

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ХРОНИЧЕСКОГО КАНДИДОЗА КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

¹Шабашова Н.В. (профессор кафедры)*, ²Учеваткина А.Е. (с.н.с.), ²Фролова Е.В. (зав. лаб.), ²Филиппова Л.В. (н.с.), ²Чернопятова Р.М. (зав. отд.), ²Малеева Е.Г. (врач-педиатр)

Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова: ¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии и ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

В статье представлены результаты многолетнего иммунологического мониторинга шести больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, их клинические и генетические особенности. Установили, что единственным признаком, объединяющим этих пациентов, является хроническая рецидивирующая *Candida*-инфекция барьерных тканей. Распространенность и выраженность этой инфекции, сопутствующие клинические признаки весьма индивидуальны, как и отклонения исследованных иммунологических показателей и генетические поломки. Однако, совершенно очевидно, что у всех пациентов нарушены функции Т-клеток, обусловленные разными генетическими причинами.

Ключевые слова: генетические мутации, иммунные нарушения, кандидоз кожи и слизистых оболочек

IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL-GENETIC VARIANTS OF THE CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDOSIS

¹Shabashova N.V. (professor of the chair), ²Uchevatkina A.E. (senior scientific collaborator), ²Frolova E.V. (head of the laboratory), ²Filippova L.V. (scientific collaborator), ²Chernopyatova R.M. (head of the department), ²Maleeva E.G. (pediatrist)

* Контактное лицо: Шабашова Надежда Венедиктовна, Тел.: (812) 303-51-46

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: ¹Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology and ²Kashkin Research Institute of Medical Mycology, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Results of long-term immunological monitoring of six patients with chronic mucocutaneous candidosis, their clinical and genetic features have been presented in the article. Found that the only sign of the uniting these patients was the chronic recurrent Candida-infection of barrier tissues. The prevalence and expressiveness of this infection, accompanying clinical signs were very individual, as well as deviations of the studied immunological indicators and genetic damages. However, it is obvious that all of these patients had function disorders of the T-cells, caused by the different genetic reasons.

Key words: chronic mucocutaneous candidosis, genetic mutations, immune disorders

ВВЕДЕНИЕ

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек в международной номенклатуре называют Chronic Mucocutaneous Candidiasis (CMC). Kirkpatrick and al. (1971 and 2001) и Higgs and Wells (1972) рассматривали это заболевание как персистирующую селективную *Candida*-инфекцию с неустановленной изначальной причиной первичной чувствительности слизистых оболочек и кожи к *Candida* spp. [1-3]. D. Lilic and Ken Haynes [4] добавили к этому определению принципиально интересную подробность, что это – **гетерогенная группа больных, объединяемых общей проблемой – наличием первичной, необъяснимой (невьясненной) чувствительности** к персистирующим, рецидивирующим, изнурительным и мучительным инфекциям кожи и слизистых оболочек, вызванных *Candida* spp. Таким образом, основным клиническим признаком заболевания является СМС. Следует учитывать, что к СМС не относят случаи *Candida*-инфекции слизистых оболочек и кожи при наличии предрасполагающих факторов или предшествующих болезней, например, орофарингеальный кандидоз при ВИЧ/СПИД, при гематоонкологических болезнях, лечении кортикостероидами и т.д.

Синдром СМС считают редким, хотя фактическую частоту его не изучали, качественной статистики заболевания нет [5, 6]. В отечественной и зарубежной научной литературе представлены данные анализа немногочисленных групп или, даже, индивидуальных пациентов. Однако есть популяции (в Финляндии, Норвегии, Иране и на Сардинии), где исследовали частоту поверхностной *Candida*-инфекции при аутоиммунном полиэндокринном *Candida*-эктодермальном дистрофическом синдроме (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy Syndrome – APECED). В этих регионах заболевание встречается чаще, как полагают, из-за высокой закрытости и потому высокой вероятности родственных браков [5, 6]. В России на учете состоит около 60 больных APECED или APS1 (Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1 - аутоиммунный

