DOI 10.26886/2523-6946.1(1)2017.5

UDC 616.594.171.2-002 .156/.157

LEVURIDS AS MANIFESTATIONS OF SENSITIZATION IN CANDIDIASIS

A. S. Blokhina, PhD, MD

Ukraine (UA)

The subject matter of this research is the pathogenetic and clinical features of allergic manifestations (levurides) in patients with skin candidiasis. Purpose of the work is to study the role of inflammatory mediators in the development of candidiasis allergid in skin candidiasis. Pathological (in comparison with the control group) inflammatory mediators (interferon-gamma, interleukin-4, interleukin-12, tumor necrosis factor-alpha, leukotriene B₄, histamine) were detected in the serum of patients, the severity of which was significantly higher in cases of candidiasis of the skin with the simultaneous presence of candidiasis allergid.

Keywords: skin candidiasis allergid, interferon-gamma, interleukins-4, 12, tumor necrosis factor-alpha, leukotriene B₄, histamine.

А. С. Блохина, кандидат медицинских наук. Левуриды как проявления сенсibilизации при кандидозе / Украина

Предмет исследования – патогенетические и клинические особенности аллергических проявлений (левуридов) у больных кандидозом кожи. Цель работы – изучить роль медиаторов воспаления в развитии кандидааллергидов при кандидозе кожи. Выявлены патологические (по сравнению с контрольной группой) значения медиаторов воспаления (интерферон-гамма, интерлейкин-4, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли-альфа, лейкотриен B₄, гистамин) в сыворотке крови больных, выраженность которых была достоверно большей в случаях кандидоза кожи с одновременным наличием кандидааллергидов.

Ключевые слова: кандидоаллергиды кожи, интерферон-гамма, интерлейкины-4, 12, фактор некроза опухоли-альфа, лейкотриен В₄, гистамин.

Введение. Кандидозную инфекцию в настоящее время рассматривают как болезнь цивилизации, которая является проявлением динамических изменений этиологической структуры инфекционной патологии на фоне урбанизации, бесконтрольного применения лечебных средств, разнообразных стрессов, которые негативно влияют на здоровье человека. Кандидоз относится к актуальным проблемам не только в дерматовенерологической практике, но и в работе врачей многих других специальностей, нередко является индикатором вторичных иммунодефицитных состояний. Увеличение частоты проявлений сенсибилизации организма при этом заболевании, недостаточно выясненные механизмы развития кандидаинфекции могут быть причиной кратковременности эффектов стандартных методов лечения [1-3].

Цель работы – изучить роль медиаторов воспаления (интерферон-гамма, интерлейкин-4, интерлейкин-12, фактор некроза опухоли-альфа, лейкотриен В₄, гистамин) в развитии кандидоаллергидов при кандидозе кожи.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 120 больных кандидозом кожи, мужчин – 48, женщин – 72, в возрасте от 20 до 60 лет, которым проводились общие клинико-лабораторные и микробиологические исследования, а так же определение уровней в сыворотке крови иммуноферментным методом цитокинов (интерферон-гамма – IF γ , фактор некроза опухоли-альфа – TNF α , интерлейкинов-4 и 12) с помощью наборов реагентов фирмы «PrCon» (RU) с использованием ридера PR2100 SANOFI DIAGNOSTIGS (FR).

Исследования содержания в крови гистамина проводили флюоресцентным методом [4]. Уровень лейкотриена B_4 в крови определялся радиоиммунным методом, и для проведения реакции использовались соответствующие реактивы фирмы Pharmacia Diagnostigs (SE). За референтные значения принимались данные обследования 20 практически здоровых лиц контрольной группы (по 10 человек мужского и женского пола в возрасте от 20 до 30 лет): IF γ – $21,75 \pm 1,9$ пг/мл, TNF α – $6,35 \pm 1,4$ пг/мл, IL-4 – $5,0 \pm 0,8$ пг/мл, IL-12 – $25,05 \pm 0,8$ пг/мл; гистамин – $0,05 \pm 0,01$ мкг/мл, лейкотриен B_4 – $159,7 \pm 14,26$ нг/л.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение. У 88 (73,3%) больных кандидозом поражалась кожа складок в области бедер, в паховых, ягодичных областях, под молочными железами (у женщин), а так же складках живота и шеи. В этих очагах поражения кожи, которые наблюдались преимущественно у людей с повышенной массой тела, отмечалось наличие эритематозных пятен и поверхностных эрозий, которые сливаясь формировали большие участки. Поверхность кожи в этих местах была влажной, имела лаковый блеск и малиновый цвет с фиолетовым или ливидным оттенком. По периферии очагов поражения отмечалось наличие бордюра с несколько приподнятым эпидермисом, который отслаивался от непораженной кожи. На коже, которая непосредственно окружала основные очаги поражения, наблюдались «отсевы» в виде мелких везикул и/или эритематозно-сквамозных элементов. У 32 (26,7%) отмечалось поражение малых складок кистей, в основном на коже на фалангах пальцев, где она была мацерированной, гиперемированной и приобретала белесоватый

оттенков, имела гладкую блестящую поверхность и эрозии. Очаги поражения так же четко отграничивались от окружающей здоровой кожи.

