

Етіологічні аспекти вульвовагінітів у хворих на цукровий діабет

Лебедюк М. М., Грехова О. В., Прокоф'єва Н. Б.

Одеський національний медичний університет

Подано результати дослідження етіологічних чинників вульвовагінітів у хворих на цукровий діабет I та II типів. Визначено переважну роль грибів роду *Candida* у розвитку захворювання. Встановлено значення не-альбіканс штамів у хворих на цукровий діабет, зокрема домінування штамів *C. glabrata* у хворих на цукровий діабет II типу. Показана роль мікробних асоціацій у розвитку вульвовагінітів у хворих.

Ключові слова: вульвовагініти, цукровий діабет, етіологічні чинники, гриби роду *Candida*.

Вступ. Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є інфекційна патологія урогенітального тракту у жінок. Вульвовагініти – запальні процеси піхви і зовнішніх статевих органів є однією з найчастіших причин звернення жінок до лікаря для консультування та лікування у профільних лікувальних закладах. Вульвовагінальні інфекції посідають одне з перших місць у структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності (60-65 %), а також в урології та дерматовенерології [1, 2].

Відомо, що цукровий діабет є фактором виникнення грибкових та бактеріальних інфекцій. У таких хворих відмічається 60-відсоткове збільшення ризику виникнення інфекцій сечовивідних шляхів та збільшення у 2-4 рази мікст-інфекцій, які передаються статевим шляхом [6, 9, 10]. Рецидиви інфекцій спостерігаються приблизно у 23-30 % хворих [7]. Крім того, відомо, що у хворих з цукровим діабетом симптоматичний кандидозний вульвовагініт зустрічається частіше, ніж у популяції [11].

Розвитку інфекційної патології сприяють зміни деяких аспектів імунітету у даних хворих, зокрема [6]:

- пригнічується функція поліморфноклітинних лейкоцитів, особливо в присутності ацидозу;
- порушується адгезія, хемотаксис і фагоцитоз лейкоцитів;
- відбувається порушення антиоксидантної системи, що бере участь у бактерицидній активності.

При цукровому діабеті також відбуваються 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 у дермі, що створює умови для підвищення вірулентності патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, зокрема дріжджів і дріжджеподібних грибів [5, 8]. Крім того, при цукровому діабеті відзначаються

не тільки підвищення рівня глюкози в сечі і клітинах піхвового епітелію, але й дистрофія останнього. Це сприяє розмноженню дріжджеподібних грибів, їхньої пенетрації у клітини епітелію і його руйнування з формуванням ерозій.

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні етіології вульвовагінітів, роль та значення окремих чинників розвитку захворювання на тлі цукрового діабету залишаються не до кінця з'ясованими, що, у свою чергу, визначає складність при призначенні терапії, а також доцільність подальшого вивчення цієї проблеми, бо тільки правильно встановлений етіологічний діагноз дає можливість призначити ефективну етіотропну терапію.

Мета роботи – вивчити етіологічні чинники вульвовагінітів у хворих на цукровий діабет шляхом проведення комплексної лабораторної діагностики.

Матеріали і методи. Нами було проведено, із застосуванням бактеріоскопічних, бактеріологічних, серологічних, молекулярно-генетичних та люмінесцентних методів, клініко-лабораторне обстеження 55 хворих з вульвовагінітами, які проходили лікування в обласному шкірно-венерологічному диспансері м. Одеси у 2013-2014 рр.; вік хворих – від 18 до 72 років, середній вік – 43 ± 2 роки. Усі хворі мали супутній діагноз – цукровий діабет, серед них:

- цукровий діабет I типу був у 21 хворої (38,2 %);
 - цукровий діабет II типу – у 34 (61,8 %) хворих.
- Переважно хворіли:
- на цукровий діабет I типу – жінки молодого віку (середній вік – 27 ± 2 роки);
 - на цукровий діабет II типу – жінки середнього та похилого віку (середній вік – 53 ± 2 роки).

Усім хворим проводилася мікроскопія вагінальних мазків, в яких вивчали структуру клітин епітелію та оцінювали:

- кількість лейкоцитів, виявлення дріждже-

подібних грибів, псевдоміцелію;

- наявність флори;
- ступінь чистоти вагінального вмісту.

