

ПОШИРЕНІСТЬ РЕЗИСТЕНТНИХ ДО АНТИМІКОТИКІВ ГРИБІВ РОДУ CANDIDA ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛОР-ОРГАНІВ

Н.І. Коваленко, Т.М. Замазій

Резюме. У ході дослідження виявлено, що провідна роль в етіології інфекційних захворювань ЛОР-органів належала *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anhaemolyticus* і грибам роду *Candida*. Питома вага грибів роду *Candida* складала 22,9%, причому 85,8% штамів, виділених із носоглотки, і 81,8% штамів, виділених із зовнішнього вуха, були представлені в асоціаціях з бактеріями. По відношенню до азольних антимікотиків та амфотерицину резистентними виявилися 82,5–98,4% штамів грибів роду *Candida*. Найбільшу чутливість виділені штами грибів проявили до ністатину.

Ключові слова: гриби роду *Candida*, антимікотики, інфекції ЛОР-органів

У структурі інфекційних захворювань ЛОР-органів в останні роки відмічається зростання ролі умовно-патогенних грибів [1, 2]. Значне місце в етіології вказаної патології належить грибам роду *Candida* [3, 4]. Умовно-патогенні гриби здатні контамінувати шкіру і слизові оболонки без патологічних змін, і лише під дією додаткових факторів, які пригнічують імунітет, можуть ускладнювати перебіг інфекційного процесу [5, 6].

У теперішній час викликає тривогу збільшення кількості полірезистентних штамів бактерій-збудників інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів [7–11], що змушує використовувати ширший спектр антибіотиків, які в свою чергу викликають дисбактеріоз і поширення грибкової флори. Крім того, відмічається зростання кількості штамів грибів роду *Candida*, резистентних до багатьох протигрибкових препаратів [12, 13].

Мета дослідження: вивчення видового складу мікрофлори при ЛОР-патології та визначення ролі грибів роду *Candida* в етіології інфекційних захворювань ЛОР-органів і їх чутливості до антимікотиків.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі Клінічного закладу охорони здоров'я «Обласної клінічної лікарні – центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». У роботі використані результати бактеріологічних досліджень різного клінічного матеріалу від 347 хворих на інфекційні захворювання ЛОР-органів. В якості клінічного матеріалу були змиви із носоглотки, носа та зовнішнього вуха. Етіологічна значимість бактерій і грибів у захворюванні враховувалася при рівні мікробного числа не менше 10^5 . Всього було виділено і проаналізовано 551 штамп мікроорганізмів.

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні етіологічної структури збудників інфекцій ЛОР-органів було проаналізовано 392 штами умовно-патогенних мікроорганізмів із носоглотки, 70 штамів із зовнішнього вуха і 89 штамів із носа хворих на фарингіти, ларингіти, отити, риніти та синусити.

Аналіз частоти виділення різних збудників із усіх досліджених матеріалів свідчить про перевагу грампозитивних бактерій, а саме (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anhaemolyticus*) і грибів роду *Candida* (табл. 1). Грамнегативні палички (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis*) були представлені в межах 0,5–10%. Питома вага окремих представників відрізнялася залежно від дослідженого матеріалу. Так, із носоглотки найчастіше виділялися *S. viridans* (33,9%), гриби роду *Candida* (28,8%), *S. aureus* (16,8) і *S. anhaemolyticus* (11,7%). Найпоширенішими патогенами зовнішнього вуха були *S. aureus* (27,1%), гриби роду *Candida* і *S. epidermidis* (по 15,7%). Переважна більшість виділених із носа штамів були *S. epidermidis* (45,8%) і *S. aureus* (37,0%). Слід зазначити, що питома вага грибів роду *Candida*, виділених із усіх досліджених матеріалів, становила 22,9%, але найчастіше вони виділялися із носоглотки (28,8%).

