



О.В. Рай, С.А. Туркевич

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Патогенетические механизмы кандидоза кожи при сахарном диабете

Ключевые слова

Сахарный диабет, грибы рода *Candida*, клеточный иммунитет, макрофаги.

При декомпенсированном сахарном диабете происходят глубокие нарушения метаболизма, проявляющиеся изменением кислотно-щелочного состояния крови. Даже незначительные отклонения рН среды и клеток затрудняют или замедляют связывание клеточных рецепторов с инсулином, что в конечном итоге сказывается на активности ферментов дыхательной цепи [4]. Развивается клеточная гипоксия и регистрируется повышенное содержание глюкозы в коже [7]. Создаются условия для увеличения вирулентности патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей и дрожжеподобных грибов. В патогенезе таких аутоинфекций огромное значение имеют факторы, ослабляющие иммунную реактивность, способствующие хронизации воспаления [9]. Это наблюдается при развитии кандидоза кожи.

Патогенез хронических инфекций связан преимущественно с недостаточностью Т- и В-лимфоцитов, нарушением фагоцитарной способности макро- и микрофагов и комплементарных систем, а также с неполноценностью других факторов видовой иммунности. Возможно присоединение к инфекции аутоиммунного ответа. Таким образом, патогенез кандидоза зависит от многочисленных экзогенных и эндогенных факторов.

Защита кожи и слизистых оболочек, как известно, обуславливается не только их анатомическими, физиологическими особенностями. Огромное значение имеют неспецифические (постоянство рН среды, наличие лизоцима, система комплемента, лактоферрина), специфические (секреторный IgA) и другие факторы защиты (Л.С. Шварцман, Л.Б. Ханзенсон, 1978; Gover,

Girard, 1972; Lai и соавт., 1973). Автономность как местных неспецифических, так и специфических факторов защиты относительная, что присуще сахарному диабету.

А.В. Спирин (1976) при хроническом кандидозе выявил снижение роли неспецифических гуморальных факторов защиты — лизоцима, комплемента, бактерицидной активности сыворотки крови.

Специфический клеточный иммунитет связан с участием в нем Т-лимфоцитов, ответственных за развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Основная роль в патогенезе развития кандидозной инфекции отводится несостоятельности клеточного иммунитета — нарушению функции Т-лимфоцитов, взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, а также нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и в меньшей степени эозинофилов (G. Goldstein и соавт., 1978; J. Edwards и соавт., 1978; I. Helander, 1978; Z. Laskowinka и соавт., 1978; W. Meinhof, 1979).

Сочетание хронического кожного-слизистого кандидоза с дисфункцией эндокринных желез некоторые авторы рассматривают как синдром кандидозной эндокринопатии. S. Mathur и соавт. (1977) отмечают, что у большинства больных с недостаточностью IgA отсутствовали сывороточные антитела к *Candida albicans*. У 2 больных с IgA-дефектом и системным кандидозом в сыворотке крови был повышен уровень IgA.

Основную роль в нарушении механизма фагоцитарной активности клеток крови по отношению к грибам рода *Candida* играют повреждение или дисфункция миелопероксидазной системы (невозможность полного «переваривания» кле-

ток *Candida*) и некоторые другие микробицидные системы (лизоцим, лактоферрин, катионные неферментные белки) [12].

Выраженное снижение уровня миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах выявлено у пациентов с рассеянными и гранулематозными формами кандидоза. Фагоциты таких больных могут захватывать некоторые виды грибов *Candida*, но не могут убивать их, то есть фагоцитоз незавершен (R. Lehrer, 1975). Кроме снижения миелопероксидазы, наблюдается замедление подвижности фагоцитов, их хемотаксиса по отношению к клеткам *C. albicans*.

Нарушение фагоцитарной активности клеток крови может быть врожденного и приобретенного генеза. Ослабление фагоцитарной функции полиморфно-ядерных лейкоцитов зависит не только от внутриклеточных факторов, но и от системы комплемента (S. Schmid, K. Brune, 1974).