Мазки фіксувалися на предметних стеклах та забарвлювалися метиленовим синім за методом Грама, Романовського–Гімзи з подальшим переглядом у світловому мікроскопі ($\times 1000-1500$).

Для уточнення етіології уретральних інфекцій, проводили культуральне дослідження матеріалу з виділенням чистих культур мікроорганізмів та подальшим визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків та антимікотиків.

Для посіву використовувалися такі живильні середовища:

- м'ясопептонний агар (виділення гонококів, гарднерел);
- Ендо (умовно-патогенні мікроорганізми);
- Сабуро (гриби роду *Candida*);
- стандартне живильне середовище для виділення та культивування уrogenітальних трихомонад.

При наявності асоціації мікроорганізмів, зокрема умовно-патогенних, визначали головний компонент в асоціації **або роль декількох видів** мікроорганізмів у розвитку патологічного процесу шляхом порівняння інтенсивності обсіменіння патологічного матеріалу (підрахунок колоній при прямому кількісному посіві нативного матеріалу на живильні середовища)

Для уточнення етіології вульвовагінітів та скринінгу уrogenітальних інфекцій:

- кандидозу;
- гарднерельозу;
- уреapлазмозу;
- мікоплазмозу;
- хламідіозу;
- трихомоніазу;
- гонореї, – використовували:
- метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- метод прямої імунофлюоресценції (ПІФ);
- імуноферментний аналіз (ІФА).

Дослідження методом ПЛР здійснювалося після ампліфікації специфічних для збудників послідовностей фрагментів ДНК, із застосуванням стандартних комерційних наборів праймерів. Виявлення здійснювалося за допомогою електрофорезу в 1,5-відсотковому агарозному гелі з додаванням бромистого етидію. Візуальна ідентифікація фрагментів ДНК відбувалася шляхом перегляду агарозного гелю в ультрафіолетовому світлі трансільюмінатора. Результат аналізу вважався позитивним при наявності в ділянці гелю відповідної проби смуги позитивного контролю.

Метод ПІФ проводили з використанням мічених флюоресцином моноклональних антитіл

з використанням люмінесцентного мікроскопу після 20-хвилинної інкубації досліджуваного матеріалу пацієнтів за показниками флюоресценції.

ІФА проводили для виявлення антитіл уrogenітальних інфекцій. Результати оцінювали за інтенсивністю характерного фарбування із застосуванням спектрофотометра АНФР-01 «Уніплан». Позитивними вважали зразки, що мають величину поглинання вище або рівну відповідному cut-off значенню. Для виключення хибних результатів у роботі використовували прозорі сироватки, які не мали бактеріального проросту.

Діагноз кандидозного вульвовагініту встановлювали у відповідності до Європейських стандартів діагностики та лікування уrogenітальних інфекцій на підставі таких параметрів [4]:

- наявність клінічних симптомів;
- показники рівня піхвових виділень;
- амінітест з 10-відсотковим розчином *КОН*;
- виявлення дріжджеподібних грибів та псевдоміцелію при бактеріоскопії;
- виділення культури дріжджеподібних грибів роду *Candida* при культуральному дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Як свідчать результати спостереження, приблизно у половини (50,9 %, $n=28$) хворих спостерігався середньотяжкий перебіг цукрового діабету; це стосується як хворих на цукровий діабет I типу, так і на цукровий діабет II типу. Було діагностовано:

- легкий ступінь тяжкості хвороби – у 19 (34,5 %) хворих;
- тяжкий перебіг хвороби – у 8 (14,6 %) хворих.

Звертає на себе увагу, що у хворих з вульвовагінітами спостерігався переважно цукровий діабет середнього ступеня тяжкості. Згідно анамнезу, тривалість цукрового діабету коливалася від 0,5 до 24 років, у середньому $7,6 \pm 0,9$ року.

Серед супутніх хронічних захворювань превалювали:

- патологія серцево-судинної системи – у 18 (32,7 %) хворих;
- захворювання органів зору – у 17 (30,9 %);
- зміни з боку шлунково-кишкового тракту – у 15 (27,3 %);
- захворювання ендокринної системи, що відмінні від цукрового діабету, – у 14 (25,1 %) хворих.

