. — 2001. — Vol.69, №8. — P. 5115-5120.
37. Lilic D., Cant A.J., Abinun M., et al. Chronic mucocutaneous candidiasis. I. Altered antigen-stimulated IL-2, IL-4, IL-6 and interferon-gamma (IFN-gamma) production// Clin. Exp. Immunol. —1996. — №105. — P. 205-212.
38. Han Y., Ulrich M.A., Cutler J.E. *Candida albicans* mannan extract-protein conjugates induce a protective immune response against experimental candidiasis// J. Infect. Dis. — 1999. — Vol.179, №6. — P. 1477-1484.
39. Han Y., Riesselman M.H., Cutler J.E. Protection against candidiasis by an immunoglobulin G3 (IgG3) monoclonal antibody specific for the same mannotriose as an IgM protective antibody// Infect. Immun. — 2000. — Vol.68, №3. — P. 1649-1654.
40. Ibanez-Nolla J., Torres-Rodriguez J.M., Nolla M., et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients// Mycoses. — 2001. — Vol.44, №1-2. — P. 47-53.
41. Tollemar J., Gross N., Dolgiras N., et al. Fungal prophylaxis by reduction of fungal colonization by oral administration of bovine anti-*Candida* antibodies in bone marrow transplant recipients// Bone Marrow Transplant. — 1999. — Vol.23, №3. — P. 283-290.
42. Davies J.M., DStacey A.J., Gilligan C.A. *Candida albicans* hyphal invasion: thigmotropism or chemotropism?// FEMS Microbiol. Lett. — 1999. — Vol.171, №2. — P. 245-249.
43. Jouault T., Delaunoy C., Sendid B., et al. Differential humoral response against alpha- and beta-linked d-mannose residues associated with tissue invasion by *Candida albicans*//Clin. Diagn Lab. Immunol. —1997. — Vol.4, №3. — P. 328-333.
44. Vojdani A., Rahimian P., Kalhor H., Mordechai E.Immunological cross reactivity between *Candida albicans* and human tissue// J. Clin.Lab.Immunol.- 1996.- №48.-P.1-15.
45. Корнишева В.Г. Микозы кожи и подкожной клетчатки, патогенез, клиника, лечение: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — А., 1998.— 34с.
46. Kirkpatrick C.H. Chronic mucocutaneous candidiasis// J. Am.Acad. Dermatol. -1994.- №31.-P.514-517.
47. Morscheuser J., Vircola R., Korhonen T.K., Hacker J. Degradation of human subendothelial extracellular matrix by proteinase-secreting *Candida albicans*// FEMS Microbiol. Lett. —1997.- №153.-P.349-355.
48. Nagashima T., Miyanoshta A., Sakiyama Y., et al. Cerebral vasculitis in chronic mucocutaneous candidiasis: autopsy case report// Neuropathology. — 2000. — Vol.20, №4. — P. 309-314.
49. Rybojad M., Abimelec P., Feuilhade M., et al. Familial chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmune polyendocrinopathy. Treatment with fluconazole: 3 cases// Ann. Dermatol. Venereol. — 1999. — Vol.126, №1. — P. 54-56.
50. Лебедева Т.Н., Шевяков М.А., Бобков А.Г., Чернопятова Р.М. Аутоиммунная реакция организма при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек// Проблемы медицинской микологии. -2001.- Vol.3, №2.-P.19-22.
51. Lebedeva T.N., Ignatieva S.M., Minina S.B. и др. Peculiarities of humoral immunity in patients with candidosis. 8-th Congress of the European Confederation of Medical Mycology. — Budapest, 2002. — С. 34.

Поступила в редакцию журнала 15.11.2004
Рецензент: В.Г. Кубась