Определенное значение в механизмах защиты при кандидозной инфекции имеют железосодержащие метаболиты в сыворотке и внешних секретах (слюна) — трансферрин, сидероферритин и другие, которые как *in vivo*, так и *in vitro* ингибируют рост грибов рода *Candida* (С. Kirpatrick и соавт., 1971). Особенно часто это наблюдается у детей недоношенных, незрелых, находящихся на искусственном вскармливании. Дефект клеточной иммунологической системы (прежде всего Т-супрессоров) определяется в престарелом возрасте.

Установлено значение возраста, питания, нарушений различных видов обмена, особенно витаминного и углеводного. У одних больных кандидоз развивается на фоне очевидного диссонанса или выраженных изменений защитно-приспособительных механизмов (инфекционные или соматические заболевания, нерациональная антибиотико- и гормонотерапия, нарушения углеводного обмена), у других — при субклинических проявлениях различных нарушений, отмечаемых при лабораторных исследованиях, а иногда и не обнаруживаемых.

Н.Д. Шеклаков и М.В. Милич (1970) в патогенезе кандидоза различают «эндогенные и экзогенные факторы», которые способствуют трансформации *Candida* из вегетирующего состояния в патогенное, причем решающее значение придают эндогенным факторам (возраст, общие инфекции, нарушение обмена, эндогеннопатии, гипо- и авитаминозы, заболевания пищеварительной системы, явления вегетоневроза) [13].

Кандидоз часто развивается при нарушении углеводного обмена, в частности у больных сахарным диабетом [11]. Связь диабета и кандидоза настолько тесна, что его называют «пара-

диабетическим заболеванием» (Х.Х. Плanelьес, А.М. Харитоновна, 1960). Мочеполовой кандидоз нередко способствует выявлению скрытого диабета [10]. Так, Weitgasser (1971) и другие указывали на роль диабета в возникновении кандидозного вульвовагинита. При диабете наибольшее значение придается гипергликемическому состоянию кожи и слизистых оболочек, гликозурии, рассматриваемым как фоновое состояние для возникновения кандидоза, благодаря гликофилии дрожжеподобных грибов [8].

В организме человека грибы рода *Candida* находятся под воздействием неспецифических факторов (пероксидазная активность клеток крови, главным образом моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов, сывороточные липопротеиды, железосодержащие белки, система комплемента) и специфических клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Дефицит миелопероксидазы выявлен у некоторых больных кандидозом, что обусловило сохранение поглощения нейтрофилами грибов, но отсутствие фунгицидной активности, то есть наблюдался незавершенный фагоцитоз, причем грибы были способны к размножению внутри клеток, а при их разрыве происходила диссеминация в организме человека. Таким образом, фунгицидный эффект крови зависит, главным образом, от нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, обладающих хемотаксисом по отношению к *C. albicans* и содержащих в своих гранулах протеины и миелопероксидазу. При дефиците миелопероксидазы или неспособности образовывать гидропероксидазу или супероксидазу не наблюдается фунгицидного эффекта. При хронических и тяжелых формах кандидоза повышен уровень антител крови, в частности IgG. Антитела задерживают филаментацию и подготавливают последующее внутриклеточное уничтожение дрожжевых клеток (J. Edwards и соавт., 1978).

К гуморальным специфическим механизмам иммунитета относятся комплементарные антитела IgG и преципитирующие антитела IgM. Однако в настоящее время ведущее значение в формировании резистентности организма к дрожжеподобным грибам придают клеточным факторам защиты.

Абсолютная или функциональная недостаточность Т-лимфоцитов ведет к недостаточности В-лимфоцитов, которые при внедрении грибов *Candida* в организм трансформируются в плазматические клетки, вырабатывающие специфические IgA.