Крім того, 12 (21,8 %) хворих в анамнезі мали інфекції, що передаються статевим шляхом, серед них:

- трихомоніаз мали 4 (7,3 %) хворих;
- хламідіоз – 7 (12,7 %);
- гонорею – дві (3,6 %) хворі;
- уреapлазмоз – троє (5,5 %) хворих;
- мікстінфекцію в анамнезі мали 9 із 12 жінок. При обстеженні всі хворі на цукровий діабет

мали клінічні прояви вульвовагінітів, скаржилися на:

- свербіж – 43 (78,2 %) хворих;
- біль – 13 (23,6%);
- печіння – 37 (67,3 %);
- дискомфорт в області зовнішніх статевих органів – 55 (100 %);
- виділення із піхви різної інтенсивності та різного характеру, частіше – білуватого кольору або сирнисті – 48 (87,3 %) хворих.

У 14 (25,5 %) хворих симптоми вульвовагініту спостерігалися вперше, у 41 (74,5 %) – захворювання мало хронічний рецидивуючий характер.

Щодо причин розвитку або загострень симптомів захворювання, то:

- переважна більшість (23, або 41,8 %) хворих не змогли вказати причину;
- 15 (27,3 %) хворих вказували на прийом антибактеріальних препаратів протягом останніх двох тижнів;
- 11 (20,0 %) хворих – на прийом оральних контрацептивів;
- 6 (10,9 %) хворих пов'язували розвиток симптомів захворювання з психоемоційним перевантаженням.

При цитологічному дослідженні вагінальних виділень у всіх хворих у мазках спостерігалися ознаки запалення:

- присутність великої кількості лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, слизу, фібрину;
- виражений фагоцитоз;
- знижена кількість лактобактерій.

Крім того, у мазках при бактеріоскопічному дослідженні були виявлені мікроорганізми:

- дріжджеподібні гриби роду *Candida* – у 18 (85,7 %) хворих на цукровий діабет I типу та у 31 (91,2 %) – на цукровий діабет II типу;
- *G. vaginalis* – у двох (9,5 %) хворих на цукровий діабет I типу та у трьох (8,8 %) хворих на цукровий діабет II типу;
- *T. vaginalis* – у двох (9,5 %) хворих на цукровий діабет I типу та у двох (5,8 %) хворих на цукровий діабет II типу;
- *C. trachomatis* – у 4 (19 %) хворих на цукровий діабет I типу та у 6 (17,6 %) хворих на цукровий діабет II типу;
- диплококи, що були ідентифіковані як *N. gonorrhoea*, – у однієї хворої (4,8 %) на цукровий діабет I типу;
- кокові форми умовно-патогенних бактерій – у 6 (28,6 %) хворих на цукровий діабет I типу та у 12 (35,3 %) хворих на цукровий діабет II типу.

Звертає на себе увагу той факт, що у хворих в мазках превальювали дріжджеподібні гриби роду *Candida*. Крім того, відмічалось поєднання декількох видів мікроорганізмів:

- у хворих на цукровий діабет I типу канди-

дозна моноінфекція спостерігалася у 7 (33,3 %) хворих, у 11 (52,4 %) хворих вона асоціювалася з іншими мікроорганізмами, і крім дріжджеподібних грибів у мазках були виявлені:

- 1) хламідії – у 4 (19 %) хворих;
- 2) трихомонади – у двох (9,5 %);
- 3) гарднерели – у двох (9,5 %);
- 4) кокові форми бактерій – у 4 (19 %) хворих;

- у двох (9,5 %) хворих спостерігалася у мазку лише кокова флора;

- у хворих з цукровим діабетом II типу канди-дозна моноінфекція спостерігалася у 12 (35,3 %) хворих, гриби роду *Candida* були виявлені в асоціації з іншими мікроорганізмами у 19 (55,9 %) хворих; найчастіше виявлялася кандидозно-хламідійна асоціація ($n=5$, 14,7 %) та поєднання кандидозної інфекції з:

- 1) коковою флорою – у 10 (29,4 %) хворих;
- 2) *G. vaginalis* – у трьох (8,8 %);
- 3) *T. vaginalis* – у однієї хворої (2,9%);

крім того, у однієї хворої (2,9 %) була виявлена хламідійно-трихомонадна асоціація, а у двох (5,9 %) – кокова моноінфекція.

