



Особенности интерферонового статуса при кандидозном вагинозе

Е.А. Левкова, д.м.н., проф., А.В. Комолова, Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.,
А.Л. Тутельян, д.м.н., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Левкова, elenaalevkova@gmail.com

Для цитирования: Левкова Е.А., Комолова А.В., Татаурщикова Н.С., Тутельян А.Л. Особенности интерферонового статуса при кандидозном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (38): 46–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-38-46-49

Заболеваемость кандидозным вульвовагинитом за последние два десятилетия демонстрирует устойчивый рост. В настоящее время этот тип инфекции занимает второе место по распространенности после бактериального вагиноза. Грибковая инфекция в 15–40% случаев является причиной поражения вульвы и влагалища. Примерно 75% женщин сталкиваются с этой проблемой хотя бы раз в жизни. У 40–50% женщин наблюдаются рецидивы вульвовагинита, а у 5–8% заболевание становится хроническим.

Цель работы – изучить параметры интерферонового статуса у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим кандидозом.

Материал и методы. Дизайн исследования был представлен 32 женщинами в возрастном диапазоне от 19 до 45 лет. Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз кандидозного вульвовагинита и наличие не менее четырех рецидивов заболевания в течение года, предшествующего исследованию.

Критериями исключения считали наличие у пациенток инфекций, передаваемых половым путем, наличие неспецифических вульвовагинитов, беременность, лактацию, прием антибактериальных препаратов в течение шести месяцев, предшествующих исследованию.

Результаты. В ходе последних исследований патогенеза рецидивирующих инфекционных процессов, в том числе кандидозного вульвовагинита, показано, что основной причиной их формирования являются врожденные дефекты местного иммунитета слизистой оболочки влагалища. Основную роль в формировании хронического течения инфекционного процесса отводят дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты обозначенных исследований демонстрируют, что концентрация интерферонов (ИФН), в частности ИФН- γ , является значимым показателем состояния местного иммунитета и может быть рассмотрена в качестве критерия для назначения иммуномодулирующих препаратов при лечении рецидивирующих генитальных инфекций.

Заключение. Данные о снижении продукции ИФН (сниженный интерфероногенез) свидетельствуют о наличии дефектов врожденного иммунитета.

Дефекты в системе интерферонов с полным или частичным «выпадением» различных звеньев системы (ИФН- α/β или ИФН- γ) могли стать причиной или следствием острых (частые инфекционные заболевания у пациенток) и хронических рецидивирующих грибковых инфекций. При этом прослеживалась четкая связь между показателями ИФН-статуса, тяжестью заболевания и коморбидностью.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, интерфероновый статус, цитокины



Грибы рода кандиды широко распространены у млекопитающих и относятся к условно-патогенной флоре.

Candida albicans – разновидность дрожжеподобных грибов, которые максимально определяются на слизистых оболочках кишечника и кожи и насчитывают более 150 видов. Согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», в норме у здоровых взрослых в пересчете на 1 г кала должно содержаться не более 10^4 колониеобразующих единиц грибов рода *Candida*, у детей до года – не более 10^3 . Представители этого рода также встречаются во влагалище и половых путях у 10–17% здоровых женщин, у беременных в 33% случаев, никак себя не проявляя.

В настоящее время заболеваемость кандидозом во всем мире возрастает и является второй по частоте причиной патологических влагалищных выделений после бактериального вагиноза [1].

Действие на организм любых дестабилизирующих факторов приводит к изменению работы иммунной системы с формированием либо динамичной, либо статичной иммунной недостаточности с клиническими проявлениями «инфекционного синдрома».

Цель работы – изучить параметры интерферонового статуса у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим кандидозом.

Материал и методы

Дизайн исследования был представлен 32 женщинами в возрастном диапазоне от 19 до 45 лет.

Критериями включения в исследование были:

- ✓ подтвержденный диагноз кандидозного вульвовагинита (КВВ);
- ✓ наличие не менее четырех рецидивов заболевания в течение года, предшествующего исследованию.

Критериями исключения считали:

- ✓ наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- ✓ наличие неспецифических вульвовагинитов;
- ✓ беременность;
- ✓ лактацию;
- ✓ прием антибактериальных препаратов в течение шести месяцев, предшествующих исследованию.

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 г.).

Соматический профиль участниц имел следующие особенности. Так, 27 женщин из выборки были часто и длительно болеющими, при этом антибактериальные средства применялись менее одного раза в год, две женщины имели дефицит веса в пределах 10%, три – избыточную массу тела.

Дополнительно у часто болеющих пациенток был оценен индекс соматической отягощенности (количество нозологических форм у одного пациента), который составил 1,14 и был представлен следующим образом: девять женщин имели аллергический

ринит, в том числе сезонный, одна женщина – хронический пиелонефрит с обострением один раз в год, 13 женщин – хронический гастроудодит с обострением один и более раз в год, три женщины – хронический тонзиллит с обострением один и более раз в год, две – дисгидротическую экзему с обострением в осенне-весенний период, три женщины – железодефицитную анемию.