Изменения общепринятых клинико-лабораторных показателей белкового, липидного, пигментного обменов не являются специфическими

при мочеполовом кандидозе, однако могут указывать на хроническую кандидозную интоксикацию, а также возможное неспецифическое повреждение печеночных клеток.

Защита макроорганизма от микробов (грибов) основывается на естественных факторах, которые присутствуют постоянно вне зависимости от инфекции и возбудителя, и специфических факторах иммунитета, направленных на элиминацию возбудителя и вырабатываемых в ответ на его появление.

К естественным факторам можно отнести разницу в физиологических условиях и в целом неблагоприятную для грибов среду организма (рН и температуру), конкуренцию с клетками микрофлоры и тканями макроорганизма, целостность барьера кожи и слизистых оболочек. Кроме того, макроорганизм располагает рядом циркулирующих в крови и секретируемых на поверхности кожи и слизистых оболочек противомикробных и противогрибковых факторов. К ним относят трансферрин и лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы и другие. Дефицит некоторых из этих факторов, особенно нарушение барьера наружных покровов, исчезновение конкурирующей микрофлоры и недостаточность трансферрина, сам по себе предрасполагает к развитию кандидоза. Однако действительно эффективная защита организма обеспечивается в большей степени иммунной системой.

Фагоциты разных популяций являются факторами противогрибкового иммунитета в конечной инстанции. Естественные киллеры — макрофаги и нейтрофилы — выполняют основную работу по избавлению макроорганизма от *Candida spp.* Это не означает, однако, что фагоциты играют только пассивную роль в иммунном ответе и неспособны к его регуляции.

Захват клеток *Candida spp.* фагоцитами иногда сопровождается трудностями, отчасти обусловленными размерами грибковой клетки — крупной псевдогифы или истинной гифы *C. albicans*. В некоторых случаях фагосома не образуется, а псевдоподии фагоцитов перекрещиваются друг с другом [5]. Изредка в захвате грибковой клетки участвуют даже псевдоподии разных фагоцитов. Постепенное поглощение клетки гриба происходит при участии компонентов цитоскелета.

Средства уничтожения фагоцитированных *Candida spp.* представлены системами кислородных радикалов, азота оксида и неокислительными механизмами.

Система реактивных производных кислорода, к которым относятся супероксид-анион O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 и наиболее активный из

них гидроксильный радикал OH , является мощной и универсальной системой уничтожения микробов. Производные кислорода переносятся в фагосому с поглощенной клеткой гриба или экскретируются в зону контакта с ней. Помимо непосредственной активности производных кислорода, существует их взаимодействие с системой азота оксида. Кроме того, за счет деятельности миелопероксидазы пероксид водорода H_2O_2 , соединяясь с хлорид-анионом Cl^- , образует гипохлорит $HOCl$, который, как и его производные хлорамины, оказывает выраженное противомикробное действие. Важная роль этого звена окислительной системы доказывается усилением фунгицидной активности макрофагов под действием рекомбинантной миелопероксидазы. Дефицит миелопероксидазы приводит к незавершенности фагоцитоза и считается одним из наиболее важных факторов, предрасполагающих ко всем формам кандидоза [1].

Система азота оксида макрофагов в настоящее время рассматривается как один из основных фунгицидных механизмов. Азота оксид подавляет ряд ферментных систем гриба и макроорганизма, нарушает гликолиз и дыхательные цепи, взаимодействует с протеинкиназами, расстраивает метаболизм фосфатов и транспортные системы. Это ведет к цитостатическим и губительным для клеток эффектам. Взаимодействие оксида азота и супероксид-аниона приводит к образованию высокотоксичного радикала пероксинитрита $OONO$, который при участии протона может распадаться с образованием гидроксильного радикала и азота диоксида NO_2 . Другими производными азота оксида являются дитиолдинитрозные комплексы, связывающиеся с железом и ограничивающие его доступность для гриба [2].