З метою уточнення етіології вульвовагінітів, проводилося культуральне дослідження вагінальних виділень.

Результати обстеження показали, що у хворих на цукровий діабет I типу:

- дріжджеподібні гриби *Candida* були виявлені у 18 хворих та були представлені:

- 1) *C. albicans* – у 11 (61,1 %) хворих;
- 2) *C. glabrata* – у 6 (33,3 %);
- 3) *C. tropicalis* – у однієї хворої (5,6 %);

- діагноз гонококової інфекції було підтверджено у однієї хворої;

- *G. vaginalis* при посіві було знайдено у двох (9,5 %) хворих;

- при культуральному дослідженні було підтверджено наявність трихомонад у двох (9,5%) хворих.

Видовий склад колоній умовно-патогенних мікроорганізмів, виявлених при культуральному дослідженні вагінальних виділень у хворих на цукровий діабет I типу, представлено на рис. 1. Так, у хворих даної групи найбільш часто виявлялися:

- *Staphylococcus aureus* – у 13 (61,9 %) хворих;
- *Enterococcus faecalis* – у 12 (57,1 %);
- *Escherichia coli* – у 7 (33,3 %) хворих.

Спостерігався ріст на живильному середовищі колоній:

- *Streptococcus spp* – у п'ятьох (23,8 %) хворих;
- *Klebsiella spp.* – у чотирьох (19,0 %);
- *Pseudomonas aeruginosa* – у трьох (14,2 %);
- *Staphylococcus epidermidis* – у двох (9,5 %) хворих.

При дослідженні біологічного матеріалу хворих на цукровий діабет II типу:

- дріжджеподібні гриби *Candida* були вияв-

лені у 31 хворої (що склало 91,2 % від загально-го числа обстежених хворих на цукровий діабет II типу) та були представлені:

- 1) *C. glabrata* – у 16 (51,6 %) хворих;
- 2) *C. albicans* – у 12 (38,7 %);
- 3) *C. tropicalis* – у трьох (9,7 %) хворих;

- гарднерели при дослідженні матеріалу від хворих було виявлено у трьох (8,8 %) хворих;
 - трихомонади – у двох (5,8 %) хворих;
 - умовно-патогенні мікроорганізми дали ріст при посіві на живильні середовища у 12 (35,3%) хворих.

Видовий склад колоній умовно-патогенних мікроорганізмів, виявлених при культуральному дослідженні вагінальних виділень у хворих на цукровий діабет II типу, представлено на рис. 1; найчастіше у цих хворих спостерігалися:

- *Staphylococcus aureus* – у 15 (44,1 %) хворих;
- *Escherichia coli* – у 10 (29,4 %);
- *Enterococcus faecalis* – у 9 (26,5 %);
- *Streptococcus spp.* – у 8 (23,5 %);
- *Staphylococcus epidermidis* – у 7 (20,6 %);
- *Klebsiella spp.* – у 5 (14,7 %);
- *Pseudomonas aeruginosa* – у трьох (8,8%) хворих.

Для підтвердження наявності уrogenітальної інфекції, хворим проводили додаткове обстеження:

- при застосуванні методу прямої імунофлюоресценції було підтверджено наявність хламідій у чотирьох хворих на цукровий діабет I типу та у шести хворих на цукровий діабет II типу; крім того, цим хворим для остаточного підтвердження діагнозу хламідіозу було проведена

ІФА-діагностика, яка показала наявність збудника; ПЛР було використано для встановлення діагнозу хламідіозу у двох хворих;

- при використанні ІФА-діагностики було виявлено підвищені титри до *Mycoplasma hominis* у однієї хворої (4,8 %) пацієнтки на цукровий діабет I типу та у трьох (8,8 %) хворих на цукровий діабет II типу; ПЛР підтвердила наявність даних мікроорганізмів у хворих;

- при застосуванні методу ППФ було виявлено *Ureaplasma urealyticum* у двох (9,5 %) хворих на цукровий діабет I типу та у чотирьох (11,8 %) хворих на цукровий діабет II типу; при використанні ПЛР *Ureaplasma urealyticum* було виявлено у аналогічній кількості хворих;

- при використанні методу ПЛР було підтверджено діагноз гонококової інфекції у однієї хворої на цукровий діабет I типу; крім того, було діагностовано наявність:

1) *Gardnerella vaginalis* у двох хворих на цукровий діабет I типу та у 4 хворих на цукровий діабет II типу;

2) грибів роду *Candida* у двох хворих на цукровий діабет I типу та у 7 хворих на цукровий діабет II типу.

