

УДК 618.3:616.379-008.64

## КАНДИДОЗ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ

В.Д. Таджиева, Л.И. Трубникова, Ф.А. Измайлова

*Ульяновский государственный университет*

В работе представлены результаты исследования морфологии биологических жидкостей при определении различных форм кандидоза у беременных женщин с сахарным диабетом. Показано, что с помощью оценки изменений морфологической картины сыворотки крови, мочи и околоплодных вод можно диагностировать внутриутробное инфицирование плода, распространение кандидозной инфекции и своевременно провести лечение.

**Ключевые слова:** беременность, сахарный диабет, кандидоз, морфология биологических жидкостей.

**Введение.** Наиболее значимым в репродуктивном аспекте для будущего поколения является сахарный диабет (СД), который признан глобальной проблемой человечества XXI в. [1, 12]. Перинатальная смертность при сахарном диабете остается высокой и составляет, по данным различных авторов, 35–40 % [2, 3, 9, 13]. Первое место среди причин перинатальной смертности занимают инфекционно-воспалительные заболевания, в т.ч. кандидозной инфекции [10, 14]. *Candida* – условно патогенный микроорганизм, который при нарушении природного баланса между макро- и микросредой быстро превращается из сапрофита в паразита. Процесс инвазии сопровождается трансформацией морфологической фазы гриба, клетки которого образуют ростковые трубки псевдомицелий. Особую опасность в этом плане представляют беременные с сахарным диабетом [4, 7]. Гипергликемическое состояние при диабете является predisposing фоновым состоянием, которое способствует активации кандидозной инфекции благодаря гликогенофилии дрожжеподобных грибов. Диабет является благоприятным фоном для перехода поверхностных форм кандидоза в висцеральные, при которых в поздние сроки беременности может развиваться кандидемия. При этом риск инфицирования ребенка высоковирулентными грибами рода *Candida* возникает не только во время родов, но и внутриутробно [3, 10]. К генерализованным формам кандидоза следу-

ет отнести внутриутробный кандидоз, учащение которого связывают с увеличением числа урогенитальных поражений грибами рода *Candida* у беременных женщин.

На современном этапе диагностика кандидоза, за исключением поражений кожи и видимых слизистых, представляет значительные затруднения. Чаще всего это связано с необходимостью дифференцирования состояний кандидоносительства и кандидоза при микробиологическом методе исследования. Кроме того, культуральный посев на кандиды длителен по времени (48–72 ч), дает отрицательный результат в начальный период вегетации, а способность патогенных грибов образовывать ростковые трубки и пенетрировать в ткани возрастает с каждым часом. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет получить ответ через 6 ч, также имеет ряд недостатков: трудоемок, отличается дороговизной, может давать ложноположительный результат. Вопросы разработки и совершенствования лабораторных методов исследования биологических жидкостей (БЖ) человека занимают ведущее место в решении проблем диагностики различных патологических состояний. Морфологические структуры БЖ несут в себе большой пласт важнейшей информации о состоянии организма. Одним из направлений решения данной проблемы является исследование структур биологических жидкостей, которые образуются при переходе их в

твердое состояние в процессе кристаллизации [6, 8].

**Цель исследования.** Диагностика различных форм кандидоза по морфологии БЖ у беременных с сахарным диабетом.

**Материалы и методы.** Нами изучены особенности течения беременностей и родов, морфологии БЖ: сыворотки крови (СК), мочи и околоплодных вод (ОВ) – у 57 беременных с СД 1 типа (I группа), а для контроля аналогичное исследование проведено у 42 беременных, не имеющих СД (II группа).

Обследование, наблюдение, диспансеризация и лечение беременных женщин с СД проводились в Диабетическом центре при Областной клинической больнице. Беременные, страдающие СД, наблюдались совместно акушером-гинекологом, эндокринологом, терапевтом, консультировались окулистом, невропатологом и при необходимости другими специалистами. Клиническое наблюдение и лабораторное обследование проводилось в динамике в первой, во второй половине беременности и в послеродовом периоде. Каждой женщине проведено бактериологическое и бактериоскопическое исследование содержимого цервикального канала, влагалища, уретры, взят посев крови на стерильность, а также посев БЖ на среду Сабуро для культурального выделения грибов. Эти исследования у ряда больных использовались в динамике наблюдения и лечения.

