

Коваленко Н.І.¹, Замазій Т.М.¹, Новікова І.В.²¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Вивчення поширеності й резистентності до антимікотиків грибів роду *Candida* при інфекційних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів

Резюме. Під час дослідження виявлено, що провідна роль в етіології інфекційних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів належала *Streptococcus viridans* і грибам роду *Candida*. Питома вага грибів роду *Candida* становила 28,8 % у хворих на фарингіти, 22,6 % — у хворих на бронхіти і 37,4 % — у хворих на пневмонію, які у 77–85,6 % випадків були представлені в асоціаціях із бактеріями. Відмічається високий рівень резистентності грибів роду *Candida* до триазольних антимікотиків.

Ключові слова: гриби роду *Candida*; інфекційні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів

Вступ

Умовно-патогенним грибам належить важлива роль у структурі інфекційних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Поширення антибіотикорезистентності серед бактерій-збудників призводить до залучення до режимів лікування антибіотиків широкого спектра дії, які, в свою чергу, викликають зміну якісного і кількісного складу мікробіому, в тому числі і за рахунок грибкової флори [1–5]. Хоча гриби роду *Candida* рідко викликають пневмонію, вони можуть опосередковано впливати на перебіг захворювання, і виявлення їх в нижніх дихальних шляхах може свідчити про порушення регуляції імунної системи. Крім того, виділення *Candida* spp. асоціюється із зростанням смертності від пневмонії у 2,5 раза [6, 7].

Останніми роками відмічається збільшення кількості грибів роду *Candida*, резистентних до багатьох протигрибкових препаратів [8, 9].

Мета дослідження: визначення ролі грибів роду *Candida* у структурі мікробіоценозу та їх резистентності до антимікотиків при інфекційних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи

У роботі використані результати бактеріологічних досліджень різного клінічного матеріалу 347 хворих на фарингіти, 247 хворих на бронхіти і 336 хворих на пневмонію. Клінічним матеріалом були змиви із зіву, промивні води бронхів і мокротиння. Етіологічна значимість у захворюванні враховувалася при рівні мікробного числа для бактерій не менше 10^6 КУО і 10^3 КУО для грибів.

Виділення та ідентифікацію збудників проводили за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями мікроорганізмів відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. [10]. Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків проводили методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [11].

Результати та обговорення

Етіологічна структура дослідженого клінічного матеріалу була представлена факультативно-анаеробними й аеробними бактеріями та грибами.

При аналізі кількісних і якісних показників мікробіоценозів з усіх клінічних матеріалів виявле-

но значну перевагу грибів роду *Candida* і грам-позитивних коків, а саме *Streptococcus* групи *viridans* і *S.aureus*. У матеріалі із зіву хворих на фарингіти частка *Candida* spp. становила 28,8 % і грам-позитивних коків — близько 65 %, а саме стрептококів групи *viridans* (33,9 %), *S.aureus* (16,8), *S.anhaemolyticus* (11,7 %). Грамнегативні палички (*P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *E.coli*) висівалися в межах 0,5–4,6 %.

В етіологічній структурі збудників бронхітів стрептококи групи *viridans* займали 37,5 %, а гриби роду *Candida* — 22,6 %. Суттєво менше були представлені стафілококи (від 4,3 до 10,7 %), *K.pneumoniae* — 8,3 % (30/363) та *P.aeruginosa* — 7,2 % (26/363). Інші види мікроорганізмів були віднесені до випадкових за невисокими індексами постійності. Рівень колонізаційної щільності стрептококів групи *viridans* досягав 10^7 КУО/мл, а грибів роду *Candida* — 10^6 КУО/мл.

У хворих на пневмонію виявлено значну перевагу грибів роду *Candida* (37,4 %) і стрептококів групи *viridans* (22,5 %). За індексом постійності гриби роду *Candida* були віднесені до додаткових, а всі види бактерій — до випадкових. Клебсієла (13,6 %) і синьогнійна паличка (6,2 %) домінували серед грамнегативних бактерій. Інші умовно-патогенні бактерії виділялися в межах 0,3–2,6 %. Незважаючи на відсутність домінантних видів серед виділених мікроорганізмів, частина їх належала до нормальної мікрофлори носоглотки. Крім того, у дослідженому мікробіоценозі було виявлено широкий спектр транзиторних видів. Хоча бактерії родів *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Acinetobacter* виявлялися в поодиноких випадках, проте їх колонізаційний рівень відзначався в межах $5,0–9,0$ lg КУО/г.

Дослідження видового складу мікробіоти показало наявність великої кількості асоціацій мікроорганізмів, які висівалися у 233 хворих на фарингіти (67,2 %), у 102 хворих на бронхіти (41,3 %) та у 187 хворих на пневмонію (56,7 %). Більше того, 85,8 % грибів роду *Candida*, виділених при фарингітах, 77,4 % — при бронхітах і 69,7 % — при пневмоніях, виявлялися в асоціаціях. Переважна більшість асоціацій була представлена бактеріями і грибами роду *Candida*, а саме 47,8 % — при фарингітах, 62,7 % — при бронхітах і 80,7 % — при пневмоніях.