полиэндокринный синдром) [7]. Однако в последней классификации 2006 г., признанной международным консенсусом, подгруппу больных с признаками хронической *Candida*-инфекции кожи и слизистых оболочек и APS1, не относят к СМС. Заболевание включили в раздел болезней иммунной дисрегуляции (по OMIM *240300), поскольку к 2006 году уже были открыты некоторые мутации гена (который был назван **аутоиммунным регулятором** – AIRE), ответственного за этот синдром [6-8]. При APS1 (APCED) тип наследования – классический аутосомно-рецессивный, но может быть и аутосомно-доминантный. У классических больных этим заболеванием, кроме хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, с детства всегда присутствуют аутоиммунные поражения эндокринных (паращитовидных желез, надпочечников и гонад, сахарный диабет) и других органов (гепатит, кератоконъюнктивиты, кишечные дисфункции, витилиго, алопеция и т.д.). Недавно выявили наличие этого синдрома и среди взрослых. Идентифицировали аутоантигены (АУАГ), которые считают ключевыми, потому что к ним найдены аутоантитела (АУАТ) в эндокринных железах и других поврежденных органах. Это АУАТ против двух групп энзимов: цитохрома P450, который участвует в синтезе стероидов, и против энзимов (гидроксилазы, декарбоксилазы), вовлекаемых в синтез нейротрансмиттеров, но могут быть и другие, например, при алопеции – антитела к кальций-чувствительному рецептору в паращитовидной железе. Найдены также антитела (АТ) к цитокинам Т-хелперов 17 (Th17) – интерлейкинам 17А (IL17А), IL17Е, IL22 и интерферону-ω [7, 9].

Истинную хроническую *Candida*-инфекцию кожи и слизистых оболочек (СМС) по этой классификации [3, 6, 8] относят к первичным иммунодефицитам (ПИД) в реестре орфанных (редких) «легко выявляемых иммунодефицитных синдромов» с невыясненной причиной, так как у большинства больных изначально обнаруживают различные нарушения, преимущественно – клеточно-опосредованного иммунитета [3-6, 8].

Таким образом, в 2006 году выделены следующие варианты СМС (по OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man) [3, 4, 6, 8]:

1. OMIM*606415 – семейный СМС с заболеванием щитовидной железы как отдельный от APCED синдром, с аутосомно-доминантным типом наследования, без повреждения других эндокринных органов. Возможной причиной повреждения считали регион хромосомы 2p [4].

2. OMIM * 11458 – семейный СМС с аутосомно-доминантным типом наследования без повреждения эндокринных органов. Такие пациенты страдают рецидивирующими инфекциями и утратой зубов [4].

3. OMIM *212050 – семейный СМС с аутосомно-рецессивной наследственностью и без поражения эндокринных органов, который может иметь позднее начало и ассоциироваться с дефицитом железа у

некоторых пациентов [4].

Из представленной классификации следует, что СМС является наследственным заболеванием с разными путями передачи основного признака – хронической рецидивирующей *Candida*-инфекции кожи и слизистых оболочек, но в ней никак не отражены иммунологические особенности и их взаимосвязь с особенностями наследования инфекции. Даже при APCED остается непонятно, как мутации в гене – **аутоиммунном регуляторе** (AIRE) приводят к развитию *Candida*-инфекции [4, 6, 8, 9].

Именно факт открытия генетических причин APCED и иммунных дефектов при многих ПИД послужили толчком к появлению многочисленных исследований и, соответственно, публикаций результатов изучения самих иммунных дефектов и генетических находок у больных СМС [9]. Каждое такое сообщение вносит новые или подтверждает уже опубликованные данные, что, несомненно, важно не только для понимания патогенеза, но и для оптимизации лечения этого заболевания [6, 10-15 и др.].

Цель работы – представить и обсудить результаты повторных иммунологических обследований, клинические особенности и некоторые генетические мутации, выявленные у больных СМС, которые длительное время наблюдаются в клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В таблице 1 представлены клинические особенности 6 больных, 5 из которых неоднократно и 1 – впервые поступали для лечения *Candida*-инфекции в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина (зав. отделением №2 – к.м.н. Чернопятава Р.М.). Трое пациентов находятся под наблюдением с раннего детского возраста, остальные – с 8-18 лет (педиатр-миколог Малеева Е.Г.). Основным клиническим диагнозом больных всегда был хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, вне зависимости от других симптомов. В последние годы, согласно международной классификации 2006 г. [3, 4, 6, 8], больные были разделены на 2 группы. В группу СМС вошли пациенты К., А. и Пх., а больные И., Ч. и Пв. – в группу APCED или APS1 в соответствии с клиническими признаками. Представленные результаты генетического анализа 4-х из этих больных были получены при любезном содействии других учреждений. Больные К. и А. обследованы в Медицинском университете г. Дебрецена, Венгрия (методы и результаты генетического анализа опубликованы [15]; пациенты Ч. и Пв. – в Институте детской эндокринологии и лаборатории наследственных болезней обмена медико-генетического центра (г. Москва, Россия), за что мы приносим глубокую благодарность сотрудникам этих учреждений.