В данном исследовании применен метод морфологии капли биожидкости, метод предложен В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (1999) [11]. Взятие сыворотки крови производили путем пункции локтевой вены, натощак. Одновременно забирали мочу, а околоплодные воды – при амниотомии в родах. Для определения морфологии на предметное стекло наносили 10–20 мкл БЖ; дегидратация проходила при температуре 20–25 °С и относительной влажности 65–70 %. Продолжительность периода высыхания составляла 18–24 ч. Анализ структурообразующих элементов дегидратированных капель БЖ (фации) проводили с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы Leica в проходящем и поляризованном свете, фации фотографировались и сохранялись для изучения.

Математическую обработку полученных данных выполняли в среде Windows XP с использованием статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT с заданной надежностью 95 % или уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах 2/3 беременных были в возрасте до 30 лет. Почти половина женщин в обеих группах (42 и 47 %) были первобеременные, первородящие составили 64 и 68 % соответственно. До наступления беременности осложнения СД в виде ангиопатии сетчатки имели 35,7 % женщин, полинейропатии – 57,1 %, явлений кетоацидоза не было выявлено у женщин I группы.

В контрольной группе у 31 беременной диагностированы симптомы гестоза (преэклампсии) на 34–38 неделях беременности, из них у 42,8 % диагностирована умеренная преэклампсия, у 7,1 % – преэклампсия тяжелой степени. В группе женщин с СД 1 типа симптомы гестоза (преэклампсии) появились на 30–32 неделях беременности у 57,8 %, умеренная преэклампсия – у 15,8 %. Проявления преэклампсии тяжелой степени отмечены у 31,6 %, у 6 женщин диагностирована эклампсия. Таким образом, гестозы (преэклампсии) развились достоверно реже в контрольной группе беременных (ОР 0,12; 95 % ДИ 0,06–0,20;  $p = 0,0033$ ).

Хроническая плацентарная недостаточность (ПН) проявилась у каждой третьей (30,9 %) беременной II группы и у 63,1 % – первой группы ( $p = 0,0399$ ), причем синдром ЗРП установлен у 4,7 % беременных II группы и у 10,5 % беременных I группы ( $p = 0,02698$ ); хроническая внутриутробная гипоксия плода – у 9,8 % женщин второй группы и в 2,3 раза чаще (22,3 %) – у женщин с СД 1 типа ( $p = 0,01412$ ).

Надо сказать, что, несмотря на проводимую терапию, у женщин II группы на 27–28 неделях произошло преждевременное прерывание беременности (2,4 %), и у 6 женщин (14,6 %) – преждевременные роды на 35–37 неделях. Все дети остались живы. В I группе на сроках 22–23 недели беременности прервались у 9 (15,8 %) женщин ( $p = 0,0456$ ), преждевременные роды на 31–33 неделях про-

изошли у 14 женщин (24,6 %), что в 1,7 раза чаще, чем в группе беременных без СД.

Почти у одинакового количества беременных двух групп роды закончились операцией кесарева сечения (68,4 и 64,2 % соответственно). Показаниями к кесареву сечению явились: тяжелый гестоз, отягощенный акушерский анамнез (ОАА), досрочное прерывание беременности из-за тяжести СД, в единичных случаях – прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода – в основной группе; рубец на матке, клинически узкий таз, ОАА – во второй группе.

Исходы беременности для плода также были различными. Случаев перинатальной смертности во II группе не было, маловесные, недоношенные дети после интенсивной терапии остались живыми. В I группе погибли антенатально 12,2 % детей, 5,2 % родились с фетопатиями, несовместимыми с жизнью. Кроме того, 8,8 % детей I группы умерли в раннем неонатальном периоде в связи с недоношенностью, пневмопатией, наличием врожденного порока сердца, отека головного мозга. Макросомия плодов была выявлена у 14,3 % детей в I группе, что косвенно говорит о недостаточной компенсации СД. Диабетическая фетопатия развилась у 9,5 % детей I группы.

Кандидоз гениталий был выявлен бактериоскопически у 91,2 % беременных женщин I группы, в контрольной группе – у 65 % беременных женщин ( $p=0,0022$ ). Интересно,

что в 54 % случаев жалобы и клинические проявления инфекции отсутствовали при обнаружении в вагинальном отделяемом грибов. Бактериологический посев влагалищного отделяемого производили на среду Сабуро: в обеих группах кандиды обнаружены в 28–30 %. Распределение было почти равным, при этом видовое разнообразие распределилось следующим образом: *Candida albicans* – у 77–75 % женщин, *Candida tropicalis* – у 11,3–13,0 %, *Candida glabrata* выявили у 2,8 % беременных, почти в 10 % образцов не удалось установить видовую принадлежность. Следует отметить, что из 91,2 % беременных I группы, имеющих кандидозный кольпит, подтвержденный бактериоскопически, только у трети (28–30 %), причем в обеих группах, он подтвержден бактериологически ( $p=0,0022$ ).