Таким образом, у 27 женщин в 31 случае, не считая частоты респираторной инфекционной патологии, встречались разнообразные инфекционно-соматические состояния и заболевания.

Материалом для исследования служила венозная кровь. В общеклинических исследованиях оценивали общий анализ крови (количество лейкоцитов, относительное и абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов), в иммунологическом профиле – интерфероновый статус.

Методика определения интерферонового статуса включала комплексное определение в крови пациенток уровня интерферонов (ИФН) I и II типов и циркулирующего (сывороточного) ИФН [2, 3].

Оценка инфекционной контаминации осуществлялась методом прямой микроскопии и в тестах полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Фемофлор), включающих качественное и количественное определение состава микрофлоры урогенитального тракта женщин.

Для статистического анализа результатов исследования использовали стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по Фишеру – Стьюденту, описанные в специальных руководствах.

Различия средних величин принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При рецидивирующем КВВ существенно снижается качество жизни пациенток.

Как видно из табл. 1, пациентки с частыми рецидивами заболевания указывают на постоянную сухость слизистых оболочек, их ранимость и зуд от слабоинтенсивного до выраженного. В интермиттирующем варианте проявляются такие симптомы, как неприятный запах и творожистые выделения.

Согласно данным табл. 1, самыми выраженными симптомами у пациенток были зуд и сухость слизистых оболочек.

Проспективные исследования позволили выявить следующие особенности у пациенток с хронической кандидозной инфекцией: в общем анализе крови количество лейкоцитов было на нижней границе нормы и составило $4,15 \pm 0,31 \times 10^{12}$. В лейкоцитарной формуле определялась лимфоцитарно-моноцитарная ассоциация: относительное количество лейкоцитов составило $40,71 \pm 0,41\%$, моноцитов – $12,52 \pm 0,83\%$. Следовательно, при обострении КВВ происходит активация клеточных параметров как врожденного (моноциты), так и приобретенного (лимфоциты) иммунитета.

У всех женщин результаты исследования на грибы рода кандиды были положительными только при



Таблица 1. Оценка клинических симптомов КВВ

№ п/п	Симптом	Частота встречаемости, %	Интенсивность
1	Зуд	84,37 (n = 27)	5
2	Сухость слизистых оболочек	81,25 (n = 26)	4
3	Ранимость (кровоточивость)	65,62 (n = 21)	5
4	Выделения	62,50 (n = 20)	3
5	Неприятный запах	46,87 (n = 15)	3

Примечание: интенсивность симптомов от нуля (клинические проявления отсутствуют) до пяти (максимально выраженные клинические симптомы).

Таблица 2. Уровень ИФН в зависимости от частоты рецидивов КВВ, Ед/мл

№ п/п	Частота рецидивов (количество пациентов)	Уровень ИФН-α	Уровень ИФН-γ
1	Один раз в год (n = 5)	628,42 ± 59,15	122,38 ± 11,83
2	От двух до четырех раз в год (n = 9)	586,41 ± 55,21	102,34 ± 8,14
3	Более четырех раз в год (n = 11)	472,54 ± 42,17	85,41 ± 7,52
4	Непрерывно рецидивирующий КВВ (n = 7)	295,31 ± 18,24	32,86 ± 3,73

ПЦР-диагностике, титр превышал 10^4 , микроскопические исследования в 28% случаев не определяли наличие дрожжеподобных грибов.

Известно, что иммунный статус женщин с КВВ на определенном коморбидном фоне характеризуется дисбалансом факторов системного и локального антиинфекционного иммунитета.

Интересным, на наш взгляд, был факт изменения параметров интерферонового статуса.

В ходе последних исследований патогенеза рецидивирующих инфекционных процессов, в том числе КВВ, показано, что основной причиной их формирования являются врожденные дефекты местного иммунитета слизистых оболочек влагалища [4, 5]. Ведущую роль в формировании хронического течения инфекционного процесса отводят дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты обозначенных исследований демонстрируют, что концентрация ИФН, в частности ИФН-γ, является значимым показателем состояния местного иммунитета и может быть рассмотрена в качестве критерия для назначения иммуномодулирующих препаратов при лечении рецидивирующих генитальных инфекций [6–8].

Согласно данным литературы, условная норма для ИФН-α составляет 640 Ед/мл, для ИФН-γ – 128 Ед/мл.

У пациенток с одним рецидивом в год отмечалась лишь тенденция к уменьшению уровня ИФН-α, концентрация ИФН-γ была в норме.

Как видно из табл. 2, по мере нарастания частоты рецидивов в исследуемых группах существенно снижалась концентрация ИФН. Так, у женщин с рецидивами от двух до четырех раз в год отмечалась отчетливая тенденция к снижению уровня как ИФН-α, так и ИФН-γ – 586,41 ± 55,21 и 102,34 ± 8,14 Ед/мл соответственно.

В группе женщин с непрерывно рецидивирующим течением кандидоза (n = 7) уровень ИФН-α уменьшился в 2,16 раза, уровень ИФН-γ – в четыре раза.

Полученные нами данные согласуются с результатами отечественных исследований в отношении значительности изменений в системе интерферонов, особенно ИФН-γ, при КВВ [9].