Таблиця 1

Питома вага окремих представників мікрофлори при інфекціях ЛОР-органів

| Вид мікроорганізмів | Матеріал із носоглотки | | Матеріал із зовнішнього вуха | | Матеріал із носа | |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | Абсолютна кількість штамів | Процент від числа виділених штамів | Абсолютна кількість штамів | Процент від числа виділених штамів | Абсолютна кількість штамів | Процент від числа виділених штамів |
| <i>S. viridans</i> | 133 | 33,9 | 3 | 4,3 | 2 | 2,3 |
| <i>Candida spp.</i> | 113 | 28,8 | 11 | 15,7 | 2 | 2,3 |
| <i>S. aureus</i> | 66 | 16,8 | 19 | 27,1 | 33 | 37,0 |
| <i>S. anhaemolyticus</i> | 46 | 11,7 | 1 | 1,4 | 0 | 0 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 18 | 4,6 | 4 | 5,7 | 4 | 4,5 |
| <i>S. epidermidis</i> | 6 | 1,5 | 11 | 15,7 | 39 | 45,8 |
| <i>S. pyogenes</i> | 3 | 0,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> | 3 | 0,8 | 2 | 2,9 | 1 | 1,1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 0,5 | 7 | 10 | 0 | 0 |
| <i>E. faecalis</i> | 2 | 0,5 | 2 | 2,9 | 2 | 2,3 |
| <i>Aspergillus</i> | 0 | 0 | 4 | 5,7 | 0 | 0 |
| <i>C. pseudodiphtheriticus</i> | 0 | 0 | 4 | 5,7 | 5 | 5,6 |
| <i>P. mirabilis</i> | 0 | 0 | 2 | 2,9 | 1 | 1,1 |
| Всього | 392 | 100 | 70 | 100 | 89 | 100 |

Бактеріологічне дослідження складу мікрофлори показало, що мікрофлора була представлена як у монокультурі, так і в асоціаціях, які у більшості випадків склалися із 2–3 мікроорганізмів (табл. 2). Найчастіше асоціації мікроорганізмів виділялися із носоглотки (67,2%). Мікробіота носа була представлена у більшості випадків монокультурою (95,3%), а із зовнішнього вуха монокультура виділялася у 67,3% випадків. Переважна більшість асоціацій носоглотки і зовнішнього вуха була представлена бактеріями і грибами роду *Candida* (47,8 і 18,2% відповідно). Крім того, доволі часто із носоглотки виділялися асоціації грампозитивних бактерій, а також грампозитивних коків і грамнегативних паличок. Двохкомпонентні асоціації переважали у матеріалі із носоглотки і зовнішнього вуха. У двох хворих із носоглотки були виявлені чотирикомпонентні асоціації.

Таблиця 2

Склад мікрофлори (асоціації) при інфекціях ЛОР-органів

| Мікроорганізми | Частота виділення із носоглотки | | Частота виділення із вуха | | Частота виділення із носа | |
|---|---------------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % |
| Монокультура | 68 | 32,8 | 37 | 67,27 | 81 | 95,29 |
| Асоціації: | 139 | 67,2 | 18 | 32,73 | 4 | 4,71 |
| Бактерії + гриби роду <i>Candida</i> spp. | 99 | 47,83 | 10 | 18,18 | 0 | 0 |
| Грампозитивні бактерії | 26 | 12,56 | 1 | 1,81 | 2 | 2,35 |
| Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії | 14 | 6,76 | 5 | 9,09 | 2 | 2,35 |
| Бактерії + гриби роду <i>Aspergillus</i> | 0 | 0 | 2 | 3,64 | 0 | 0 |
| Двохкомпонентні | 98 | 47,34 | 11 | 20 | 4 | 4,71 |
| Трикомпонентні | 39 | 18,84 | 7 | 12,73 | 0 | 0 |
| Чотирикомпонентні | 2 | 0,97 | 0 | 0 | 0 | 0 |

При детальному вивченні якісного складу асоціацій було виявлено, що найчастіше зустрічаються асоціації грибів роду *Candida* з бактеріями. Більше того, 85,8% грибів роду *Candida*, виділених із носоглотки, і 81,8% штамів, виділених із зовнішнього вуха, були представлені в асоціаціях (табл. 3–6). Як у двокомпонентних, так і трикомпонентних асоціаціях, виділених із носоглотки, однаково часто до їх складу входили *S. viridans* і *S. aureus* (табл. 3–4). *S. anhaemolyticus* дещо поступався за частотою асоціацій з грибами роду *Candida*. При вивченні мікрофлори, виділеної із зовнішнього вуха, грибково-

бактеріальні асоціації виявлені у 50% випадків, серед яких переважали гриби роду *Candida* і стафілококи (табл. 5–6).