Кроме вышеперечисленных проявлений заболевания 80 (66,7%) больных предъявляли жалобы на наличие зуда кожи, причем у 40 (33,3%) он наблюдался и на отдаленных от основных участков поражения, где одновременно выявлялись и высыпания аллергического характера. Эти высыпания (т. н. «левуриды», от франц. *Levures* – дрожжи) были представлены везикулами, папулами, пятнами воспалительного характера, но чаще – в виде эритематозно-сквамозных элементов сыпи. С целью сравнительного анализа обозначенных выше клинических данных, все обследованные больные были разделены на отдельные категории: больные кандидозом кожи с наличием высыпаний только в очагах поражения складок кожи и рядом с ними, с отсутствием кандидааллергидов, в том числе – в виде зуда и левуридов на отдаленных от основного очага поражения кожи – группа «S» («Skin», поражена только кожа); больные, которых кроме вышеобозначенных проявлений на коже беспокоил и ее зуд в/вне основного очага поражения – группа «SP» (Skin + Pruritus – зуд); больные, как и вышеобозначенная категория лиц, но еще и с наличием левуридов – группа «SPL» (Skin + Pruritus + Levurides).

С учетом того, что зуд кожи не является типичным признаком кандидоза кожи, его появление при этом заболевании большинство авторов рассматривает как разновидность кандидааллергидов – проявление сенсibilизации организма больных [5]. Этот симптом является важным для характеристики степени тяжести заболевания и с целью дальнейшего статистического анализа оценивался в условных баллах (у. б.): отсутствие зуда – 0 у. б.; умеренной степени зуд в основном очаге поражения – 1 у. б.; довольно интенсивный зуд не

только в основном очаге поражения, но и перифокально – 2 у. б.; интенсивный зуд в основном очаге поражения, перифокально и в области левуридов – 3 у. б.; наличие экзематизации (признаки мокнутия в основном очаге поражения кожи) и/или т. н. «биопсирующий» зуд – 4 у. б.

Рис. 1. Степень выраженности зуда (у. б.) у больных кандидозом кожи без наличия (SP) и с наличием левуридов (SPL) – * $p < 0,05$

Как свидетельствуют данные, приведенные на рис. 1 (без учета больных, у которых зуд не отмечался – группа «S»), средняя степень проявления зуда у больных с наличием левуридов была достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием такого вида кандидааллергидов.

Обычно очаги поражения в начале проявления заболевания не беспокоили больных, что нередко становилось причиной поздней диагностики, несвоевременного и некачественного лечения (иногда – самолечения), перехода заболевания в хроническую рецидивирующую форму с продолжительностью рецидивов от 3 до 5 месяцев, которые нередко повторялись. Такому течению дерматоза способствовали так

же разнообразные патологические состояния, которые наблюдались у больных в прошлом, наиболее частыми из которых были клинические проявления кишечных синдромов мальабсорбции и синдром раздраженного кишечника.

На момент обследования лабораторно *Candida albicans* выявлялись у больных в основных очагах поражения на коже; в области левуридов каких-либо патогенных микроорганизмов выявлено не было. С учетом данных о том, что *Candida albicans*, путем взаимодействия своих поверхностных и корпускулярных антигенов с иммунокомпетентными клетками организма, а так же благодаря влиянию алкогольдегидрогеназы и р2-протеина, способны к сенсibilизации организма, проводили специальные исследования по определению медиаторов воспаления разных классов в сыворотке крови больных.

