

Факторы резистентности и иммунитет при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек

А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

Host Resistance and Immunity in Superficial Fungal Infections

A. Y. Sergeev, Y. V. Sergeev

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow

Аннотация

В лекции рассматриваются иммунологические аспекты патогенеза при поверхностных грибковых инфекциях, факторы иммунитета и естественной резистентности. Дерматофитии, *Malassezia* — инфекции и кандидоз слизистых оболочек развиваются, преодолевая барьер кожи и слизистых оболочек. Он представляет сложную систему, построенную на взаимодействии микробиоты, естественных факторов микроокружения, защитных молекулах, дополняемых или регулируемых иммунными клетками. И клеточные, и гуморальные звенья иммунитета играют важную роль в защите от возбудителей поверхностных микозов. Вместе с тем, течение грибковой инфекции и жизнедеятельность дерматофитов, *Malassezia* и *Candida spp.* может приводить к развитию иммунопатологических реакций, что нередко находит клинические проявления.

Ключевые слова

Инфекционный иммунитет, грибковые инфекции, патогенез, дерматофитии, *Malassezia*, кандидоз.

Вопросы патогенеза грибковых инфекций традиционно рассматривают иммунологические аспекты резистентности макроорганизма. Представление о микозах как проявлении «сниженной сопротивляемости организма» давно стало популярным среди врачей. В целом верное, оно может быть неверно интерпретировано: во-первых, при оценке любой грибковой инфекции (онихомикоз, кандидоз кожи и пр.) как непереносимости или маркера иммунодефицита; во-вторых, при назначении иммуноотропных препаратов в лечении поверхностных микозов. Вместе с тем, барьер кожи и слизистых оболочек представляет сложную, многоуровневую систему защиты, использующую как

Summary

The lecture reviews immunological aspects of pathogenesis in superficial fungal infections, factors of immunologically mediated and natural resistance. Tinea and *Malassezia* infections together with mucocutaneous candidosis develop from overcoming the defensive barrier of skin and mucous membranes. It appears to be a complex, multi-level system based on cooperation of microbiota, natural local environment, defensive molecules, supplemented or regulated by immunocompetent cells. Both humoral and cellular branches of immunity play important role in protection from agents of superficial mycoses. However, the course of fungal infection and/or activity of dermatophytes, *Candida* and *Malassezia spp.* may lead to the development of immunological abnormalities, with possible clinical manifestation.

Keywords

Host-parasite relationship, fungal infection, immunity, pathogenesis, tinea, *Malassezia*, candidosis.

иммунологические, так и неиммунологические факторы. Далеко не все из них доступны иммунотерапевтическому воздействию на современном этапе. Настоящая работа представляет лекцию, посвященную иммунологическим и другим факторам взаимодействия макроорганизма с возбудителями главных грибковых инфекций кожи и слизистых оболочек: дерматофитами, *Candida* и *Malassezia spp.* Мы составили настоящую лекцию по материалам наших книг и других публикаций, вышедших в прошлые годы. Надеемся, что она поможет врачам лучше понять причины и механизмы развития поверхностных микозов, чтобы сделать более эффективной борьбу с ними.

Дерматофитии

Начальным этапом инфекции является попадание инфекционной артроспоры на кожу или волос с последующей адгезией к поверхности, прорастанием, ростом колонии и проникновением внутрь рогового слоя. Исследования на добровольцах показали, что грибы — дерматофиты неспособны вызывать инфекцию, находясь на неповрежденной коже. Предрасполагают к внедрению возбудителя и развитию инфекции частая мацерация и избыточная гидратация кожи, что происходит при ношении окклюзивной обуви, а в жарком климате — и одежды. Кроме того, при окклюзии повышается концентрация углекислоты, способствующей росту дерматофитов. Обильный пот смывает с поверхности кожи защитный слой липидов, препятствующий адгезии и проникновению возбудителя. Считается, что насыщенные жирные кислоты (т.н. кислоты со средней длиной цепи) и сфингозины кожного сала угнетают рост дерматофитов. Липофильный гриб *Malassezia furfur* подавляет рост дерматофитов *in vitro*, возможно, за счет расщепле-

ния триглицеридов на вредные для дерматофитов жирные кислоты. Важной является также кислотность пота, влияющая на активность протеолитических ферментов. Качественный и количественный состав секрета сальных и потовых желез изменяется с возрастом, с чем могут быть связаны возрастные изменения заболеваемости. Естественные защитные факторы кожи приведены в табл. 1.

Глубина продвижения грибковой колонии в эпидермисе ограничена. При инфекциях кожи дерматофиты редко проникают глубже зернистого слоя, где их встречают естественные и специфические факторы защиты (табл. 2). Таким образом, дерматофитная инфекция охватывает только неживые, ороговевшие ткани.