Таблиця 3

Якісний та кількісний склад двокомпонентних асоціацій, виділених із носоглотки, при інфекціях ЛОР-органів

| Вид мікроорганізму | Частота асоціацій | | |
|----------------------|--------------------|--------------------------|------------------|
| | <i>S. viridans</i> | <i>S. anhaemolyticus</i> | <i>S. aureus</i> |
| <i>Candida</i> spp. | 47 | 18 | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 20 | 6 | - |
| <i>K. pneumoniae</i> | 4 | 1 | 1 |

Таблиця 4

Якісний та кількісний склад трикомпонентних асоціацій, виділених із носоглотки, при інфекціях ЛОР-органів

| Види мікроорганізмів | Частота асоціацій | | |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|
| | <i>Candida</i> spp. | <i>P. aeruginosa</i> | <i>K. pneumoniae</i> |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. viridans</i> | 19 | 1 | 4 |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. anhaemolyticus</i> | 6 | 0 | 2 |
| <i>S. viridans</i> + <i>E. coli</i> | 2 | 0 | 0 |
| <i>S. anhaemolyticus</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 0 | 0 |
| <i>S. viridans</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> | 0 | 1 | 0 |

Таблиця 5

Якісний та кількісний склад двокомпонентних асоціацій, виділених із зовнішнього вуха, при інфекціях ЛОР-органів

| Вид мікроорганізму | Частота асоціацій | | | | |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| | <i>Candida</i> spp. | <i>Aspergillus</i> | <i>S. viridans</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>K. pneumoniae</i> |
| <i>S. aureus</i> | 4 | | 1 | 1 | |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 | 2 | | | |
| <i>S. anhaemolyticus</i> | 0 | | | | 1 |
| <i>C. pseudodiphtheriticus</i> | 1 | | | | |

**Якісний та кількісний склад трикомпонентних асоціацій,
виділених із зовнішнього вуха, при інфекціях ЛОР-органів**

| Види мікроорганізмів | Частота асоціацій | | | | |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|
| | <i>P. mirabilis</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>C. pseudodiphtheriticus</i> | <i>C. xerosis</i> |
| <i>S. aureus</i> + <i>Candida</i> spp. | | | 1 | | 1 |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. viridans</i> | | 1 | | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> | 1 | | | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> | | | | 1 | |
| <i>S. epidermidis</i> + <i>Candida</i> spp. | | | | 1 | |
| <i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecalis</i> | | 1 | | | |

На широку розповсюдженість грибів роду *Candida* при інфекційних процесах у ЛОР-органах вказують й інші автори [1, 3]. Крім того, зазначається, що у зв'язку із зростанням частоти змішаної мікробіоти при вказаних інфекціях доцільно використовувати антибіотики з антимікотичними препаратами широкого спектру дії. Проте, слід мати на увазі, що ціла низка антибіотиків стимулює швидкість поділу клітин *Candida*, так як деякі препарати можуть бути джерелом азотистих речовин для цих грибів [2]. Супутня умовно-патогенна або патогенна мікрофлора може також чинити вплив на патогенез грибкових уражень.

Важливою умовою успішного лікування є визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Гриби відрізняються від бактерій більшою стійкістю до різних факторів середовища. Крім того, існують навіть відмінності у стійкості окремих штамів грибів роду *Candida* [2].

При аналізі чутливості досліджених грибів роду *Candida* до низки антимікотичних препаратів було виявлено високий рівень резистентності майже до всіх досліджених антимікотиків (табл. 7). Найвищу активність проявив ністатин, до якого були чутливими 86,5% виділених штамів і 4,8% штамів показали помірну чутливість. Зовсім не було виявлено штамів, чутливих до амфотерицину, а помірно чутливими були лише 11,1%. Найбільш резистентними гриби роду *Candida* були до ітраконазолу (98,4% штамів).

**Чутливість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів
у відсотках**

| Характеристика | Ністатин | Клотри-мазол | Кетоко-назол | Варико-назол | Флуко-назол | Ітрако-назол | Амфотерицин |
|-----------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Чутливі | 86,5 | 15,9 | 15,9 | 14,3 | 11,1 | 0,8 | 0 |
| Помірно чутливі | 4,8 | 1,6 | 1,6 | 0 | 0 | 0,8 | 11,1 |
| Стійкі | 8,7 | 82,5 | 82,5 | 85,7 | 88,9 | 98,4 | 88,9 |

Висновки

Провідна роль в етіології інфекцій ЛОР-органів належала *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anhaemolyticus* і грибам роду *Candida*. Питома вага грибів роду *Candida* складала 22,9%, причому 85,8% штамів, виділених із носоглотки, і 81,8% штамів, виділених із зовнішнього вуха, були представлені в асоціаціях із бактеріями. По відношенню до азольних антимікотиків та амфотерицину резистентними виявилися 82,5–98,4% штамів. Найбільшу чутливість виділені штами грибів проявили до ністатину.