Таблица 1
Клинические особенности и генетические мутации
больных СМС и APS1

Признаки	Пациенты	К.	А.	Пх.	И.	Ч.	Пв.
СМС: *	8 мес.	1 год	8 лет	17 лет	1-9 лет	18 лет	
Слизистая оболочка полости рта	+	+	+	+	+	+	
Пищевод	+	+(ст-3)		+		+	
Желудок				-			
Гениталии				-			
Кожа, ногти	+	+		+	+		
Вирусные инфекции:							
Герпес							+
Частые ОРВИ	+					+	
Ветряная оспа		+					
Другие инфекции:							
Пневмония	+	+6				+	
Фурункулез		+					
Частые ангины						+	
Афтозный стоматит	+						
Синуситы						+	
Менингит						+	
Глазные заболевания			+				
Цистит		+2					
Панкреатит				+			
Гепатит	+(?)						
Эндокринопатии:							
Гипотиреоз	+						+
Аутоиммунный тиреоидит	+	+	+	+	+	+	+
Надпочечниковая недостаточность						+	+
Нарушение полового развития						+	
Другие особенности:							
Гастрит			+				+
Гастродуоденит		+	+	+			
Аномалии желчного пузыря и путей	+	+	+				
Желчно-каменная болезнь				+			
Витилиго				+			
Анемия		+					+
Алопеция						+(Т)	
Лейкоплакия						+	
Аллергические заболевания						+	
Сердечно-сосудистые заболевания						Инфаркт	
Пневмофиброз		+					
Чувствительность к антимикотикам	+(Д-Н)	Поз-л	+(Д)	+(Д)	+(Д)	+(Д)	
Мутации, их локализация	STAT1 c.854A >G	STAT1 c.821G>A	н/д	н/д	AIRE R257X	AIRE pA58V	

Примечания: * - возраст появления первых признаков заболевания; (+) - наличие признака; (-) – отсутствие признака в настоящее время.

Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом иммуноцитохимии с использованием моноклональных антител «DAKO» и «Diagnostic Biosystems», USA. Фагоцитарную и киллерную активности нейтрофилов оценивали с применением референтного штамма *Candida albicans*. Кислород-зависимую микробицидную активность нейтрофилов устанавливали в НСТ-тесте (спонтанную и активированную зимозаном, «Serva», USA). Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови измеряли методом нефелометрии с помощью Orion Diagnostica Turbox, Finland. Продукцию интерферонов -α, -γ (IFN-α, IFN-γ), интерлейкинов (IL) IL-6, IL-10, IL-17 выявляли в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции фитогемагглютинином в конечной концентрации 50 мкг/мл (PHA-P, SIGMA, USA), а моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 (Monocyte chemotactic protein-1, MCP1) оценивали в сыворотке крови с применением коммерческих иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Вектор-Бест», Россия). В качестве контрольных показателей были использованы референтные значения, а также результаты обследования 20 практически здоровых людей (медиана возраста – 29 лет) при оценке продукции цитокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от семейного анамнеза и клинической картины, выделены 2 группы пациентов. В соответствии с вышеназванной классификацией 2006 г. в первую группу включили больных К., А. и Пх., заболевание которых можно отнести к СМС. Причем пациентки К. и А. имеют аутосомно-рецессивный, а Пх. – аутосомно-доминантный тип наследования указанного признака – поверхностной хронической *Candida*-инфекции. Пациенты И., Ч. и Пв., согласно