Имеющиеся данные о факторах защиты макроорганизма при дерматофитии подвергают сомнению точку зрения некоторых авторов о том, что при данной инфекции происходит лимфогематогенное распространение возбудителя или его залегание в неороговевающих тканях, омываемых кровью. Глубокие формы дерматофитии описаны у больных

Таблица 1
Защитные факторы кожи против дерматофитной инфекции

| Фактор | Действие |
|----------------------------|---|
| Целость кожного барьера | Механическое противодействие внедрению грибковой колонии |
| Секреция сальных желез | Противогрибковое действие некоторых липидов |
| Секреция потовых желез | Регуляция кислотности и содержания разных веществ на поверхности кожи |
| Постоянная микрофлора кожи | Противогрибковое действие продуктов жизнедеятельности |
| Процессы кератинизации | Постоянное обновление рогового слоя, механическое удаление (сброс) пораженных слоев |

Таблица 2
Естественные и специфические факторы иммунитета при дерматофитии

| Фактор | Действие |
|-------------------------------|--|
| Ненасыщенный трансферрин | Противогрибковое действие (конкуренция за ион железа) |
| а-2-макроглобулин | Подавление активности кератиназ |
| Комплемент | Препятствие прорастанию гиф, опсонизация, хемотаксис |
| Антитела классов А, М, G | Опсонизация |
| Нейтрофилы и макрофаги | Окислительное микробицидное действие, фагоцитоз |
| Кератиноциты | Клеточная кооперация, ускоренная кератинизация |
| Клетки Лангерганса, дендрциты | Предоставление антигена, иммунорегуляция |
| T-лимфоциты | Иммунорегуляция, стимул активности фагоцитов и кератиноцитов |

с выраженным дефицитом одного или нескольких факторов резистентности.

Ответом организма на появление и размножение дерматофитов в коже является воспалительная реакция. Антигены дерматофитов включают кератины и некоторые гликопротеины. С излечением и резистентностью к дерматофитии ассоциируется гиперчувствительность замедленного типа, клеточный иммунитет. С другой стороны, антителообразование с участием всех классов иммуноглобулинов: А, М, G, Е, наиболее интенсивно при хронической дерматофитии. На этих основаниях иммунопатогенез дерматофитии в настоящее время рассматривается в свете классической Th1–Th2 концепции.

Известно, что инфекция, вызываемая *T. rubrum*, сопровождается значительно менее интенсивной воспалительной реакцией, чем при микроспории (например, от *M. canis*). Кроме того, дерматофитии с выраженной воспалительной реакцией (например, от *T. verrucosum*) часто приводят к последующей невосприимчивости к данному возбудителю. Это отчасти можно объяснить тем, что антигены зоофильных видов более чужды организму человека, а антропофильных — наоборот, приспособлены для паразитирования. Однако были описаны феномены иммуномодуляции гликопротеином (маннаном) *T. rubrum*. Маннанные компоненты *T. rubrum*, связываясь с моноцитами, угнетают функции лимфоцитов и замедленную гиперчувствительность. Описано также угнетающее действие *T. mentagrophytes var. interdigitale* на фагоцитоз.

Воспаление, сопровождающееся выделением множества медиаторов и взаимодействием многих клеток, вызывает ускорение жизненного цикла кератиноцитов более чем в 4 раза. Это проявляется усиленным отслоением эпидермиса. В ходе данного процесса кожа изобавляется от пораженных кератиноцитов, а вместе с ними — и массы возбудителя. Чтобы поддерживать существование в роговом слое, дерматофитам приходится размножаться с одинаковой или большей скоростью, чем скорость пролиферации кератиноцитов. Однако при хронической инфекции иммунный ответ и воспалительная реакция зачастую недостаточны и не могут обеспечить адекватное размножению гриба ускорение жизненного цикла эпидермиса. Неспособность эпидермиса к адекватной регенерации может являться и самостоятельным предрасполагающим фактором, поскольку ускорение жизненного цикла происходит и при отсутствии стимула со стороны иммунокомпетентных клеток.

Дерматофитидами (общее название, частные — трихофитиды, эпидермофитиды) называются кожные сыпи, возникающие при дерматофитной инфекции, с элементами, удаленными от очага инфекции, и, как правило, не содержащими возбудителя. Дерматофитиды являются вторичной воспалительной реакцией кожи на дерматофитную инфекцию, представляя, по мнению ряда авторов, местный воспалительный ответ на проникновение грибкового антигена в кровь. Обычно эти реакции сопровождаются положительной кожной пробой (с трихофитином). Механизмы, лежа-

щие в основе дерматофитидов, в целом отражают Th2–профиль реакции на антиген возбудителя.