Системы производных кислорода и азота работают во взаимодействии, причем их компоненты могут взаимно подавлять и потенцировать эффекты друг друга. Обе системы для наибольшей активности нуждаются в железе Fe^{2+} . *Candida spp.* также нуждаются в железе для роста и, таким образом, помимо прямого фунгицидного действия, окислительные системы оказывают фунгистатическое действие, опосредованное через дефицит железа. Кроме того, доступ железа в клетки снижается под действием $IFN\gamma$ за счет снижения экспрессии рецептора к трансферрину.

К неокислительным фунгицидным механизмам относят различные протеолитические белки фагоцитов, дефензины, лизоцим и низкий уровень рН в фагосомах. Эти факторы препятствуют жизнедеятельности поглощенных

Candida spp., нейтрализуют их вирулентность, дестабилизируют мембраны. Важным фактором защиты является лактоферрин, выделяемый внутри фагоцитов или экскретируемый в кровь и другие биологические жидкости. Лактоферрин связывает железо, отнимая его у грибов. Отмечается существенное усиление функции фагоцитов при добавлении лактоферрина.

Макрофаги — это наиболее совершенные, снабженные наибольшим количеством фунгицидных факторов и наиболее восприимчивые к иммунной регуляции эффекторы клеточного иммунитета. В этом отношении они превосходят нейтрофилы, которые первыми во множестве устремляются к месту инвазии и принимают на себя основной удар массы возбудителей. Только макрофаги обладают рецептором, позволяющим прямую адгезию *Candida spp.* и индуцибельной синтазой оксида азота. Тканевые макрофаги являются более «профессиональными» фагоцитами, чем моноциты, клетки микроглии и эндотелия. Среди тканевых макрофагов наиболее активны альвеолярные макрофаги, что объясняет редкое поражение легких при глубоком кандидозе у взрослых.

Активация иммунного ответа макрофагами осуществляется за счет ряда цитокинов: IL-1, IL-6, ГМКСФ и TNF α , являющихся ростовыми факторами и активаторами для многих популяций клеток, в том числе самих макрофагов, стимулирующими индукцию разных цитокинов и белков острой фазы. Особенно важными считают два цитокина — IL-10 и IL-12. Доказана способность макрофагального IL-12 к активации Th₁-звена клеточного иммунитета и NK-клеток, что за счет действия ipnG усиливает фунгицидную активность фагоцитов. Влияние IL-10, для которого можно было бы ожидать обратные эффекты, пока не доказано. Несмотря на высокую активность, максимальную специализацию и незаурядные регуляторные способности макрофагов, эти клетки из всех фагоцитов являются наиболее зависимыми от Т-клеточной регуляции и в большей степени чувствительны к ее расстройствам, например, при СПИДе.

Лимфоциты этой популяции способны к связыванию с клетками гриба и угнетению их роста и уничтожению инфицированных клеток, но эффективное фунгицидное действие LAK и NK-клеток пока не доказано. Роль NK-клеток заключается также в регуляции клеточного иммунного ответа: за счет секреции IFN γ , TNF α и IL-2 влияют на развитие Th₁-реакций, могут усиливать фагоцитоз. Не принимая значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, NK клетки могут направлять его в Th₁-русле на ранних стадиях инфекции.

Деятельность Т-лимфоцитов разных популяций лежит в основе регуляции иммунного ответа при всех формах кандидоза. Помимо непрямого, опосредованного через фагоцитоз влияния, многие клоны Т-клеток оказывают прямое фунгицидное действие. В изучении роли Т-лимфоцитов при кандидозе важно знать, какая именно субпопуляция принимает участие в борьбе с инфекцией, какие медиаторы секретируются лимфоцитами, за счет чего именно обеспечивается угнетение жизнедеятельности гриба.