Морфологическое исследование СК женщин с СД I типа с антенатальной гибелью плодов с достоверностью указывает на наличие кандидемии у этих женщин. В бакпосевах кандиды не были выявлены, а значит, своевременного лечения проведено не было. По всей вероятности, именно кандидемия явилась причиной инфицирования внутриутробных плодов, погибших на 22–23 и 36–37 неделях беременности. В фациях сыворотки крови этих женщин выявлены анизотропные структуры патогенных кандид в виде очагов вегетации молодых форм гриба, фрагментов псевдомицелия и остатков его спор (рис. 1).

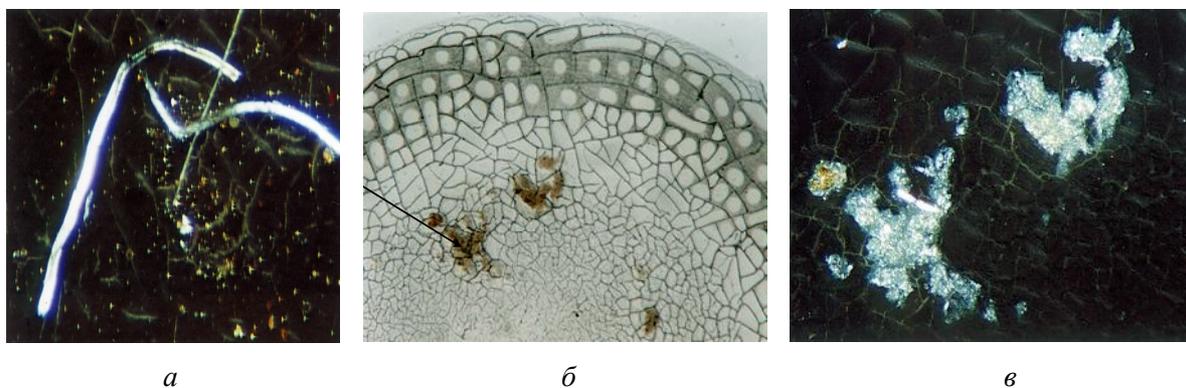
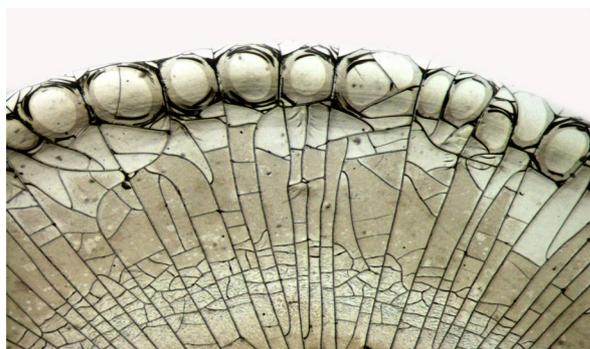


Рис. 1. Фрагмент фации СК беременной Ш., 23 года, с СД I типа:

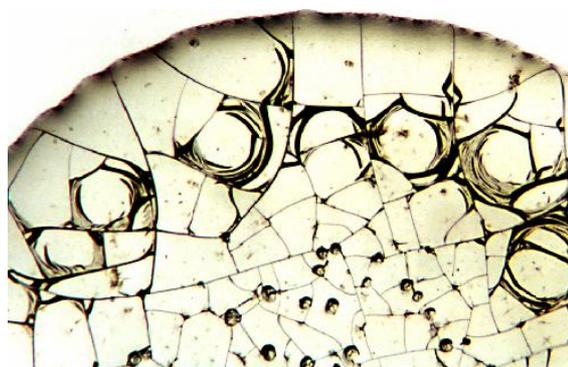
- а – на границе белковой и солевой зон определяются очаги вегетации молодых форм гриба ( $\times 40$  в прямом свете);  
 б – в центре – скопление спор и псевдомицелия гриба *Candida* ( $\times 128$  в поляризованном свете);  
 в – мицелии гриба ( $\times 128$  в поляризованном свете)