При рецидивах чаще одного раза в год нарушения нарастали. При этом чем старше были пациентки, тем сильнее были негативные изменения. Средний возраст семи пациенток, у которых были критические значения ИФН, находился в диапазоне $41,20 \pm 3,04$ года. Если учитывать, что система ИФН является частью врожденного иммунитета и представляет собой биологическую норму, то этот факт становится особенно интересным.

Известно, что ИФН сформировались в филогенезе тогда же, когда сформировалась иммунная система у позвоночных. Однако изначально эта система отличается от иммунной системы, так как объект действия ИФН – чужеродные нуклеиновые кислоты, и способы их распознавания и элиминации не имеют сходства со способами распознавания и элиминации чужеродных белков. Система ИФН не имеет ни специализированных клеток, ни органов, она существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации (нуклеиновой кислоты). Если эволюция иммунной системы шла по пути увеличения разнообразия антител и специализации клеток иммунной системы, то эволюция системы ИФН – по пути видовой специфичности распознавания «своего и чужого». Этот «шаблон» присущ всему врожденному иммунитету. Вероятно, снижение параметров интерферонового статуса связано с заложенной генетической нормой в рамках определенных «референсных» значений, отражая возможность его снижения.

Кроме прямой зависимости уровня ИФН от частоты инфекционной патологии и возраста на значения интерферонового статуса влияли колебания веса как в сторону снижения, так и увеличения.



Существенные нарушения фиксировались у пациентов с анемией, пиелонефритом и аллергическим ринитом.

Практически не изменялся уровень ИФН- γ у пациентов с хроническим тонзиллитом и патологией желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Полученные данные о снижении продукции интерферонов (сниженный интерфероногенез) свидетель-

ствуют о наличии дефектов врожденного иммунитета.

Дефекты в системе ИФН с полным или частичным «выпадением» различных звеньев системы (ИФН- α/β или ИФН- γ) могли стать причиной или следствием острых (частые инфекционные заболевания у пациентов) и хронических рецидивирующих грибковых инфекций. При этом прослеживалась четкая связь между показателями ИФН-статуса, тяжестью заболевания и коморбидностью. 🍎

Литература

1. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A., et al. Hidden killers: human fungal infections. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (165): 165rv13.
2. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови. *Вопросы вирусологии.* 1988; 4: 433–436.
3. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П., Носик Н.Н. Интерфероновый статус в норме. *Иммунология.* 1986; 3: 52–54.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал.* 2017; 26: 1965–1970.
5. Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2019; 2 (2): 139–142.
6. Cassone A., De Bernardis F., Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention. *Infect. Immun.* 2007; 75 (10): 4675–4686.
7. Fidel Jr. P.L. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2005; 18 (2): 107–111.
8. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии). СПб.: СПбМАПО, 2008.
9. Симбарская М.Л., Долго-Сабурова Ю.В., Мирзабалаева А.К. и др. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Проблемы медицинской микологии.* 2012; 14 (3): 32–37.

Features of Interferon Status in Candidiasis Vaginitis

E.A. Levkova, MD, PhD, Prof., A.V. Komolova, N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., A.L. Tutelyan, MD, PhD, corresponding member RAS

Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

Contact person: Elena A. Levkova, elenaalevkova@gmail.com

The incidence of candidiasis vulvovaginitis has shown steady growth over the past two decades. Currently, this type of infection is the second most common after bacterial vaginosis. Fungal infection is the cause of 15 to 40% of vulvar and vaginal lesions. Approximately 75% of women face this problem at least once in their lives. 40–50% of women have relapses of vulvovaginitis, and 5–8% of the disease becomes chronic.

The purpose of the work – to study the parameters of interferon status in women of reproductive age with recurrent candidiasis.

Material and methods. The design of the study was presented by 32 women in the age range from 19 to 45 years. The criteria for inclusion in the study were confirmed diagnosis of candidal vulvovaginitis, the presence of at least four relapses of the disease during the year preceding the study. The exclusion criteria were considered to be the presence of sexually transmitted infections in patients, the presence of nonspecific vulvovaginitis, pregnancy, lactation, taking antibacterial drugs during the six months preceding the study.

Results. Recent studies of the pathogenesis of recurrent infectious processes, including candidiasis vulvovaginitis, have shown that the main cause of their formation is congenital defects of local immunity of the vaginal mucosa. The main role in the formation of the chronic course of the infectious process is assigned to the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. The results of these studies demonstrate that the concentration of IFN, in particular IFN- γ , is a significant indicator of the state of local immunity and can be considered as a criterion for the appointment of immunomodulatory drugs in the treatment of recurrent genital infections.

Conclusion. Data on a decrease in IFN production (reduced interferogenesis) indicate the presence of defects in innate immunity. Defects in the interferon system with complete or partial "loss" of various parts of the system (IFN- α/β or IFN- γ) could be the cause or consequence of acute (frequent infectious diseases in patients) and chronic recurrent fungal infections. At the same time, there was a clear relationship between the indicators of IFN status, the severity of the disease and comorbidity.

Keywords: candidiasis vulvovaginitis, interferon status, cytokines