В начале 1990-х группа итальянских исследователей (Bistoni и соавт.) в эксперименте показала, что активность Th₁-лимфоцитов (то есть CD4⁺-клеток — хелперов 1 подтипа, секретирующих IFN γ) ассоциируется с улучшением/излечением от кандидоза. Повышенная активность Th₂ (CD4⁺-клеток второго подтипа, секретирующих IL-4, IL-5 и IL-10) преимущественно перед Th₁-клетками, напротив, ассоциируется с ухудшением и смертью лабораторных животных. Деятельность Th₂-клеток приводит к подавлению активности Th₁-лимфоцитов, стимулирует антителообразование, в том числе продукцию IgA и IgE, угнетает фагоцитоз и фунгицидное действие макрофагов и нейтрофилов. Главная роль Th₁-клеток заключается в опосредованной IFN γ стимуляции ими фагоцитоза, предоставления антигена фагоцитами, кислородных и NO-зависимых фунгицидных механизмов, а также секреции опсонинных класса Ig_{2a}. Отмечено, что преобладание Th₁- или Th₂-типов иммунного ответа зависит от длительности течения инфекции и массы инфицирующих клеток. Значение баланса двух подтипов Т-хелперов, возможно, состоит в том, что макроорганизм предпочитает относительно безопасный Th₂ (антительный) ответ, а не сильный фунгицидный Th₁ (клеточный) иммунный ответ с обширным разрушением тканей в тех случаях, когда он не справляется с массой возбудителей. Переключение на Th₂-ответ может происходить и на промежуточных этапах, в целях контроля за избыточной деструктивной деятельностью фагоцитов. Кроме того, допускается модуляция иммунного ответа клетками *Candida spp.*

Участие CD8⁺-лимфоцитов (киллеров/супрессоров) в противокандидном иммунном ответе также разнонаправленно. CD8⁺-лимфоциты способны уничтожать макрофагов с незавершенным процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетками гриба. За счет продукции IFN γ и IL-2 CD8⁺-лимфоциты стимулируют Th₁- и NK-клетки, повышают эффективность фагоцитоза, угнетают Th₂-ответ. Кроме того, CD8⁺-лимфоциты могут оказывать непосредственный

фунгицидний ефект, взаємодіючи з клітками *C. albicans*. Т-лімфоцити, несучі gd-рецептори, во множині присутні в шкірі та околотслизистих тканинах, включаючи влагалище та кишечну стінку, також здатні до продукції IFN γ , стимуляції фагоцитозу та реакцій замедленої гіперчутливості. Активність gd Т лімфоцитів асоціюється з елімінацією збудителя та лікуванням від інфекції. Особливість gd Т кліток полягає в тому, що вони самостійно розпізнають білки теплового шоку (в тому числі і кандидні) та інші антигени, не маючи потреби в посередництві антигенпредставляючих кліток.

І при глибокому, і при поверхневому кандидозі виробляються антитіла, представлені всіма класами імуноглобулінів. Захисна роль деяких з цих антитіл доведена, для деяких вона оспарюється або відхиляється. В цілому слід визнати, що специфічний гуморальний імунітет бере участь в боротьбі з кандидною інфекцією.

Повищення титрів IgM при кандидозі відзначається найчастіше. Титр специфічних аглютининів класу IgM підвищується на ранніх стадіях інфекції, знижуючись з часом і особливо помітно при успішній протигрибкової терапії. Наростаючий або високий титр IgM свідчить про активну інфекцію. В експерименті доведена захисна роль антитіл класу IgM до маннаної фракції кліткової стінки *C. albicans*, виконуючої функцію адгезії.