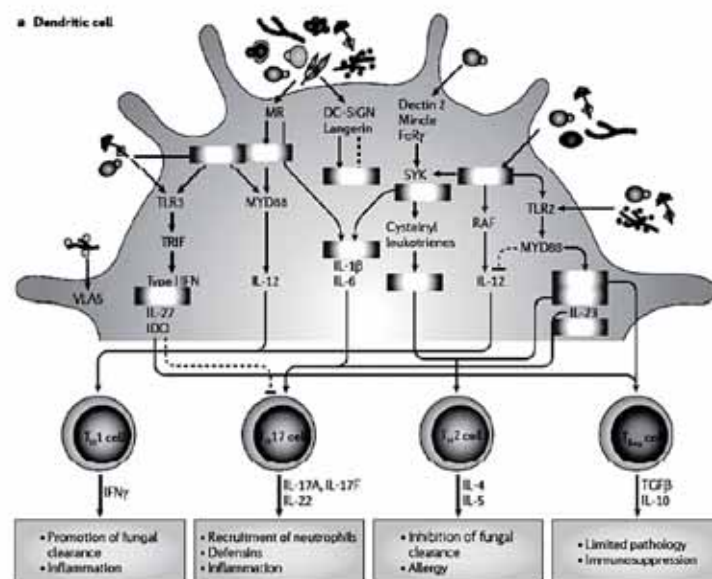


Рис.1 Генетические мутации, нарушающие распознавание АПК и ответ на *Candida albicans*

клиническим признакам, имеют другую патологию – APS1 и могут быть включены во вторую группу.

Установлено, что пациентки К. и А. имеют разные мутации гена STAT1 (Signal Transducers and Activators of Transcription), который кодирует образование и функции сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT1 – молекулы, участвующей в передаче информации в ядро для активации синтеза IL17 и IFN- γ [10, 11, 14, 15]. У пациентки К. обнаружили новую, ранее не описанную мутацию с.854A>G в STAT1 – гене, приводящую к изменению в р.Q284R-аминокислотном остатке протеина с изменением его функциональных параметров [15]. Этот измененный аминокислотный остаток локализован в домене, «считывающем» информацию в пути после взаимодействия рецептора Dectin-1 с β -глюканами гриба. В результате нарушается экспрессия генов синтеза, прежде всего, IL17 и, соответственно, формирование адекватного инициативного воспаления с образованием антимикробных пептидов (АМП), хемокинов, привлекающих клетки воспаления, способные элиминировать грибы, препятствовать их размножению и развитию инфекции (Рис.1) [11, 13, 14, 15].

У пациентки А. также обнаружили мутацию в гене STAT 1 - с. 821G>A, приводящую к изменению R274Q-аминокислотного остатка протеина, которая уже была описана ранее [11, 15]. При этом иммунологические последствия оказались аналогичными у пациенток К. и А. при существенных отличиях в клинической картине. В первом случае (больная К.) СМС сочетается с эндокринопатией, инфекция течет агрессивно, чаще обостряется и сопровождается частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Имеет место неадекватно низкое содержание лимфоцитов (ЛФ) в периферической крови, хотя субпопуляционный состав этих клеток не отличается от контрольных показателей, как и у всех остальных больных (табл.2).

Таблица 2

**Содержание клеток и иммуноглобулинов
в периферической крови больных при последней
госпитализации**

Пациенты, возраст	К., 9 лет	А., 17 лет	Пх., 34 года	И., 43 года	Ч., 17 лет	Пв., 18 лет	Контрольные значения
Показатели							
Ig (г/л)							
A	1,88	1,7	2,16	3,63	5,98	1,62	0,7-4,0
M	1,49	0,40	4,46	1,94	1,85	1,35	0,4-2,6
G	22,57	10,3	15,30	7,50	19,7	16,0	7,0-15,0
IgE (ЕД/мл)	52	2,0	-	239	1,0	2,0	до 80
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	6,8	4,5	5,0	17,4	6,3	9,1	4-9
Мон %	9	5	7	7	6	3	3-11
НФ %	68	63	59	74	41	62	47-72
ЛФ %	19	30	30	17	48	33	20-39
CD3+ % (абс.)	66 (0,85)	81 (1,09)	75 (1,13)	78 (2,31)	66 (1,99)	77 (2,31)	50-76 (0,8-2,0)
CD4+ % (абс.)	35 (0,45)	50 (0,68)	51 (0,77)	49 (1,45)	40 (1,21)	48 (1,44)	32-44 (0,68-1,10)
CD8+ % (абс.)	32 (0,41)	32 (0,43)	28 (0,42)	28 (0,83)	24 (0,73)	37 (1,11)	18-30 (0,28-0,70)