Изучение фаций мочи беременных женщин первой группы позволило установить инфицирование грибами *Candida* мочевыводящей системы в 26,3 % случаев, в контрольной группе – в 3,5 %, т.е. было почти в 10 раз меньше, что можно считать следствием сахарного диабета. В бакпосевах мочи этих женщин кандиды были выявлены в 1–2 % случаев ( $p=0,0033$ ) (видовой состав представлен ранее). При ПЦР-обследовании кандиды выявлены в 8–10 %, что почти в 2 раза реже,

чем при исследовании морфологии БЖ. Характерно, что у женщин, имевших гестационный пиелонефрит, возбудителями заболеваний были грибы рода *Candida*, выявленные при морфологическом исследовании, причем в 54,3 % случаев выявлены споры гриба, в 6,5 % случаев отмечены псевдомицелии, в 4,3 % – сочетание двух форм грибов (рис. 2). Большое количество скоплений грибов установлено в фациях женщин с антенатальной гибелью плода.



а



б

Рис. 2. Фрагмент фации мочи:

а – беременной А., 29 лет, беременность 38 нед. СД 1 типа.

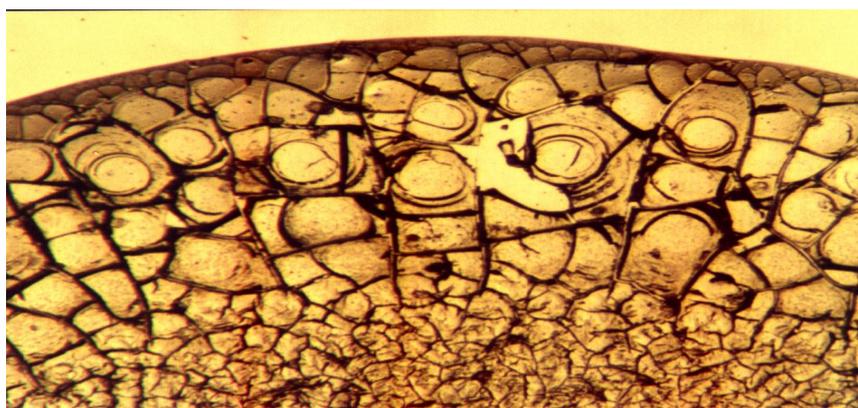
Феномен кольцевых трещин в краевой зоне – признак кандидоза ( $\times 40$  в прямом свете);

б – беременной А., 29 лет, беременность 38 нед. СД 1 типа.

Феномен кольцевых трещин в краевой и споры гриба в центральной зоне ( $\times 40$  в прямом свете)

При исследовании 57 фаций околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью, развившейся на фоне СД 1 типа и урогенитальной инфекции, установлено, что только у 5 (8,6 %) женщин морфологическая картина ОВ соответствовала норме; в контрольной группе нормальная морфологическая картина была выявлена в 86,2 % случаев ( $p=0,0001$ ). В фациях ОВ остальных 53 женщин (91,4 %) с СД 1 типа определялась широкая белковая зона с наличием в ней мелких трехлучевых трещин, поля пигментации, неравномерной границей между краевой и центральной зонами. У 12,1 % беременных в краевой зоне фаций ОВ обнаружен феномен кольцевых трещин, что является свидетельством острого течения кандидоза, т.е.

инфицирования плодместилища (рис. 3). Именно у этих женщин диагностировано внутриутробное инфицирование новорожденных в первые 3 дня жизни. В 42,9 % этих фаций обнаружены споры гриба, только у 27,6 % из них при бактериологическом исследовании выявлены грибы рода *Candida*. Следует отметить, что споры гриба при морфологии выявлялись чаще, чем острые проявления кандидоза, что расценивается как хроническое инфицирование. Ни в одной фации ОВ не обнаружены активные формы гриба (мицелий). Не исключено, что постоянным источником спор кандид является влагалище беременной при кандидозном кольпите.



*Рис. 3.* Фрагмент фации околоплодных вод беременной А., 29 лет, беременность 38 нед. СД 1 типа. Феномен кольцевых трещин в краевой зоне

Таким образом, проведенные исследования позволили подтвердить существующее мнение о высокой частоте кандидозной инфекции у беременных, страдающих нарушением углеводного обмена.

Вместе с тем представленные результаты дают основание для обсуждения двух вопросов.