Специфічні антитіла класу IgA часто виявляються у хворих всіма формами кандидозу. Високий або наростаючий титр IgA відображає активну інфекцію та має найбільше діагностичне та прогностичне значення при глибокому кандидозі. Конкретна роль циркулюючих антикандидних IgA при кандидозі невідома, однак відома роль секреторних антитіл (slgA). Було показано, що при інфекції наростає титр секреторних IgA першого типу, в той час як у здорових переважають антитіла другого типу. В експерименті доведено взаємодію slgA з протеїназами, маннанами кліткової стінки, білками теплового шоку та дрожжевим киллерним токсином. Таким чином, секреторні імуноглобуліни можуть виконувати пряме фунгіцидне діє, перешкодити адгезії, лізису білків макроорганізму, конкуренції грибів з нормальною мікрофлорою слизових оболонок. Інтересною находкою стало виявлення антитіл, нагадуючих сам рецептор дрожжевого киллерного токсину, тобто антиідиотипічних антитіл з прямою фунгіцидною активністю. Протеїнази

багатьох видів *Candida* здатні, в свою чергу, розщеплювати секреторні IgA.

Специфічні антитіла класу IgG до маннанів знаходяться у більшості хворих кандидозом, а також у носіїв *Candida spp.* Специфічні антитіла до деяких білкових антигенів виявлялися виключно при інфекції [6]. В серологічній діагностиці використання антитіл класу IgG менше перспективне, ніж для інших класів імуноглобулінів. Роль специфічних IgG при кандидозі полягає в опсонізації грибкових кліток. Відомо, що антитіла класу IgG виробляються проти білків теплового шоку hsp70 (переважно IgG першого підкласу) та активних епітопів hsp90. Встановлено захисну роль опсонинів — IgG підкласу 2а, продукція яких стимулюється Th₁-клітками. Антитіла класу IgG до маннанів *C. albicans* активують комплемент по класическому шляху.

Антитіла класу IgE до маннаної та білкової антигенів *C. albicans* виявляються і при інфекції, і при носійстві, найчастіше у осіб з atopічною схильністю. Оскільки посилена продукція IgE відображає активність Th₂-кліток, угнетаючу протигрибковий клітинний імунітет та сприяє розвитку інфекції, виявлення рідкого або високого титру специфічного IgE може слугувати діагностичним та прогностичним показником. Мислєю для IgE часто слугують гліколітичні ферменти грибів.

Існуючі дані не дозволяють відкинути ролі антитіл при кандидозі, утверджаючи про абсолютну перевагу фагоцитозу та клітинних реакцій. Антитіла-опсонини до різних компонентів кандидних кліток перешкоджають адгезії, особливо адгезії до слизових оболонок при поверхневому та ендотеліальному — при дисемінованому кандидозі. Незважаючи на те, що антитіла до *Candida spp.*, як правило, рідко забезпечують пряму та опосередковану комплементом лізис грибкових кліток, блокування рецепторів та літичних ферментів збудителя має неабсолютно значення в захисі від інфекції.

Роль комплементу в захисі макроорганізму при глибокому кандидозі неабсолютно. Однак конкретні механізми діє комплементарної системи та їх взаємодіє між собою та іншими факторами імунітету залишаються неабсолютно.

Взагалом роль комплементу полягає в зв'язуванні (прямо по альтернативному шляху та опосередкованому антитілами по класическому шляху) з опсонізацією або неабсолютно знищенням мікробів, а також в образо-

вании факторов, обеспечивающих хемотаксис фагоцитов.

Антитела класса IgG к манновым антигенам способны запускать активацию фактора C3 по классическому пути. Кроме того, сывороточный маннозосвязывающий белок (МВР) может способствовать активации классического пути, взаимодействуя с маннаном клеточной стенки. Несколькими исследованиями была доказана способность разных *Candida spp.* к активации альтернативного пути комплемента. При этом штаммы *C. albicans*, в отличие от остальных видов *Candida*, оказались неспособными связывать C3b фактор, но связывали C3d и iC3b [3]. Фактор C3b необходим для опсонизации и запуска терминального пути комплемента, приводящего к лизису микробов. Отсутствие связывания с C3b может означать неспособность комплемента к прямому лизису *C. albicans*.