Malassezia–инфекции и ассоциированные состояния

Оппортунистическая природа разноцветного лишая и других ассоциированных заболеваний предполагает наличие факторов макроорганизма, контролирующего содержание колоний *Malassezia* на коже и препятствующих развитию инфекции или иной реакции. В этом отношении следует заметить, что само существование *Malassezia*–ассоциированных воспалительных дерматозов (себорейный и атопический дерматит), нередко возникающих на фоне иммунодефицита, в известной степени противоречит концепции разноцветного лишая как сугубо поверхностной инфекции без какой-либо реакции макроорганизма. Вероятно, следует признать, что определенная реакция макроорганизма на присутствие *Malassezia* на коже имеется постоянно, и у здоровых лиц, и у больных.

Тем не менее, многие формы инфекции протекают на фоне относительно сохранного иммунного статуса и реакций на антиген *Malassezia*. Изменения иммунореактивности могут проявляться более слабо выраженным лимфокиновым ответом, снижением интенсивности реакций бласттрансформации лимфоцитов.

Взаимодействие *Malassezia* с иммунокомпетентными клетками и их захват последними осуществляется по-разному. В эпидермисе такие контакты могут происходить между антигенами *Malassezia* и CD1a рецепторами клеток Лангерганса, а также между маннозилированными протеинами *Malassezia* и эпидермальными рецепторами маннозы (CD206) на «воспалительных» дендритных клетках. Помимо маннозных рецепторов, распознавание клетками моноцитарной линии может осуществляться через бета–глюкановые рецепторы или после опсонизации. *Malassezia spp.* активируют альтернативный путь комплемента. Антитела к *Malassezia* классов IgM, IgA и IgG образуются у большинства здоровых лиц, причем их титры ниже у детей младше 5 лет и у пожилых лиц. Клетки инфильтрата, появляющиеся в дерме при *Malassezia*–инфекции, представлены в основном Т хелперами. Клетки *Malassezia* в эксперименте повышают активность фагоцитов, за счет чего могут проявлять иммуномодулирующую активность. В присутствии *Malassezia* возрастает продукция провоспалительных цитокинов IL–6, IL–8 и TNF α кератиноцитами. Вместе с тем, отдельные исследования показали, что клетки *Malassezia* могут и подавлять образование ряда цитокинов, в том числе провоспалительных IL–1 α , IL–6, TNF α , индуцировать образование TGF β –1, IL–10, противостоять захвату и уничтожению фагоцитами.

Предполагается, что ограниченность инфекции поверхностными слоями эпидермиса может, как и при дерматофитии, быть обусловлена сывороточными факторами, в частности — ненасыщенным трансферрином. Этому в известной степени противоречат случаи диссеминированной *Malassezia* инфекции.

Иммунный ответ при разноцветном лишае характеризуется неспособностью противостоять внедрению мицелиальной формы *Malassezia*. Однако конкретные изменения иммунологической реактивности выражены довольно слабо и специфичны по отношению к антигену *Malassezia*. Изменения титров антител к *Malassezia* классов IgG и IgM обнаруживаются не всегда. Относительно малую иммуногенность *Malassezia* при разноцветном лишае и колонизации объясняют наличием внешней липидной оболочки, экранирующей гликопротеиновые антигены.

Доказательства роли *Malassezia* в патогенезе перхоти и себорейного дерматита включают иммунологические реакции больных на антигены *Malassezia*. Специфические реакции на антиген *Malassezia*, вернее их отличия от реакций здоровых лиц при себорейном дерматите служат весомым доказательством их ведущей роли в патогенезе. В то же время, эти данные во многом противоречивы. Наряду с исследованиями, свидетельствующими о более выраженных реакциях на антигены *Malassezia*: образовании специфических антител, реакции бласттрансформации и РТМЛ, есть работы, показывающие снижение специфической реактивности, в том числе более низкие титры антител и подавление некоторых лимфоцитарных реакций. В очагах поражения повышено содержание NK1+ и CD16+ клеток, что может указывать на реакции воспаления, независимые от Т-лимфоцитов (антиген-независимые). В то же время, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов типа IL-1, IL-6, в очагах повышается содержание и регуляторных Т-хелперных интерлейкинов. Помимо экспериментальных данных, на снижение защитной иммунологической реактивности организма при себорейном дерматите указывает частое развитие этого заболевания при СПИД. Себорейный дерматит можно встретить у 80 % больных СПИД и у 36 % ВИЧ-инфицированных, по сравнению с 8 % здоровых лиц. Себорейный дерматит является одним из наиболее ранних проявлений ВИЧ-инфекции.

Предполагаемая общая схема патогенеза себорейного дерматита сводится к тому, что рост липофильных грибов *Malassezia* на фоне расстройств метаболизма кожных липидов приводит к воспалению, вызывающему нарушения кератинизации эпидермиса волосистой части головы, которые проявляются отпадением кожных чешуек и шелушением. Одним из механизмов нарушения толерантности к *Malassezia* может служить изменение наружной липидной оболочки этих грибов.