Результаты исследований цитокинов показали разнонаправленного характера изменения их уровней в сыворотке крови больных кандидозом кожи, причем некоторых из них (IF γ и IL-12) в начале заболевания (у больных группы «S») повышались (в среднем, IF γ – в 1,2 раза, IL-12 – в 1,1 раза), а в последующие периоды – снижались (у больных группы «SP», в среднем – в 1,2 и 1,3 раза, группы «SPL», в среднем – в 1,6 и 2,1 раза, соответственно). Уровень содержания в сыворотке крови TNF α до лечения был достоверно ($p < 0,05-0,01$) повышенным во всех группах (у больных группы «S» – в 1,5, «SP» – в 1,7, «SPL» – в 2,0 раза). Уровень содержания в сыворотке крови IL-4 так же повышался достоверно ($p < 0,05$), соответственно, в группе «S» – в 1,2, «SP» – в 1,4, «SPL» – в 1,5 раза (рис. 2).

Рис. 2. Содержание цитокинов (%) в сыворотке крови больных кандидозом кожи с различными вариантами его клинического течения

(p – показатели достоверности – в тексте)

Анализ полученных данных может свидетельствовать о том, что IFγ является наиболее мощным стимулятором эффекторных функций фагоцитов и продуцируется Th1 CD4+ лимфоцитами. Этот путь рассчитан на активацию с помощью IFγ фагоцитов, что должно усиливать гибель *C. albicans*. Однако такого эффекта удастся достичь не у всех больных, даже с помощью современных методов лечения, в том числе – с применением интерферона. Это является одной из актуальных проблем медицины в целом, а не только касается кандидоза кожи. С нашей точки зрения, такой вид реакции можно рассматривать как «срыв» процесса толерантности: защитные

системы, которые обычно «привыкли» относиться к *C. albicans* как к условно патогенному представителю микробиоты (в коже – как к комменсалу), в этом случае являются «неподготовленными» к реакции на этого возбудителя, как на «безусловного» патогена. В таком случае «мощности» Th1 CD4⁺ лимфоцитов с их провоспалительным IFγ недостаточно, и тогда макрофаг, с помощью своего IL-12, продолжает активировать Th1 путь клеточного иммунитета, с целью повышения фунгицидной активности фагоцитов. Но, несмотря на то, что макрофаги считаются наиболее активными в цепи борьбы организма с кандидозом, они, в таком случае, являются и наиболее зависимыми от Т-клеточной регуляции, и поэтому являются довольно чувствительными к ее расстройствам.

Учитывая, что согласно современных данных IFγ способен выполнять не только провоспалительную, но и протективную роль, становится понятным, почему организм продолжает «настойчиво» привлекать к ликвидации последствий повреждений, обусловленных *C. albicans*, и другие источники этого цитокина. Но, несмотря на кратковременное повышение активности главных «доноров» IFγ, этот процесс прекращает действовать или по причине его истощения, или – по другим причинам. В частности, исследования последних лет свидетельствуют о том, что NK-клетки не принимают значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, а, следовательно, повышение уровня IFγ наблюдается только на начальном этапе заболевания. То, что NK-клетки, как и CD8⁺, могут связываться непосредственно с клетками гриба и угнетать их рост, а так же способны к уничтожению инфицированных клеток, может иметь как позитивные, так и негативные последствия. Доминирование того или иного типа иммунного ответа (Th1 или Th2) зависит от массы инфицированных клеток и продолжительности инфекционного

процесса. Возможно, что организм защищается от повреждающего мощного Th1 (клеточного) иммунного ответа и «переключает» его на относительно безопасный Th2 ответ [6, 7].

Предполагается, что сами *C. albicans* влияют на организм иммуномодулирующим способом, и их антигены индуцируют не только клетки-супрессоры CD8⁺ и NK (CD16⁺), но, как не парадоксально, и – CD4⁺ Th2 клетки, которые угнетают фагоцитоз за счет IL-4 (противовоспалительный цитокин). Роль активации транскрипционных факторов, которые подавляют провоспалительные механизмы, является очень важной. Этот механизм вносит свой вклад в поддержание равновесия между повреждением и репарацией кожи. Но, несмотря на то, что IL-4 относится к противовоспалительным цитокинам, который способствует угнетению фагоцитоза, фунгицидному влиянию макрофагов и нейтрофилов, он так же стимулирует антителообразование, в том числе – продукцию иммуноглобулина Е [8, 9]. В то же время, этот иммуноглобулин является одним из ведущих факторов дегрануляции тучных клеток с последующим выбросом ними гистамина и других медиаторов аллергической реакции. У обследованных больных при всех вариантах клинического течения кандидоза уровень гистамина достоверно ($p < 0,05 - 0,01$) повышался (в среднем): в группе S» – в 1,2, «SP» – в 1,4, «SPL» – в 2,1 раза, что может свидетельствовать о его роли как агониста воспаления и медиатора аллергии.