Опсонизация клеток *C. albicans* с их последующим захватом может быть обеспечена только фактором iC3b, рецепторы к которому (CD11 или CR3) имеются у макрофагов, нейтрофилов и НК-клеток. Связь кандидного рецептора с iC3b при высокой температуре тела человека и гипертермии ослабляется.

По-видимому, CR3-рецептор клеток человека не является необходимым для успешной элиминации опсонизированных клеток *C. albicans*. В его отсутствие захват дрожжевых клеток обеспечивается другими рецепторами.

В эксперименте доказано снижение сопротивляемости и частые летальные исходы при глубоком кандидозе у животных, лишенных фактора C5.

При сахарном диабете нарушается электролитный обмен с дефицитом таких микроэлементов, как медь, железо, цинк, хром, йод. Развивается ацидоз, снижается рН крови до 6–7 (норма 7,35–7,45), повышаются ионы водорода и накапливается углекислота.

Все это ведет к интоксикации, липоматозу, ксантоматозу, жировой инфильтрации в органах, сбоем в ферментных и иммунных системах. Развивается ферментная катастрофа, способствующая атеросклерозу и иммунодефициту с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунитета. Повышаются Т-хелперы, снижаются Т-супрессоры, активизируется ядерный хроматин. При увеличении иммунорегуляторного индекса можно исключить инсулит, но может присоединиться повышенная аутоиммунная реакция организма. Возможно, это прогностически неблагоприятно. При изме-

нении звена иммунитета проявляется повышение абсолютного и относительного количества бета-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов иммуноглобулинов С, что указывает на гиперреактивность бета-звена иммунитета. Именно этому звену и придают значение в деструкции мембран инсулярных клеток. И не только в железе, диффузные капиллярные нарушения с пониженной проницаемостью постепенно сопровождаются уплотнением мембран капилляров, околосоудистым отложением белковых редуцированных и сахароподобных веществ, развиваются микроангиопатии с блокадой микроциркуляторного русла. При последней создаются затруднения в потоке кислорода, и напряжение компенсаторной антиоксидантной активности сменяется истощением и появлением в крови элементов антиоксидантной патологии.

В патогенезе сахарного диабета, особенно инсулинозависимого типа, лежит аутоиммунная деструкция бета-клеток инсулярного аппарата. Генетическая склонность к диабету реализуется под воздействием внешних повреждающих факторов, ведущее место среди них принадлежит вирусам. Для иммунного статуса больных инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом свойственно уменьшение Т-лимфоцитов (активных Т-лимфоцитов и Т-хелперов) и увеличение недифференцированных О-лимфоцитов. Характерное уменьшение секреции IgA слюны. Наблюдается также увеличение цитокинов: IL-1a, IL-4, туморнекротического фактора, количество которых повышается по мере развития ангионейропатий. Коррекция этих сдвигов внутривенным лазерным облучением крови, лазеропунктурой, введением «Эрбисола», препаратами альфа-липоевой кислоты приводит к уменьшению количества О-лимфоцитов и цитокинов в периферической крови, возобновление фагоцитарной и метаболической активности полиморфно-ядерных лимфоцитов, способствует ремиссии диабета.

В преклинической стадии диагностическое значение имеет определение в сыворотке крови антител к клеточным антигенам бета-клеток, а также тесты на толерантность к глюкозе (внутривенный и пероральный).

Таким образом, при хроническом кандидозе кожи требуется всестороннее обследование больных на исключение сахарного диабета и назначение соответствующего лечения, направленного на устранение как явных, так и скрытых проявлений нарушенного углеводного обмена.