За даними комплексного лабораторного обстеження, мікст-інфекцію було діагностовано у 14 (66,7 %) хворих на цукровий діабет I типу та у 27 (79,4 %) хворих на цукровий діабет II типу; таким чином, загалом мікст-інфекцію було діагностовано у 41 хворої, що склало 74,5 % від загальної кількості хворих.

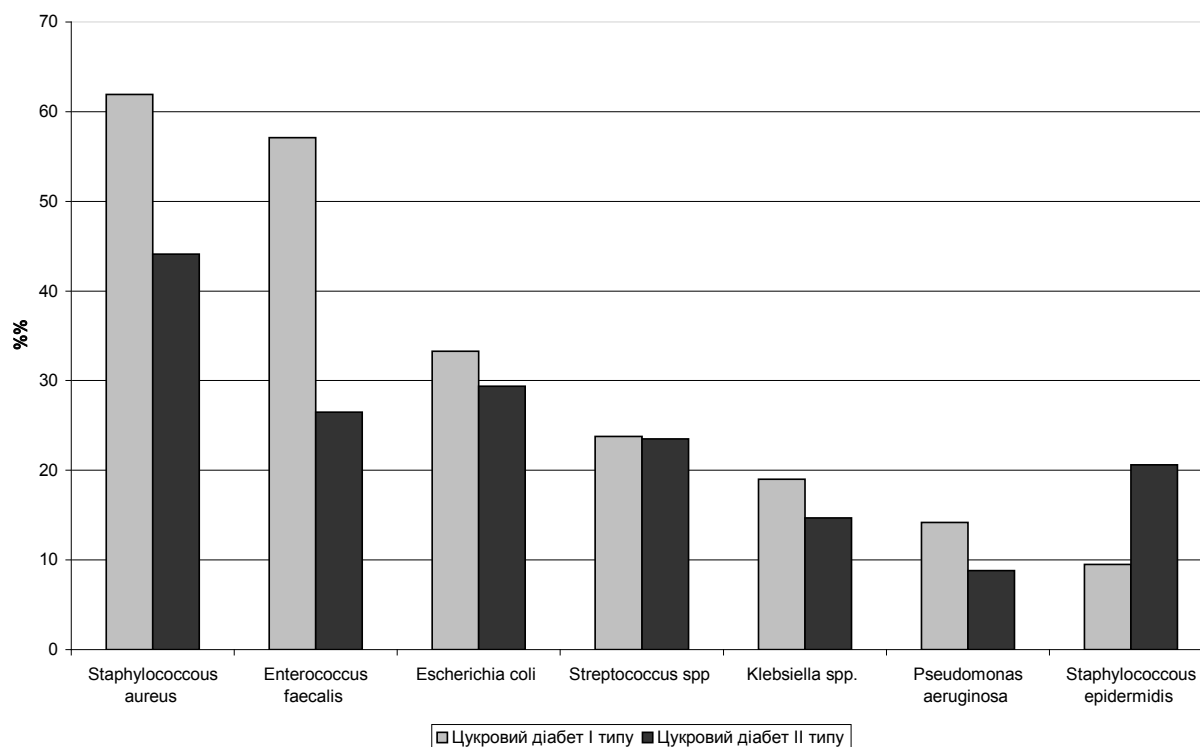


Рисунок 1. Видовий склад колоній умовно-патогенних мікроорганізмів у хворих з цукровим діабетом I і II типу.