CD19+ % (абс.)	20 (0,26)	16 (0,21)	13 (0,20)	7 (0,21)	25 (0,76)	8 (0,241)	11-20 (0,230-0,35)
CD25+ % (абс.)	8 (0,10)	8 (0,11)	8 (0,12)	7 (0,21)	16 (0,48)	13 (0,39)	10-15 (0,20-0,30)
CD16+ % (абс.)	9 (0,12)	12 (0,16)	13 (0,20)	15 (0,44)	14 (0,42)	16 (0,48)	11-23 (0,20-0,40)
Иммунорегуляторный индекс	1,1	1,6	1,7	1,8	1,7	1,3	1,5-2,0

У больной А. до настоящего времени нет признаков эндокринных заболеваний, но СМС осложняется наличием анемии, присоединением нескольких пневмоний и фурункулеза (табл.1). Это неудивительно, поскольку из-за недостаточной активности синтеза IL17 и IFN- γ , выявленных у всех трех пациенток первой группы (табл.3), страдает в целом функция воспаления, необходимая не только для адекватной защиты против грибов, но и против грамотрицательных микроорганизмов. Отметим, что ограниченный синтез этих цитокинов сопровождается сниженной продукцией IL10 (табл.3, Рис.2), что может указывать на слабую функциональную активность дендритных клеток (Рис.1) – важнейших регуляторов ответов, опосредованных Т-лимфоцитами (Т-ЛФ) [1-4].

Таблица 3

**Функциональные показатели иммунитета при
последнем обследовании и генетические мутации**

Пациенты	К.	А.	Пх.	И.	Ч.	Пв.	Контрольные значения
Показатели							
НСТ-тест (%)	спонт. 37	28	39	17	26	6	11-18
	инд. 61	60	61	17	64	23	40-60
Коэф. киллинга (%)	спонт. 1,65	2,1	1,56	1,0	2,46	3,8	
	инд. 24	25	24	17	10	5	25-45
IFN α (пг/мл)	спонт. 0	3	11	7	5	3	0-30
	инд. 226	163	146	20	23	8	100-500
IFN γ (пг/мл)	спонт. 73	6	41	12	172	41	0-50
	инд. 230	146	163	1265	950	222	700-2000
IL6 инд. (пг/мл)	-	294	-	-	-	-	570-680
IL8 инд. (пг/мл)	-	327	-	-	-	-	235-280
IL10 инд. (пг/мл)	48	94	131	410	595	-	195-535
IL17 инд. (пг/мл)	7	10	27	345	6	-	80-300
МСР1 сыв. (пг/мл)	-	58	108	243	144	-	17-180