Список літератури

1. Ариєвич А.М., Шецирулі Л.Т. Грибкові захворювання. Мецниєреба.— Тбілісі, 1972.— 45 с.
2. Бадалян С.М., Топчян А.В. Исследование природных противогрибковых средств растительного происхождения // Успехи мед. микол.— М., 2004.— Т. 1.— С. 88—90.
3. Вальшев А.В., Перунова Н.Б., Вальшева И.В. и др. Факторы персистенции дрожжеподобных грибов рода *Candida* // Успехи медицинской микологии. Мат. II Всерос. конгр. по мед. микологии.— М., 2004.— Т. 1.— С. 53—54.
4. Горизонтов П.Д. Патологическая физиология экстремальных состояний.— М., 1988.— С. 7—35.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология.— М., 2000.— С. 632.
6. Делекторский В.В., Павлова Г.В., Яшкова Г.Н. Ультраструктура *Candida albicans* in vitro u in vivo и ее изменения под воздействием канестена // Вестн. дерматол. и венерологии.— 1979.— № 3.— С. 30—34.
7. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии.— М., 1983.— С. 184.
8. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии.— М., 1978.— С. 86.
9. Михеев Г.Н. Сахарный диабет как одна из причин своеобразия клиники дерматомикозов.— Л., 1975.— С. 36—51.
10. Соколова Г.А., Сильницкий П.А. Кандидоз мочеполовых органов у мужчин // Вестн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 2.— С. 65.
11. Суворов А.П., Оркин В.Ф., Завьялов А.В. Микотическая инфекция стоп у больных сахарным диабетом // Успехи медицинской микологии. Мат. II Всерос. конгр. по медицинской микологии.— М., 2004.— Т. 2.— С. 182.
12. Хмельницкий О.К., Аравийская Р.А., Экземпляров О.Н. Кандидоз (Патологическая анатомия, химиотерапия, лечебный патоморфоз).— Л., 1984.— С. 199.
13. Шеклаков Н.Д., Митич М.В. Имидазолные препараты в микологии // Вестн. дерматол. и венерол.— 1986.— № 7.— С. 4—8.

О.В. Рай, С.А. Туркевич

Патогенетичні механізми кандидозу шкіри при цукровому діабеті

При декомпенсованому цукровому діабеті відбуваються глибокі порушення метаболізму, які суттєво впливають на кислотно-лужний стан крові, що, зрештою, призводить до зниження активності ферментів дихального ланцюга. Розвивається клітинна гіпоксія і реєструється збільшення вмісту глюкози в дермі. Створюються умови для підвищення вірулентності патогенної мікрофлори шкіри, зокрема дріжджів і дріжджоподібних грибів. Патогенез кандидозу залежить від численних екзогенних та ендогенних чинників. Величезне значення мають неспецифічні і специфічні чинники захисту. Головну роль у патогенезі розвитку кандидозної інфекції відведено неспроможності клітинного імунітету — порушенню функції Т-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, а також порушенню фагоцитарної активності нейтрофілів, моноцитів і меншою мірою — еозинофілів. При хронічному кандидозі шкіри необхідне всебічне обстеження хворих на виключення цукрового діабету і призначення відповідного лікування, спрямованого на усунення як явних, так і прихованих порушень вуглеводного обміну.

O.V. Rai, S.A. Turkevych

Pathogenetic mechanisms of candidiasis of the skin at a diabetes mellitus

At the decompensated diabetes mellitus there are deep violations of metabolism, that substantially influence on the acid-alkaline state of blood that in the end results in the decline of activity of enzymes of respiratory chain. A cellular hypoxia develops and registered increase of content of glucose in a derma. Terms are created for the increase of virulence of pathogenic microflora of skin, such as *Candida albicans*, mainly due to her glikofiliya. Pathogeny of candidiasis depends on numerous exogenous and endogenous factors. The heterospecific and specific factors of defence have an enormous value. A basic role in pathogeny of development of candida infection is taken to insolvency of cellular immunity — parafunction of T-cell, cooperation of T- and B-lymphocytes. At the chronic candidiasis of skin the comprehensive inspection of patients with is needed the exception of diabetes mellitus and setting of the corresponding treatment sent to the removal of both obvious and hidden displays of the broken carbohydrate exchange.