Среди разных форм атопического дерматита с грибами *Malassezia* ассоциируют форму с преимущественным поражением лица и шеи. У больных атопическим дерматитом неоднократно обнаруживались специфические антитела класса IgE к *Malassezia*, а также положительные кожные пробы с этим антигеном. Такие реакции достоверно отличаются от реакций как здоровых лиц, так и больных себорейным дерматитом. В то же время, при атопическом дерматите с обнаружением специфических антител класса IgE связана именно локализация сыпи на лице.

Открыты основные антигены *M. globosa* (Malg46a, Malg46b и Malg67), на которые вырабатываются антитела класса IgE у больных атопическим дерматитом, также реагирующие с антигенами *M. restricta* и другими. В настоящее время созданы рекомбинантные аллергены для *M. furfur* (Malf1). С помощью антигенов *Malassezia* показана индукция IL-4 и пролиферации лимфоцитов у больных атопическим дерматитом. Кроме того, предполагается, что грибы *Malassezia* приводят к развитию реакций Th2 профиля, способствуя созреванию дендритных клеток моноцитарной линии.

Кандидоз полости рта

Начальным событием в развитии кандидной колонизации или инфекции считается адгезия грибковой клетки к какой-либо поверхности в полости рта. Попадая в полость рта, клетка любого микроба оказывается в сложной экосистеме, среде обитания неоднородной и зависящей от влияния разных факторов.

Разные типы эпителия, выстилающие поверхность десен, языка, щек или неба, зубы, зубные протезы, требуют разных способностей в адгезии к ним. В различных участках полости рта поддерживаются разные кислотность, окислительно-восстановительный потенциал, содержание кислорода, углекислоты и питательных веществ. Эти факторы создают условия для заселения разных участков полости рта теми микробными ассоциациями, для которых эти условия наиболее приемлемы. Взаимодействие *Candida spp.* с другими микробами оральной экосистемы может быть как полезно, так и губительно для первых.

Коагрегация вместе с другими микробами полости рта, *Fusobacterium* и *Actinomyces*, *Streptococcus spp.* и др. в присутствии слюны считается одним из факторов, влияющих на адгезию *C. albicans*. Это определяется количеством и составом бактериальной микрофлоры, могущей как существенно ухудшать кандидную адгезию, так и способствовать образованию биопленки. Экспрессия кандидных адгезинов к слизистой и бактериям происходит, по-видимому, одновременно. Микробы могут расщеплять вещества макроорганизма с помощью своих ферментов, тем самым помогая другим микробам, таких ферментов не имеющим. *Candida spp.* устойчивы к действию гидроксида кальция, что, наряду со способностью к выживанию вместе с некоторыми бактериями, может объяснять их выделение при хроническом периодонтите. ВИЧ ассоциированные периодонтит и гингивит могут способствовать кандидной колонизации и инфекции.

Антагонистическое влияние бактерий включает конкуренцию за рецептор адгезии и питательные вещества, создание неблагоприятной среды обитания за счет продуктов собственной жизнедеятельности, выработку микробицидных веществ. Предполагается, что некоторые бактерии сдерживают рост *Candida*, вырабатывая фунгицидные вещества, к которым, в частности, относятся перекись водорода и нитрит. В настоящее время установлен примерный состав оральной микрофлоры, подавляющей рост *Candida spp.*

Лечение антибактериальными препаратами приводит к быстрой смене количественного и качественного состава микрофлоры полости рта с преобладанием некоторых видов микробов, в том числе *Candida spp.* Лишаясь конкурентов и антагонистов, грибы получают возможность адгезии, ускоренного роста и колонизации.

Адгезия *Candida spp.* к поверхности акриловых протезов и слизистой оболочке обеспечивается различными механизмами: в первом случае — гидрофобными связями и электростатическими силами, во втором — сложными лиганд–рецепторными взаимодействиями. Способствуют адгезии некоторые белки слюны, а также действие нейраминидазы.

Состоявшаяся адгезия не является гарантией будущей колонизации. Для того, чтобы завоевать экосистему полости рта, грибковым клеткам надо выжить и размножиться. Этому способствуют и препятствуют разные факторы.

Для *Candida spp.* полость рта с ее приятно низкой для грибов кислотностью и регулярным снабжением легкоусвояемыми сахарами представляет подходящую среду обитания (табл. 3) Кислая среда обеспечивает существование, а при достатке углеводов — и быстрое размножение в дрожжевой фазе, а также активность протеиназ, разрушающих защитные факторы макро-

организма. Активность протеолитических ферментов *Candida spp.* при кандидозе полости рта достоверно выше, чем у здоровых. Временный дефицит глюкозы способствует образованию мицелиальной фазы и адгезии, а в присутствии глюкозы стимулируется образование биопленки. Некоторые сахара способствуют выживанию грибковых клеток под действием микробицидных факторов.