Висновки. Отримані результати низки лабораторних досліджень свідчать про те, що при цукровому діабеті в організмі людини виникають сприятливі умови для розвитку вульвовагінітів, переважно – кандидозної етіології. Кандидозний вульвовагініт було виявлено у 85,7 % хворих на цукровий діабет I типу та 91,2 % хворих на цукровий діабет II типу, що в обох випадках склало переважну більшість від загальної кількості

хворих. У хворих на цукровий діабет I типу при культуральному дослідженні було виявлено:

- *C. albicans* – у 61,1 %;
- *C. glabrata* – у 33,3 %;
- *C. tropicalis* – у 5,6 % хворих.

На відміну від цього, у хворих на цукровий діабет II типу домінувала *C. glabrata* (51,6%), *C. albicans* було виявлено у 38,7 % хворих, *C. tropicalis* – у 9,7 % хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абакарова П. Р. Опыт применения препарата «Полижинакс» при лечении неспецифических и смешанных вульвовагинитов / П. Р. Абакарова // Гинекология. – 2007. – № 3. – С. 8-9.
2. Карпова Е. В. Вульвовагиниты / Е. В. Карпова // Новая аптека. – 2013. – Ч. 2, № 4. – С. 28-29.
3. Прилепская В. Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 80 с.
4. Степаненко В. І. Урогенітальні інфекції: трихомоніаз, кандидоз, генітальний герпес. Монографія / В. І. Степаненко, Т. С. Коновалова / Під загальною ред. В. І. Степаненка. – К.: КІМ, 2008. – 288 с.
5. Рай О.В. Патогенетические механизмы кандидоза кожи при сахарном диабете / О. В. Рай, С. А. Туркевич // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 1 (44). – С. 100-106.
6. Julka S. Genitourinary infection in diabetes / S. Julka // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 17, No 7. – P. 83-87.
7. Grandy S. Prevalence and recurrence of urinary tract and genital infections among adults with and without type 2 diabetes mellitus in the general population: a longitudinal cohort study / S. Grandy, K. M. Fox, E. Hardy // Journal of Diabetes Research & Clinical Metabolism. – [Електронний ресурс.] – Режим доступу: <http://www.hoajonline.com/jdrcm/2050-0866/2/5>
8. Gupta S. Infections in Diabetes Mellitus and Hyperglycemia / S. Gupta, J. Koirala, R. Khardori, N. Khardori // Infection in High-Risk Populations. – 2007. – Vol. 21, No 3. – P. 617-638.
9. Incidence of genital among patients with type 2 diabetes in UK general practice and research database / I. Hirji, Z. Guo, S. W. Andersson, N. Hammar [et al.] // J. Diabetes Complicat. – 2012. –Vol. 26, No 6. – P. 501-505.
10. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes /A. Stapleton // Am. J. Med. – 2002. –Vol. 113, No 1. – P. 80-84.
11. Ventolini G. Recurrent vulvovaginal candidiasis / G. Ventolini, M.S. Baggish //Clinical Microbiology Newsletter. -2006. – Vol. 28, No 12. – P. 93-95.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Лебедюк М. Н., Грехова О. В., Прокофьева Н. Б.
Одесский национальный медицинский университет

Представлены результаты исследования этиологических факторов вульвовагинитов у больных сахарным диабетом I и II типов. Определена основная роль грибов рода *Candida* в развитии заболевания. Установлено значение не-альбиканс штаммов у больных сахарным диабетом, в частности доминирование штаммов *C. glabrata* у больных сахарным диабетом II типа. Показана роль микробных ассоциаций в развитии вульвовагинитов у больных.

Ключевые слова: вульвовагинит, сахарный диабет, этиологические факторы, грибы рода *Candida*.

ETIOLOGICAL ASPECTS OF VULVOVAGINITIS IN PATIENTS WITH DIABETES

Lebedyuk M. M., Grekhova O. V., Prokofyeva N. B.
Odesa National Medical University

The results of study of vulvovaginitis etiological factors in patients with diabetes mellitus type I and II are presented. The predominant role of *Candida* in the development of the disease is determined. The value of non-albicans strains in patients with diabetes is defined, in particular the dominance of *C. glabrata* strains in patients with diabetes type II. The role of microbial associations in the development of vulvovaginitis in the patients is shown.

Keywords: vulvovaginitis, diabetes mellitus, etiological factors, fungi of *Candida* genus.

Лебедюк Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

Грехова Олеся Васильевна – аспирант кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

Прокофьева Нина Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

ldippp90@mail.ru