Во-первых, значительный научный и клинический интерес представляет роль кандидозной инфекции во внутриутробной гибели плодов на фоне развития внутриутробной инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о возможностях развития кандидемии при сахарном диабете, при котором нарушается эпителиальная выстилка, разрушаются базальные мембраны тканей, что способствует внедрению кандид в соединительнотканную прослойку, проникновению в сосуды и гематогенной диссеминации. При данной патологии, вероятно, грибы, приобретая функции паразита, проявляют адгезию, склонность к колонизации, инвазии и вызывают ответную реакцию организма матери и внутриутробного плода в виде болезненного состояния, поражения висцеральных органов и нередко антенатальной гибели [3, 14]. Несомненно, своевременная диагностика кандидоза является предпосылкой к использованию этиологической терапии и предупреждению внутриутробного инфицирования.

Во-вторых, признание важности и диагностической ценности морфологического метода в определении кандидурии и кандиде-

мии, не подтвержденных бактериоскопическим и бактериологическим методами и ПЦР-исследованием. Нами получен Патент РФ на изобретение № 2173459 «Способ диагностики кандидозной септицемии» от 10.09.2001 г. [5].

**Заключение.** Основной целью морфологии БЖ не являются микробиологические находки. Однако возможность обнаружить в фациях мочи, сыворотки крови и ОВ скопление кандид, дифференцировать стадии развития грибов существенно повышает целесообразность внедрения этого метода в повседневную лечебно-диагностическую практику. Обнаружение кандид на различных стадиях вегетации позволяет выбрать рациональную антибактериальную терапию, а исследование фаций в динамике лечения может использоваться для контроля за его эффективностью. Морфологическая картина ОВ непосредственно сигнализирует об инфицировании беременных, а также характеризует способность организма связывать токсические продукты жизнедеятельности патогенной микрофлоры. С помощью морфологической картины ОВ можно диагностировать внутриутробное инфицирование плода, что даст возможность лечения новорожденных ранее, чем будут выявлены симптомы инфицирования. Учитывая простоту, доступность метода, скорость его выполнения, можно рекомендовать его использование в акушерской практике с целью диагностики распространения кандидозной инфекции и своевременного лечения.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 4–72.

2. *Арбатская Н. Ю.* Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом : методические рекомендации для врачей эндокринологов, акушеров-гинекологов / Н. Ю. Арбатская, И. Ю. Демидова. – М., 2004. – 18 с.

3. *Григорян О. Р.* Сахарный диабет и беременность / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева. – М. : Видар, 2011. – 152 с.

4. *Дедов И. И.* Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов, В. И. Краснополянский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 5. – С. 4–10.

5. Патент РФ на изобретение № 2173459 «Способ диагностики кандидозной септицемии» / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина, Л. И. Трубникова, В. Д. Таджиева. – М., 2001.

6. Перекисное окисление липидов и морфология сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом / Л. И. Трубникова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 120–130.

7. *Поздеев О. К.* Медицинская микробиология / О. К. Поздеев ; под ред. В. И. Покровского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 517–519.

8. Применение фототерапии «Биптрон» для лечения плацентарной недостаточности у беременных с сахарным диабетом в условиях экологического неблагополучия под контролем морфологии сыворотки крови / В. Д. Таджиева [и др.] // Экология человека. – 2012. – № 11. – С. 56–64.

9. *Таджиева В. Д.* Экология и сахарный диабет у беременных / В. Д. Таджиева, М. Л. Албутова // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – 2004 – С. 218.

10. *Федорова М. В.* Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Федорова, В. И. Краснополянский, В. А. Петрухин. – М. : Медицина, 2001. – 288 с.

11. *Шабалин В. Н.* Морфология биологических жидкостей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М., 2001. – 304 с.

12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 62.

13. International Association of Diabetes Study Groups recommendation on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 676–682.

14. The role of micro-organisms (Staphylococcus aureus and Candida albicans) in the pathogenesis of breast pain and infection in lactating women: study protocol / L. H. Amir [et al.] // BMC Pregnancy Child-birth. – 2011. – Vol. 11. – P. 54.

## CANDIDIASIS IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES: NEW OPPORTUNITIES IN THE DIAGNOSIS

V.D. Tadzhieva, L.I. Trubnikova, F.A. Izmailova

*Ulyanovsk State University*

The results of study of the morphology of biological fluids in determining the various forms of candidiasis in pregnant women with diabetes. It is shown that by evaluating changes morphological pattern of blood serum, urine and amniotic fluid can be diagnosed in utero infection of the fetus, the proliferation of Candida infection and a timely treatment.

**Keywords:** pregnancy, diabetes, candidiasis, morphology of biological liquids.