Слюна, помимо своих физико–химических свойств и содержащихся в ней антимикробных факторов, оказывает противогрибковое действие механического характера. Во–первых, со слюной удаляются не успевшие закрепиться на поверхности клетки *Candida*. Во–вторых, обтекая твердые поверхности полости рта, слюна препятствует адгезии к ним. В третьих, со слюной удаляются остатки питательных веществ, особенно углеводов. Этими свойствами слюны объясняется то, что гипосаливация и ксеростомия способствуют кандидной колонизации. Кроме того, по данным зарубежных авторов, лица с ксеростомией склонны к употреблению богатой углеводами пищи.

Микробицидные факторы, содержащиеся в слюне, делят на специфические и неспецифические. Основным специфическим фактором служит секреторный иммуноглобулин А (S–IgA), вырабатываю-

Таблица 3
Естественные факторы, влияющие на экосистему полости рта и кандидную колонизацию

| Компонент | Стабилизирующие факторы | Модифицирующие факторы | Значение |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Температура 34–36° С | Кровообращение | Горячая/холодная пища | Пригодна для роста в дрожжевой фазе и перехода в мицелиальную |
| РН 6,7–7,3 больше в области десен | Карбонатный и др. буферы слюны | Жизнедеятельность бактерий подкисляет среду, при приеме углеводов до рН=5,0 | Снижение рН приводит к изменению состава микрофлоры, способствует росту грибов в дрожжевой фазе. Повышение рН около десен способствует росту периодонтогенных бактерий и образованию мицелиальной фазы |
| Redox–потенциал | Слюна (+)158–542 mV | Образование микробного налета (бляшек) на зубах | Сдвиги приводят к изменению состава микрофлоры (аэробы/анаэробы), смене фаз роста <i>Candida</i> |
| Питательные вещества | Слюна, междесенная жидкость (источники углеводов, азота, факторов роста, минеральных солей и др.) | Диета | Избыток сахаров способствует быстрому росту в дрожжевой фазе, образованию пленки. Дефицит сахаров способствует переходу в мицелиальную фазу |

щийся строго против антигенов *Candida spp* при контакте макроорганизма с ними. Неспецифические факторы вырабатываются постоянно против многих микробов. Такими факторами являются муцины, разные гликопротеины слюны, лактоферрин, лизоцим, пероксидаза, белки-статины (табл. 4).

Лактоферрин, вырабатываемый вставочными клетками слюнных протоков, и его ненасыщенный вариант — аполактоферрин, связывают железо, необходимое для жизнедеятельности микробов и оказывают непосредственное микробицидное действие.

Лизоцим взаимодействует с протеогликаном клеточных стенок, разрушая гликозидные связи, что приводит к истончению и исчезновению внешних слоев клеточной стенки и с моновалентными анионами, дестабилизируя клеточную мембрану, а также подавляет действие кандидных протеиназ. Содержание лизоцима повышается в ответ на кандидную колонизацию. Есть данные о том, что лизоцим может стимулировать образование проростковых трубок.

Пероксидаза вырабатывается ацинарными клетками слюнных желез и использует тиоцианат слюны и перекись водорода, образующуюся в процессе жизнедеятельности бактерий. В результате появляются сильные окислители (гипотиоцианит и гипотиоциановая кислота), повреждающие сульфгидрильные связи и тем самым нарушающие гликолиз и транспорт углеводов в микробной клетке. Кроме того, пероксидаза предотвращает повреждение, вызываемое перекисью водорода и избытком протонов.

Гистатины — это семейство (12) богатых гистицином катионных белков слюны с массой 3–5 кДа, синтезируемых ацинарными клетками. Гистатины оказывают прямое фунгицидное действие, различное у разных типов белков и не до конца изученное. Наибольшей активностью в уничтожении бластококцидий обладает наиболее изученный и наименее подверженный влиянию pH и фазы роста гриба гистатин 5, в подавлении герминации — гистатин 3. Клетки *C. albicans* несут рецептор к гистатину 5 мас-

сой 67 кДа. Внутриклеточной мишенью для гистатина 5 является митохондрия. Взаимодействие приводит к потере трансмембранного потенциала, выходу АТФ и энергетической гибели клетки.

Интенсивность кандидной колонизации находится в зависимости от концентрации гистатинов, их уровень повышается при кандидозе полости рта. При ВИЧ-инфекции их количество сокращается. Замечательные свойства гистатинов делают перспективным клиническое применение их рекомбинантных препаратов, в том числе у устойчивых к антимикотикам видов грибов.

Гистициновые домены муцина (MUC7-1) также могут выполнять функции гистатинов.

Цистатины — богатые цистеином белки-ингибиторы протеаз — по-видимому, не оказывают подавляющего действия на *Candida spp*. Активность цистатинов существенно снижается в присутствии кандидных протеиназ и, кроме того, у *C. albicans* есть собственные цистатины.

Неспецифические факторы проявляют синергизм по отношению друг к другу (например, лизоцим, гистатины и пероксидаза) и специфическим факторам (муцины и S-IgA, S-IgA и лактоферрин, S-IgA и пероксидаза), иногда антагонизм (лактоферрин и пероксидаза).