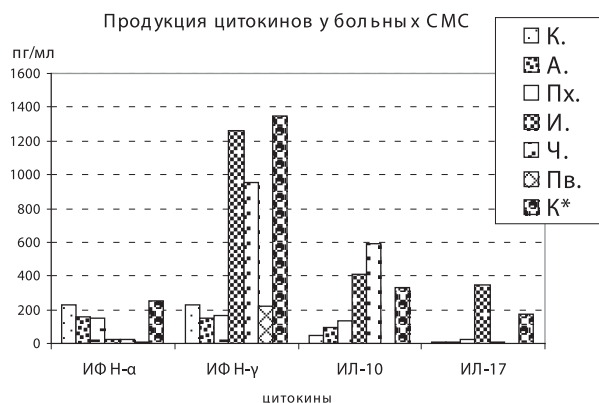


Рис. 2. Изменение продукции цитокинов у больных с СМС
К* – контрольные значения

Весьма разнообразная клиническая картина отличает больных APS1 (И, Ч., Пв), несмотря на мутации в одном и том же гене-иммунорегуляторе AIRE (табл.1). Так, у больного Ч. гетерозиготная мутация R257X сочетается с ранним появлением *Candida*-инфекции кожи и слизистых оболочек, в подростковом возрасте ее симптомы практически исчезли, однако были выявлены признаки нарушения полового развития с низким уровнем тестостерона, и возникла тотальная алопеция. У больного Пв. мутация pA58V в том же гене явилась причиной достаточно раннего развития тяжелых эндокринопатий (табл.1). Только в последний год было обращено внимание на инфекцию, вызванную *Candida* spp., и впервые было проведено лечение дифлюканом. Создается впечатление, что лечение эндокринопатий способствовало появлению этой инфекции. К сожалению, третий больной из этой группы, генетически не обследован, хотя клиническая картина его заболевания не вызывает сомнений в диагнозе и отличается поздним (в юношеском возрасте) и почти одновременным появлением признаков *Candida*-инфекции и эндокринопатий. Выяснили, что 2 года назад больной перенес инфаркт миокарда. У больных СМС и APS1 в научной литературе описаны серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы, например, аневризмы единичные и множественные сосудов головного мозга [15].

В нашем исследовании у больных группы APS1 была постоянно снижена киллерная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови до 5-17% (при 25-45% – у здоровых людей), а также продукция IFN- α – от 5 до 20 пг/мл против 100-500 пг/мл – у здоровых лиц (табл. 3, Рис. 2, 3).

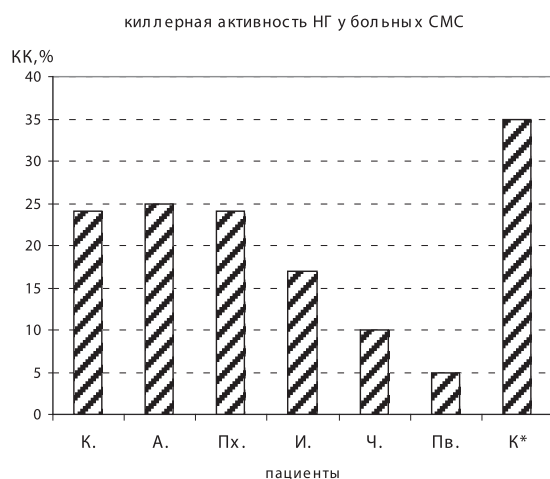


Рис. 3. Нарушение киллерной активности нейтрофилов ПК при СМС

При этом уровень IFN- γ и IL10 не отличался от контроля у двух пациентов, а содержание IL17 было понижено только у больного Ч. Известно, что этот синдром сопровождается появлением множества АУАТ, в том числе – у больных обнаружили АУАТ к цитокинам, синтезируемым Th-17 [7,9], что может быть причиной снижения содержания IL17 в сы-

воротке. Однако антитела к этим цитокинам могут нарушать ход иммунного ответа на стадии раннего инициативного воспаления, в частности, экранируя соответствующие рецепторы и механизм аутокринной регуляции образования как самих Th-17, так и выработки ими цитокинов. Соответственно, контроль за ростом и размножением *Candida* spp., постоянно или периодически присутствующих на барьерных тканях, как нам представляется, может быть нарушен, что будет сопровождаться появлением клинических признаков *Candida*-инфекции.

Таким образом, иммунопатогенез *Candida*-инфекции у всех представленных пациентов, даже при генетических поломках в одних и тех же генах, весьма разнообразен. При этом во всех случаях, по данным иммунологических исследований, выявляли нарушения продукции цитокинов, ответственных за функциональную активность фагоцитов и Т-клеточного звена иммунитета. Однако эти дефекты, видимо, изначально обусловлены мутациями генов, ответственных за синтез различных молекул информационных путей внутри клеток врожденного иммунитета – продуцентов цитокинов, участников иммунного воспаления и адаптивного ответа.