Література

1. Заболотний Д.І. Сучасна діагностика і лікування мікозів верхніх дихальних шляхів та вуха / Д.І. Заболотний, О.Г. Вольська // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://m-l.com.ua/?aid=163>. – Назва з екрану.
2. Сміянов В.А. Проблема кандидозно-бактеріальних асоціацій при захворюваннях ЛОР-органів / В.А. Сміянов, Т.В. Івахнюк // Газета «Новости медицины и фармации». – 2007. – № 17 (224). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3804>. – Назва з екрану.
3. Барський О.Б. Мікози ЛОР-органів: етіологія, діагностика, лікування / О.Б. Барський, С.Е. Яремчук, О.Г. Вольська // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 41–44.
4. Собкова Ж.В. Кандиды. Свойства и роль в этиологии заболеваний человека (Часть 4) / Ж.В. Собкова, И.Г. Костенко, Е.В. Покас // Український медичний вісник. – 2015. – № 3 (96). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://therapia.ua/therapia/2015-/3-96/kandidy-svoystva-i-rol-v-etologii-zabolevani-cheloveka-chast-41>. – Назва з екрану.
5. Заболотный Д.И. Роль грибов в патологии верхних дыхательных путей и уха / Д.И. Заболотный, И.С. Зарицкая, О.Г. Вольская // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – № 5. – С. 2–15.
6. Пухлик С.М. Микозы в оториноларингологии. Опыт применения препарата «Микофин» / С.М. Пухлик, О.В. Титаренко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 2. – С. 35–49.

7. Бут Г. Антибиотикорезистентность. Взгляд на проблему и пути ее решения / Г. Бут // Газета «Новости медицины и фармации» Антимикробная и противовирусная терапия. – 2008. – № 263 (тематический номер). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6898>. – Назва з екрану.

8. Куцик Р.В. Еволюція антибіотикорезистентності стафілококів: глобальна загроза і нові стратегічні напрямки хіміотерапії / Р.В.Куцик, Л.М.Куровець // Мат. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С.М.Виноградського, 1-6 жовтня 2013 р., Ялта. – С. 275.

9. Шостакович-Корецкая Л.Р. Проблема антимикробной резистентности в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Л.Р. Шостакович-Корецкая // Журнал «Здоровье ребенка». – 2011. – Т. 3, № 30. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21925>. – Назва з екрану.

10. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe [et al.] // BMJ. – 2010. – № 340. – P. 2096.

11. Canton R. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics / R. Canton, M.I. Morosini // FEMS Microbiol. Rev. – 2011. – V. 35, № 5. – P. 977–991.

12. Сергеев А.Ю. Современные антимикотики и принципы противогрибковой терапии / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // Грибковые инфекции: руководство для врачей. – М., 2004. – Гл. 2. – С. 55–143.

13. Selected mechanisms of molecular resistance of *Candida albicans* to azole drugs / Goibek K. [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2015. – Vol. 21.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИМИКОТИКАМ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

Н.И. Коваленко, Т.Н. Замазий

Резюме. В ходе исследования обнаружено, что ведущая роль в этиологии инфекционных заболеваний ЛОР-органов принадлежала *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anhaemolyticus* и грибам рода *Candida*. Удельный вес грибов рода *Candida* составил 22,9%, при этом 85,8% штаммов, выделенных из носоглотки, и 81,8% штаммов, выделенных из наружного уха, были представлены в ассоциациях с бактериями. По отношению к азольным антимикотикам и амфотерицину резистентными оказались 82,5–98,4% штаммов. Наибольшую чувствительность выделенные штаммы грибов проявили к нистатину.

Ключевые слова: грибы рода *Candida*, антимикотики, инфекции ЛОР-органов

PREVALENCE OF RESISTANT *CANDIDA* SPECIES TO ANTIFUNGAL DRUGS WITH INFECTIOUS DISEASES OF UPPER RESPIRATORY TRACT

N.I. Kovalenko, N.M. Zamazii

Summary. The study found that the leading role in the etiology of infectious diseases of upper respiratory tract belonged to *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus anhaemolyticus* and fungi *Candida* species. Proportion of *Candida* species was 22.9% and 85.8% of the strains isolated from the nasopharynx, 81.8% of the strains isolated from the external ear have been presented in association with the bacteria. 82.5–98.4% strains were resistant to azoles and amphotericin. Isolated strains of fungi have shown the greatest sensitivity to nystatin.

Keywords: fungi of *Candida* genus, antifungals, upper respiratory tract infections