Десенные щели омываются не слюной, но десенной жидкостью, по составу близкой к плазме крови. В десенной жидкости содержатся иммуноглобулины классов А, М и G, компоненты комплемента, трансферрин. Клеточные элементы представлены в основном полиморфно-ядерными лейкоцитами (90 %), также синтезирующими пероксидазу и лизоцим, среди мононуклеаров преобладают В лимфоциты. Десенная жидкость в меньшей степени стимулирует активность своих нейтрофилов, чем слюна.

S-IgA в настоящее время рассматривается как один из ключевых факторов, противостоящих микробной колонизации в полости рта. Иммуноглобулин А вырабатывается плазмоцитами ацинусов и протоков слюнных желез, затем распознается рецепторами

Таблица 4
Неспецифические микробицидные факторы слюны

| Фактор | Действие |
|---|--|
| Муцины MG1, масса > 1000 кДа MG2, масса около 125 кДа | Экранирование рецепторов адгезии, блокирование адгезинов микробов, помощь в их агрегации и удалении, прямое фунгицидное действие |
| Лактоферрин | Захват железа, прямое микробицидное действие |
| Лизоцим | Разрушение гликозидных связей клеточных стенок, дестабилизация мембраны, агрегация микробов, блокирование протеиназ |
| Пероксидаза | Расстройство метаболизма микробов, предотвращение повреждения тканей |
| Гистатины | Прямое фунгицидное действие |
| Цистатины | Подавление протеиназ |

PigR прилежащих к ним эпителиальных клеток, в комплексе с этим рецептором поглощается и выводится на поверхность. Часть рецептора разрушается, другая часть в виде секреторного компонента (S) остается связанной с димером иммуноглобулина. Синтезу IgA зрелыми плазмочитами слюнных желез предшествуют предоставление антигена их предшественникам В лимфоцитам в слюнных железах и протоках, миграция предшественников в органы MALT кишечной (GALT) и, возможно, окологлоточной (NALT) лимфоидной ткани, созревание и обратная миграция зрелых клеток в слюнные железы и протоки.

Итак, в слюне присутствуют S-IgA, которые связываются с антигенами, поступающими в слюну из эпителиальных клеток. В слюне также присутствуют другие компоненты иммунной системы, такие как антитела к Candida spp. и другие микроорганизмы.

К эффектам S-IgA относят также подавление герминации *C. albicans*, причем в клеточной стенке грибов содержатся факторы, препятствующие действию S-IgA. Сывороточный IgA не оказывает такого действия.

Нейтрофилы полости рта несут большее число рецепторов к IgA (FcαR), чем нейтрофилы периферической крови.

Существует мнение, что S-IgA эффективен преимущественно в борьбе с кандидной колонизацией, на ранних стадиях и в острых формах кандидоза полости рта. Несмотря на то, что секреторный компонент предохраняет S-IgA от разрушения микробами, *Candida spp.* (особенно *C. albicans* и *C. tropicalis*) могут лизировать S-IgA. При кандидной инфекции, особенно в ее хронической стадии, в борьбу с микробами активнее включаются клеточные факторы, фагоциты и Т лимфоциты. Фрагменты клеточной стенки *C. albicans* способствуют образованию факторов хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов — MChP1 и IL-8. В активации IL-1α зависимых реакций нейтрофилов против *Candida spp.* принимает участие IFNα. Аспаргатные протеиназы *Candida* ослабляют фагоцитоз нейтрофилами полости рта.

Нейтрофилы полости рта в большей степени способны к фагоцитозу, опосредованному альтернативным путем активации комплемента. Есть данные о том, что S-IgA может оказывать негативное действие на этот процесс, закрывая грибковые рецепторы.

При кандидозе полости рта отмечалось сниженное содержание S-IgA, числа и функции Т лимфоцитов, уровня IFNγ. Повышение S-IgA коррелирует со степенью колонизации, отмечается при ВИЧ инфекции и наиболее выражено при СПИД. При кандидозе полости рта повышается содержание преимущественно 1 подтипа S-IgA.

Среди факторов, ослабляющих фагоцитоз *Candida spp.* при кандидозе полости рта, было отмечено действие фтора, содержащегося во многих зубных пастах.

Вагинальный кандидоз

Считается, что в патогенезе кандидного вульвовагинита принимают участие многие факторы, находящиеся в сложном взаимодействии. К ним традиционно относят дисбаланс микрофлоры влагалища, влияние половых гормонов и иммунодефицит.

Изменению состава микрофлоры влагалища уделяют внимание многие авторы. Известно, что в отсутствие *Candida spp.* число других микроорганизмов во влагалище увеличивается, а лечение антибактериальными средствами приводит к росту числа *Candida spp.* Однако конкретные взаимоотношения микроорганизмов и их роль в развитии кандидной колонизации и инфекции остаются невыясненными.