В зарубежной научной литературе описаны другие мутации [11-14] (Рис.1), следствием которых могут быть дефекты функции рецептора Dectin-1 и маннозного рецептора, исключительно значимых паттерн-распознающих рецепторов (PRR) для первичного распознавания, организации раннего воспалительного ответа для быстрой элиминации грибов, предотвращения их размножения и развития инфекции на тех барьерных тканях, на которых всегда в ассоциациях в норме могут присутствовать *Candida* spp. [1-4, 6, 10-14]. Например, установлено, что мутация CLEC7A (C-type lectin domain family 7, member A) – гена, кодирующего образование рецептора Dectin-1, вызывает потерю 10 аминокислот в экстрацеллюлярном углеводно-распознающем домене протеина. В результате АПК, в частности, макрофаги не могут связывать – распознавать β -глюканы грибов. Соответственно, этот дефект приводит к отсутствию синтеза IL6, TNF- α и, особенно, IL17, хотя нейтрофильные гранулоциты больных могут нормально поглощать и убивать *C. albicans*. Подобным иммунологическим результатом также сопровождаются выявленные дефекты функции внутриклеточного молекулярного участника информационного пути CARD9 (Caspase recruitment domain-containing protein 9) и мутации в соответствующем гене при полноценности рецепторов [10, 12]. Следует еще раз уточнить, что все современные находки: мутации генов, ответственных за образование, функции рецепторов, участников информационных путей и цитокинов касаются, прежде всего, клеток врожденного иммунитета, хотя более полувек считали, что синдром СМС возникает только на фоне первичного иммунодефицита Т-системы иммунитета [1-6].

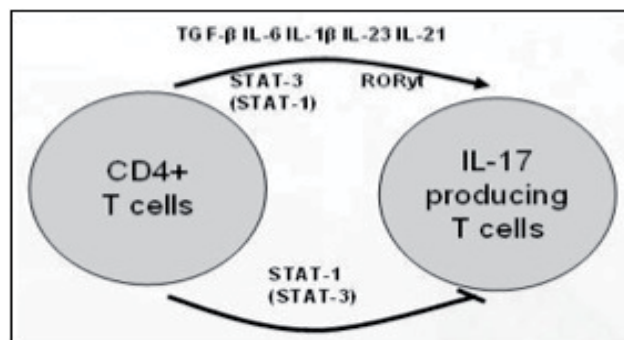
Такое мнение сложилось, потому что на том этапе

развития иммунологии постоянно обнаруживали нарушения Т-эффекторных функций: отрицательную или слабо выраженную кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа только на антигены (АГ) гриба и/или на другие облигатные АГ и митогены, снижение или отсутствие *in vitro* пролиферативного ответа Т-ЛФ в ответ только на АГ *Candida* и/или также на другие АГ (туберкулин, например) и ФГА, снижение образования лимфокинов (МИФ и др.), снижение числа Т-ЛФ и клеток их субпопуляций – Т-хелперов и Т-цитотоксических (Th и Tc) [1-6]. Также выявили снижение содержания и функциональной активности натуральных киллерных клеток, нарушение экспрессии разнообразных рецепторов на Т-ЛФ, в том числе – к IL2, нарушение синтеза IL2 и баланса образования растворимых факторов в условиях *in vitro* при стимуляции АГ гриба, фитогемагглютинином, конканавалином А, гистамином, изменение соотношения цАМФ в ЛФ и плазме, усиление выработки IgE с появлением и преобладанием у больных СМС кожной реакции гиперчувствительности по немедленному типу к АГ гриба, а также нарушения функций фагоцитов (Сардыко (Шабашова) Н.В., 1991; 1998.) [3]. Позже в работах [1-4, 6, 13] было показано, что для эффективной защиты от инвазии гриба требуется активный синтез Th1-цитокинов, и Th1-тип ответа ассоциируется с устойчивостью, а Th2-ответ – с чувствительностью к кандидозу. Сейчас стало очевидно, что все эти, обнаруженные ранее при СМС, нарушения функций Т-ЛФ не являются первичными, а зависят, по-видимому, от генетически обусловленных дефектов клеток врожденной защиты: на уровне PRR, внутриклеточных путей передачи информации для синтеза тех же рецепторов, антимикробных факторов и цитокинов [6, 13, 15].

У больных APS1 причиной *Candida*-инфекции, по-видимому, является дефект регуляции воспаления на уровне Т-регуляторных клеток, что сопровождается повышенным образованием провоспалительных цитокинов инициативного раннего воспаления и АУАТ к ним. Это способствует значительному повреждению собственных тканей хозяина, размножению и усилению вирулентности условно-патогенных грибов рода *Candida* [7, 9, 13]. Однако мутации гена регулятора сопровождаются и другими, в том числе – аутоиммунными патологическими процессами, зачастую гораздо более выраженными и серьезными для жизни пациентов, требующими постоянного наблюдения эндокринолога и, даже, гормонозаместительной терапии. Это последнее правило не исключается и для больных СМС, поскольку у них также могут развиваться эндокринопатии. С нашей точки зрения, было бы разумным проводить генетическое тестирование AIRE-гена у всех больных СМС. Не исключено, что такое обследование может дать

неожиданные результаты.