Сенсибилизированные антигенами *C. albicans* лимфоциты выделяют ряд лимфокинов, которые контролируют течение клеточных реакций. У обследованных больных, в частности, при всех вариантах течения кандидоза кожи, достоверно ($p < 0,05 - 0,01$) повышался уровень лейкотриена B₄ в крови, при этом (в среднем) в группе «S» – в 1,3, «SP» – в 1,7, «SPL» – в 2,0 раза, что может объясняться

полифункциональностью данного эйкозаноида: и как хемоаттрактанта, и как регулятора медиаторов воспаления, и как медиатора зуда.

Выводы. У больных кандидозом кожи выявлены изменения содержания в крови цитокинов (IF γ , IL-4, IL-12, TNF α), гистамина, лейкотриена В₄, достоверно более выраженные при наличии кандидааллергидов (левуридов). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что медиаторы воспаления, которые образуются при повреждении клеток кожи в результате инфицирования *C. albicans*, играют важную роль в сенсibilизации организма больных, а так же – своеобразных регуляторов межклеточных отношений. Колебания уровней этих медиаторов, в свою очередь, может быть и регулирующим фактором течения защитных реакций организма, направленных на элиминацию возбудителя заболевания и восстановление нарушенных функций, что несомненно должно учитываться при дифференцированном подходе к лечению таких больных.

Литература:

1. Сергеев А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты. Лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада, 2001. – 472 с.
2. Bodey G. Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / G. Bodey. – New York: Raven Press, 2003. – 420 p.
3. Соколова Т. В. Совершенствование комплекса лечебно-профилактических мероприятий при atopическом дерматите, ассоциированном с сенсibilизацией к липофильным дрожжам рода *Malassezia* и дрожжеподобным грибам рода *Candida* / Т. В. Соколова, Н. Кливитская // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 81-88.

4. *Технологія лабораторної алергоімунологічної діагностики atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей: Методичні рекомендації.* – К., 2006. – 26 с.
5. *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. / ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти.* – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.
6. *Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник.* – К. : ООО Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
7. *Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден ; пер. с англ.* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
8. *Sato T. Farnesol, a morphogenetic autoregulatory substance in the dimorphic fungus Candida albicans, inhibits hyphae growth suppression of a mitogen – activated protein kinas cascade / T. Sato, T. Watanabe, T. Matsumoto // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 27(3). – P. 751-752.*
9. *Production of tyrosol by Candida albicans biofilms and its role in Quorum sensing and biofilm development / M. A. Almer, M. D. Oteef, T. H. Flowers, J. Dauglas // Eukariot. Cell. – 2006. – Vol. 5(1). – P. 1770-1779.*

References:

1. *Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. (2001). Kandidoz. Priroda infekcii, mekhanizmy agressii i zashchity. Laboratornaya diagnostika, klinika i lechenie.* Moscow: Triada. [in Russian].
2. *Bodey G. (2003). Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.* New York: Raven Press. [in English].
3. *Sokolova T. V., Klivitskaya N. (2010). Sovershenstvovanie kompleksa lechebno-profilakticheskikh meropriyatij pri atopicheskom dermatite, associirovannom s sensibilizaciej k lipofil'nym drozhzham roda Malassezia i*

drozhzhopodobnym gribam roda Candida. Rossijskij allergologicheskij zhurnal, 2, 81-88. [in Russian].

4. *Tehnologija laboratornoi' alegro-imunologichnoi' diagnostyky atopichnogo dermatytu ta bronhial'noi' astmy u ditej: Metodychni rekomendacii'*. Kyiv, 2006. [in Ukrainian].

5. Katsambas A. D., Lotti T. M. (2008). *European Handbook of Dermatological Treatments; per. s angl.* Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].

6. Drannik G. N. (2010) *.Klinicheskaya immunologiya i allergologiya*. Kyiv: OOO Poligraf plyus. [in Russian].

7. Chepel` E., Hejni M., Misbah S., Snowden N. (2008). *Osnovy klinicheskoy immunologii [Essentials of Clinical Immunology]; per. s angl.* Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].

8. Sato T., Watanabe T., Matsumoto T. (2004). Farnesol, a morphogenetic autoregulatory substance in the dimorphic fungus *Candida albicans*, inhibits hyphae growth suppression of a mitogen – activated protein kinas cascade. *Biol. Pharm. Bull.*, 27(3), 751-752. [in English].

9. Almer M. A., Oteef M. D., Flowers T. H., Dauglas J. (2006). Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in Quorum sensing and biofilm development. *Eukariot. Cell.*, 5(1), 1770-1779. [in English].