Основным компонентом вагинальной микрофлоры являются лактобациллы разных видов, их содержание в норме составляет 1×10^{10} КОЕ/мл. Лактобациллы вырабатывают молочную среду, подкисляя среду (норма pH < 4,5), а также ряд микробицидных факторов и перекись водорода (H₂O₂), за счет которых подавляется рост многих микроорганизмов, прежде всего бактерий. Отмечено также подавление герминации и роста *C. albicans* в присутствии лактобацилл.

Не все лактобациллы способны к образованию перекиси водорода. В одной из работ наблюдали обратное отношение между количеством продуцирующей H₂O₂ лактобацилл и *Candida spp.*, а также то, что кандидная колонизация происходит при преобладании непродуцирующих перекись штаммов. По другим данным, при кандидной вагинальной колонизации сохраняется нормальный «защитный» морфотип лактобацилл. В сравнительном исследовании было показано, что при вагинальном кандидозе, в том числе его хронической рецидивирующей форме, сохраняется общее число лактобацилл и преобладание обычных видов. Кроме того, полная элиминация лактобацилл не приводит к росту кандидной колонизации или инфекции. Врачебная практика также показывает, что, в отличие от бактериального вагиноза, большинство случаев вульвовагинального кандидоза не сопровождается заметным снижением числа лактобацилл.

Допускается роль других бактерий — членов микрофлоры влагалища в противостоянии кандидной колонизации. Бактерии конкурируют с *Candida spp.* за питательные вещества, рецепторы адгезии, выделяют фунгицидные факторы.

Предположено, что грамотрицательные бактерии в большей степени антагонизируют с *Candida spp.*, чем грамположительные. Была выявлена ассоциация кандидного вагинита с преобладанием грамположительных кокков и грамотрицательных бацилл. Вне кандидной инфекции зачастую имеется обратное взаимоотношение между выделяемостью *Candida spp.* и *Peptostreptococcus*, грамположительными кокками и бациллами.

В целом следует признать, что изменения аэробной и анаэробной микрофлоры влагалища при кандидозе в большинстве случаев выражены слабо и не позволяют утверждать о наличии дисбактериоза, требующего медикаментозной коррекции.

Влияние женских половых гормонов и гормональных контрацептивов, способствующее развитию инфекции, с современных позиций представляется более разносторонним и сложным по сравнению с тем, что было известно о нем ранее. Наиболее часто упоминавшимися механизмами действия гормонов были повы-

шение содержания гликогена в эпителиоцитах и сдвиги рН. Кроме того, допускалось прямое стимулирующее действие эстрогенов на рост грибов. Несомненно, большая насыщенность эпителия легко доступными источниками энергии наряду с повышением рН в определенной степени способствуют кандидной колонизации. Тем не менее, рН при беременности существенно не изменяется. Прямое влияние гормонов на рост вагинальной флоры также окончательно не доказано. Установлено, что вагинальная жидкость у беременных, у принимающих гормональные контрацептивы и у женщин контрольной группы одинаково стимулирует рост *Candida spp.* С другой стороны, в эксперименте эстрогены способствуют кандидной колонизации влагалища и увеличению количества и состава вагинальной микрофлоры.

Внимание современных исследователей в большей степени привлечено к влиянию половых гормонов на строение эпителия, способствующее лучшей адгезии к нему. Эстрогены повышают avidность вагинального эпителия к *Candida spp.* Известно, что прогестерон также стимулирует адгезию грибов к эпителию гениталий. Более того, клетки дрожжей имеют рецепторы, распознающие половые гормоны.

Значительный интерес представляет взаимодействие половых гормонов и механизмов иммунологической защиты при кандидозе. Во время беременности и при приеме гормональных контрацептивов снижаются функции лимфоцитов. Эстрогены подавляют функции NK клеток и нейтрофилов. Прогестерон, действуя на моноциты, угнетает бласттрансформацию лимфоцитов на антигены *Candida*. В фолликулярной фазе менструального цикла больных рецидивирующим вагинальным кандидозом отмечается снижение IFN γ и пролиферативного ответа Т лимфоцитов при стимуляции антигенами *C. albicans* по сравнению с лютеиновой фазой и обследуемыми из контрольной группы.

Иммунологические составляющие системы антиинфекционной защиты влагалища подверглись тщательному исследованию лишь в последние годы. Оказалось, что они во многом схожи с механизмами защиты полости рта и кожи, но при этом имеют ряд отличительных свойств. В слизистой и подслизистой содержатся клетки Лангерганса и макрофаги, предоставляющие антигены лимфоцитам. Т лимфоциты подслизистой способны к миграции в эпителий. Т лимфоциты влагалища отличаются преобладанием CD4+ рецепторов и более высоким, чем в периферической крови, иммунорегуляторным индексом. Кроме того, содержание g/d Т лимфоцитов в вагинальной подслизистой гораздо выше, чем в других средах организма (15–50 % и 3 %, соответственно). CD4+ Т лимфоциты влагалища отличаются от лимфоцитов периферической крови и некоторыми другими свойствами, в частности — не распознают некоторые антигены. В ткани влагалища и в секрете преобладают иммуноглобулины классов G и A, большей частью вырабатываемые вне влагалища.