Таким образом, по данным наших наблюдений и международных исследований последних лет, первичные иммунодефициты у больных СМС могут быть, в первую очередь, обусловлены мутациями генов, ответственных за образование и функции участников внутриклеточных путей передачи информации, начиная с PRR, в клетках врожденного иммунитета. Это приводит к дисрегуляции образования цитокинов раннего инициативного и более позднего Т-клеточного воспаления (Рис. 4).



- В результате нарушения структуры полностью теряется или изменяется функция белка → нарушается путь передачи информации для преобразования Th0 в Th17, синтез их цитокинов и все функции этих клеток → дефект ранней инициативной фазы защитного воспаления, привлечение нейтрофильных гранулоцитов, образование АМП → нарушение клиренса грибов → поверхностная *Candida*-инфекция.
- Другие мутации этого гена **нарушали не только функции Th17, их цитокинов, но и путь IL12/INFγ/Th1**
- Но наиболее постоянным был дефект функции Th17, выработки их цитокинов при любой мутации.

Рис. 4. Роль мутаций STAT1 в нарушении Т-клеточной регуляции иммунного ответа

В результате нарушается контроль за размножением и элиминацией *Candida* spp., и развивается хроническая *Candida*-инфекция барьерных тканей разной степени выраженности, распространенности и с разной частотой рецидивов. Однако неспособность организма очищаться от *Candida* spp. базируется, по-видимому, на комплексном и/или гетерогенном иммунном дефекте(ах) или различных дефектах в одном и том же **пути иммунного ответа, необходимого исключительно для защиты от *Candida*.** Причиной этих дефектов являются известные или еще неизвестные генетические дефекты. Поэтому разные группы больных или отдельные пациенты имеют различные клинические симптомы, но у них **всегда есть селективная чувствительность к кандидозу барьерных тканей и СМС.**

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Shoham S. and Levitz S.M.* The immune response to fungal infections//British J. of Immunol. – 2005. – №129. – P. 569-582.
2. *Brown G.D. and Netea M.G. (eds.)* Immunology of Fungal infections. Springer. – The Netherlands, 2007. – 487 P.
3. *Шабашова Н.В.* Иммунодефициты при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 3-10.
4. *Lilic D.* Candida. Chapter 16 / In: Brown G.D. and Netea M.G.(eds.) Immunology of Fungal infections. – London, 2007. – P. 361-382.
5. *Eyerich K., Eyerich S., Hiller J., et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis from bench to bedside // Eur. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 3, №20. – P. 260-265.
6. *Шабашова Н.В.* Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек и иммуногенетические механизмы врожденной чувствительности макроорганизма к грибам рода *Candida* // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 20-28.
7. *Orlova E.M., Bukina A.M., Kuznetsova E.S., et al.* Autoimmune polyglandular syndrome type 1/ In: Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations // Horm. Res. Paediatr. – 2010. – Vol.73, № 6. – P. 449-457.
8. *Notarangelo L., Casanueva J.-L., Conole M.E. et al.* For the International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – №117. – P. 883-896.
9. *Puel A., Doffinger R., Natividad A., et al.* Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 207, №2. – P. 291-297.
10. *Glocker E.-O., Hennigs A., Nabavi M., et al.* A homozygous CARD9 mutation in family with susceptibility to fungal infections // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, №18. – P. 1727-1735.
11. *Veerdonk F.L., Plantinga T.S., Hoischen A., et al.* STAT1 Mutations on autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 54-61.
12. *Netea M. G., van der Meer J.W.M.* Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, №6. – P. 60-70.
13. *Romani L.* Immunity to fungal infections // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol.11, №4. – P.275-288.
14. *Lionakis M.S.* Genetic Susceptibility to Fungal Infections in Humans // Curr. Fungal. Infec. Rep. – 2012. – Vol.6, №1. – P. 11-22.
15. *Soltész B., Toth B., Shabashova N., et al.* New and recurrent gain-of-function *STAT1* mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe // J. Med. Genetics. – 2013. – Vol. 50. – P. 567-578.

Поступила в редакцию журнала 11.11.2013

Рецензент: Н.П. Елинов