Стрептококи групи *viridans* і *S.aureus* однаково часто входили до складу дво- і трикомпонентних асоціацій. Найбільш поширені були асоціації двох

мікроорганізмів. У хворих на фарингіти двокомпонентні асоціації були зареєстровані у 97 хворих (47,3 %), трикомпонентні — у 39 хворих (18,8 %), чотири види мікроорганізмів було виявлено у 2 хворих (0,97 %). При бронхітах у 83 хворих (33,6 % випадків) висівалися двокомпонентні асоціації, у 18 хворих (7,3 % випадків) — трикомпонентні асоціації, в 1 хворого (0,4 %) було виділено чотири види мікроорганізмів. У 136 хворих (40,5 % випадків) на пневмонії були зареєстровані двокомпонентні асоціації, до яких належала значна кількість виділених бактерій (264 штами із 617). У 158 хворих (12,2 % випадків) на пневмонії були трикомпонентні асоціації, у 36 хворих (2,4 % випадків) — чотирикомпонентні, 5 видів мікроорганізмів було виділено у 10 хворих (0,6 %).

Мікробний пейзаж асоціацій був представлений не лише автохтонною мікрофлорою носоглотки. Хоча стрептококи переважали в усіх досліджених матеріалах, за індексом постійності вони не були домінантними, що спричинило інтенсивне заселення біотопів грибами та іншими бактеріями, не характерними для біотопів. Серед таких були виявлені *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.aerogenes*, *E.cloacae*, *E.faecium*, *E.faecalis*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris*, *A.baumonii* та *C.xerosis*, рівень колонізаційної щільності яких досягав $5,0–9,0$ lg КУО/г. Представники кокової флори: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumoniae* і *S.pyogenes* — були транзиторними і мали високий рівень колонізаційної щільності популяції ($5,0–8,0$ lg КУО/г). Зростання кількості грибів роду *Candida* та випадкових і транзиторних видів грам-позитивних і грамнегативних бактерій свідчить про розвиток дисбактеріозу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів та колонізацію нижніх дихальних шляхів, спричинених ослабленням місцевого імунітету.

Умовно-патогенні бактерії можуть стати збудниками гнійно-запальних захворювань, тобто джерелом ендогенної інфекції при переміщенні в інші біотопи чи зниженні імунітету. Порушення асоціативних зв'язків у біотопах спочатку призводить до значного кількісного збільшення нормальних симбіонтів, посилення конкуренції між ними, а надалі зникнення деяких із них і формування нових мікробних асоціацій із заселенням нехарактерних для даних мікроорганізмів місць персистенції. Вважається, що в таких умовах відбувається відбір мікропопуляцій мікрофлори з підвищеними вірулентними властивостями.

Таблиця 1. Чутливість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів (кількість чутливих штамів/%)

Захворювання	Усього штамів	Ністатин	Клотримазол	Кетоконазол	Флуконазол	Ітраконазол	Амфотерицин
Фарингіт	68	59/86,5	11/15,9	11/15,9	7/11,1	1/0,8	0
Бронхіт	79	68/86,1	26/32,9	27/34,2	9/11,4	14/17,7	7/8,9
Пневмонія	176	155/88,1	71/40,3	69/39,2	20/11,4	21/11,9	24/13,6

На велику поширеність грибів роду *Candida* при інфекційних процесах у респіраторних органах указують й інші автори [1–5]. Крім того, зазначається, що у зв'язку із зростанням частоти змішаної мікробіоти при вказаних інфекціях доцільно використовувати антибіотики з антимікотичними препаратами широкого спектра дії. Проте слід мати на увазі, що ціла низка антибіотиків стимулює швидкість поділу клітин *Candida*, бо деякі препарати можуть бути джерелом азотистих речовин для цих грибів [12].

При дослідженні чутливості грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів було виявлено найбільшу активність у ністатину, до якого були чутливими 86,5 %, або 59 штамів, виділених при фарингітах, 86,1 %, або 68 штамів, — при бронхітах і 88,1 %, або 155 штамів, — при пневмоніях (табл. 1). У той же час інші антимікотичні проявили низьку активність. Резистентність грибів до клотримазолу спостерігалася в межах 59–84 %, а до амфотерицину — у 86–100 %, і лише 11,1 % штамів були помірно чутливими до амфотерицину. Триазольна група препаратів також відзначилася дуже низькою ефективністю. Найбільшу резистентність гриби проявили до флуконазолу (близько 89 % штамів) та ітраконазолу (82,3–99,2 % штамів). Кетоконазол пригнічував ріст від 15,9 до 39,2 % штамів. У літературі також накопичуються дані про поширеність множинної резистентності серед грибів роду *Candida* до антимікотиків триазольної групи [8, 9].