Рядом исследований показано снижение фагоцитоза и некоторых клеточных реакций при рецидивиру-

ющем вагинальном кандидозе, однако в значительно большем числе работ существенных изменений по сравнению с контрольными группами не отмечалось. Рецидивирующий вагинальный кандидоз не ассоциируется также с дефицитом секреторного и общего IgA, хотя дефекты покрытия грибковых клеток S-IgA или разрушение иммуноглобулина кандидными протеиназами могут иметь место.

При ВИЧ инфекции носительство и заболеваемость повышаются с развитием иммунодефицита при уровне CD4+ Т лимфоцитов ниже 500/мл. В то же время при исследовании лимфоцитов периферической крови больных при обострении рецидивирующего вагинального кандидоза и вне его, как правило, не выявляется различий с контрольной группой. В связи с этим было высказано предположение о том, что заболеванию не предшествует общее расстройство Т клеточного иммунитета как предрасполагающий фактор, а снижение реактивности в замедленной кожной пробе у части больных обуславливается иммунологическими изменениями во время заболевания. Расстройство иммунитета при вагинальном кандидозе имеет преимущественно местный характер.

Отмечается ассоциация вагинального кандидоза с атопическим состоянием, в частности, с сезонным аллергическим ринитом и пищевой аллергией, вагинальный кандидоз часто сопровождается положительной кожной пробой немедленного (I/III), но редко — замедленного (IV) типа. Наши данные также показали, что у пациенток с хроническим рецидивирующим вагинальным кандидозом реакции I (атопического) типа на антигены *C. albicans* встречаются достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы, где преобладали реакции III типа. При этом около 20 % из обследованных пациенток имели атопический анамнез.

У большинства женщин с активным ВК выявляются высокие уровни IgE в вагинальной жидкости. В то же время повышается содержание простагландина E₂, который, как известно, оказывает угнетающее действие на опосредованную макрофагами пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены *Candida*. Кроме того, PGE₂ стимулирует герминацию *C. albicans*. Спустя 16–18 ч после появления на вагинальной слизистой антигенов *Candida spp.* отмечается усиленное образование провоспалительных цитокинов I типа, а также гистамина, который стимулирует образование PGE₂.

Эти и другие данные позволили предположить, что при отсутствии существенных изменений лимфоцитов периферической крови в ткани влагалища развивается локализованный специфический иммунодефицит по отношению к антигенам *Candida*. По цитокиновому статусу этот иммунодефицит соответствует профилю Th₂, с преобладанием IL-4, 10 и зависимых от него реакций I типа гиперчувствительности. Поскольку Th₁ и Th₂ реакции взаимно угнетают друг друга, становится ясной вероятная природа ослабленной защиты влагалища от *Candida*, а именно — подавление протективных реакций Th₁ профиля.

Это может обуславливаться разными факторами. В частности, преобладание Th₂ реакций объясняют

антигенной перегрузкой при кандидной колонизации. Снижение антигенной нагрузки после проведенного этиотропного лечения приводит к восстановлению нормальной иммунореактивности. Следует учитывать также иммуномодуляцию антигенами *Candida* и влияние половых гормонов.

Соотношением реакций Th1 и Th2 профилей объясняют и различные варианты течения кандидоза. Так, манифестные формы вульвовагинального кандидоза при выраженной колонизации (положительная микроскопия, более 1×10^{10} КОЕ *Candida*/мл) могут быть обусловлены снижением Th1 реакций при повышении Th2, манифестные формы при слабой колонизации (отрицательный результат микроскопии, менее 1×10^{10} КОЕ *Candida*/мл) — повышением Th2 при сохранном Th1 профиле, а неманифестные формы при выраженной колонизации — снижением реакций обоих типов.

Таким образом, наиболее распространенные поверхностные микозы человека развиваются на коже или слизистых оболочках — сложной среде с особой, сложившейся в зависимости от локализации, системой защиты, находящейся под контролем и во взаимодействии с иммунокомпетентными клетками. Особенности локального иммунитета на коже, слизистой оболочке полости рта или гениталий далеко не всегда позволяют воздействовать на течение хронической *Candida*-инфекции с помощью современных иммунотерапевтических препаратов. Неясность сохраняется и в отношении специфической иммунотерапии дерматофитий. С другой стороны, не всегда оказывается эффективной и этиотропная терапия состояний, ассоциированных с колонизацией *Malassezia spp.* Требуется дальнейшее изучение иммунитета при поверхностных микозах и поиск новых средств иммуноинтервенции при тех формах заболеваний, когда она может быть обоснована.