Таким чином, проведені дослідження показали, що у хворих на інфекційні захворювання дихальних шляхів відбувається активна колонізація грибами роду *Candida* та представниками мікробіоти носоглотки з певними якісними і кількісними змінами мікробіоценозу. У зв'язку із зростанням резистентності збудників існує нагальна необхідність моніторингу чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів у кожному регіоні з метою виявлення тенденції формування резистентності провідних етіологічних агентів до препаратів.

Висновки

1. Етіологічний спектр інфекційних чинників при фарингітах, бронхітах і пневмоніях представлений умовно-патогенною мікрофлорою з переважанням грибів роду *Candida* та стрептококів групи *viridans*, які характеризувалися високим рівнем колонізаційної щільності.

2. Мікроорганізми висівалися як у монокультурній, так і в асоціативній формі, яка налічувала від двох до п'яти видів бактерій і грибів роду *Candida*.

3. Висівання великої кількості асоціацій мікроорганізмів із клінічного матеріалу свідчить про зниження колонізаційної резистентності і розвиток умовно-патогенної мікрофлори, яка впливає на патогенез захворювання.

4. Гриби роду *Candida* виявилися резистентними до триазольних антимікотиків та амфотерицину у 82,5–98,4 % випадків. Найбільшу чутливість виділені штами грибів проявили до ністатину.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Pendleton M.K., Huffnagle G.B., Dickson R.P. The significance of *Candida* in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathogens and Disease*. 2017 April. Vol. 75, Issue 3. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx029>.
2. Hofs S., Mogavero S., Hube B. Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *J. Microbiol.* 2016. Vol. 54. P. 149-169.
3. Krause R., Halwachs B., Thallinger G. et al. Characterisation of *Candida* within the mycobiome/microbiome of the lower respiratory tract of ICU patients. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. E0155033.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) for 2017. Stockholm: ECDC, 2018. 108 p. Available from: <http://ecdc.europa.eu/publications-data/ears-net-reporting-protocol-2018>.
5. Собкова Ж.В., Костенко И.Г., Покас Е.В. Кандиды. Свойства и роль в этиологии заболеваний человека (часть 4). *Український медичний вісник*. 2015. № 3(96). Режим доступа: <http://therapia.ua/therapia/2015-/3-96/kandidy-svoistva-i-rol-v-etilogii-zabolevanii-cheloveka-chast-41>.
6. Hamet M., Pavon A., Dalle F. et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012. Vol. 38. P. 1272-1279.
7. Roux D., Gaudry S., Khoy-Ear L. et al. Airway fungal colonization compromises the immune system allowing bacterial pneumonia to prevail. *Crit. Care Med*. 2013. Vol. 41. P. 191-199.
8. Goibek K. Selected mechanisms of molecular resistance of *Candida albicans* to azole drugs. *Acta Biochim. Pol.* 2015. Vol. 21. P. 47-52.
9. Canton R., Morosini M.I. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* 2011. Vol. 35. № 5. P. 977-991.
10. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М., 1985. 62 с.
11. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». К., 2007. 52 с.
12. Сміянов В.А., Івахнюк Т.В. Проблема кандидозно-бактеріальних асоціацій при захворюваннях ЛОР-органів. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 17(224). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3804>

Отримано/Received 07.10.2020

Рецензовано/Revised 20.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2020 ■

Коваленко Н.И.¹, Замазий Т.Н.¹, Новикова И.В.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина

Изучение распространенности и резистентности к антимикотикам грибов рода *Candida* при инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей

Резюме. В ходе исследования выявлено, что ведущая роль в этиологии инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей принадлежала *Streptococcus viridans* и грибам рода *Candida*. Удельный вес грибов рода *Candida* составлял 28,8 % у больных фарингитами, 22,6 % — у больных бронхитами и 37,4 % — у больных

пневмонией, которые в 77–85,6 % случаев были представлены ассоциациями с бактериями. Отмечался высокий уровень резистентности грибов рода *Candida* к триазольным антимикотикам.

Ключевые слова: грибы рода *Candida*; инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей

N.I. Kovalenko¹, T.M. Zamazii¹, I.V. Novikova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Studying the prevalence and resistance to antimycotics of fungi of genus *Candida* in infectious diseases of the upper and lower respiratory tract

Abstract. The study found that the leading role in the etiology of infectious diseases of the upper and lower respiratory tract belonged to the viridans group streptococci and fungi of the genus *Candida*. The proportion of fungi of the genus *Candida* was 28.8 % in patients with pharyngitis, 22.6 % in those with bronchitis and

37.4 % in individuals with pneumonia, which in 77–85.6 % of cases were present in associations with bacteria. There is a high level of resistance of fungi of genus *Candida* to triazole antifungals.

Keywords: fungi of the genus *Candida*; infectious diseases of the upper and lower respiratory tract