

УДК 579.8:615.281:615.33:616.24-002.363

**В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій,
С.О. Самусенко*, Н.Д. Немчинович*, І.Б. Шибасва*, Р.В. Паніч**
*Харківський національний медичний університет
КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30»

МІКРОБІОЦЕНОЗ НОСОГЛОТКИ ПРИ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І ОЦІНКА ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКІВ, АНТИСЕПТИКІВ ТА ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА

Виявлено, що факультативно-анаеробна мікрофлора носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів представлена умовно-патогенними мікроорганізмами, а саме *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*. Найменш активним по відношенню до грампозитивних бактерій був цефтазидим, а по відношенню до клецеслі – цефоперазон, амоксицилін і доксицилін. Препаратами вибору для терапії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів можуть бути левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон.

Ключові слова: респіраторні інфекції, антибіотики, антисептики, ефірна олія чайного дерева.

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з важливих проблем сучасної медицини, що пов'язано з високим рівнем захворюваності як дітей, так і дорослих, частими ускладненнями і значними економічними збитками. Фарингіти і тонзиліти є найбільш поширеними захворюваннями верхніх дихальних шляхів у пацієнтів усіх вікових груп [1].

За даними ВООЗ та ряду авторів, головними етіологічними чинниками гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) є *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* [2–4]. Всі збудники є представниками резидентної мікрофлори носоглотки, а їх носійство – звичайне явище.

Викликає тривогу збільшення останнім часом кількості полірезистентних штамів бактерій, для яких резервуаром є нормальна мікрофлора людини.

Метою даного дослідження було вивчення мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів та визначення її чутливості до антимікробних препаратів.

Матеріал і методи. Було обстежено 168 хворих на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які знаходилися на лікуванні в КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30». Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників, ідентифікацію за мор-

© В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко та ін., 2015

фологічними, культуральними і біохімічними властивостями культур відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. [5], визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [6] та рекомендацій Міжнародного комітету клінічних лабораторних стандартів (NCCLS, 2002) [7]. Усього було виділено і проаналізовано 180 штамів мікроорганізмів. В якості тест-культур використовували стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 5505.

При визначенні активності ефірної олії чайного дерева у зв'язку з нерозчинністю у воді використовували 5%-вий Твін 80 для її перетворення в емульсію, яка змішується з водними розчинами. Концентрація олії чайного дерева в лунці складала 0,025 мл, мікробне навантаження – 10^7 КУО/мл.

Була вивчена чутливість виділених мікроорганізмів до цефтриаксону, цефуросиму, цефтазидиму, цефепіму, цефоперазону, цефоксиму, амоксициліну, доксициліну, кліндаміцину, азитроміцину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левоміцетину, декаметоксину, хлоргексидину, ефірної олії чайного дерева.

Результати та їх обговорення. При вивченні мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів було виділено 180 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, із них 175 штамів (97,2 %) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) та 5 штамів (2,8 %) грамнегативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*), табл. 1.

Таблиця 1. Питома вага окремих представників мікрофлори при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів

Вид бактерій	Абсолютна кількість штамів	Процент від числа виділених штамів
<i>S. pyogenes</i>	73	40,5
<i>S. epidermidis</i>	60	33,3
<i>S. aureus</i>	23	12,8
<i>S. pneumoniae</i>	19	10,6
<i>K. pneumoniae</i>	5	2,8
Всього	180	100

Провідна роль в етіології інфекцій верхніх дихальних шляхів належала *S. pyogenes* (40,5 %) і *S. epidermidis* (33,3 %). Наступними за значущістю були *S. aureus* (12,8 %) і *S. pneumoniae* (10,6 %). Питома вага *K. pneumoniae* складала 2,8 %.

Основою антибактеріальної терапії гострих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів є бета-лактамі антибіотики (амінопеніциліни, у тому числі інгібіторозахищені, і цефалоспори́ни), макроліди і респіраторні фторхінолони [3, 4, 8]. При виборі тактики антимікробної терапії необхідно враховувати не тільки спектр вірогідних збудників, але й тенденції формування антибіотикорезистентності провідних етіологічних агентів.

Дослідження чутливості виділених штамів до антибіотиків *in vitro* показало, що найбільшу активність проявляли фторхінолони і, насамперед, левофлоксацин, до якого виявилися чутливими всі досліджені штами стафілококів і пневмококів, а також 98,6 % штамів *S. pyogenes* і 80 % штамів *K. pneumoniae* (табл. 2). Наступним за активністю був цефтриаксон, до якого проявили чутливість від 91 до 100 % виділених штамів. Найменш активним по відношенню до грампозитивних коків виявився цефтазидим, до якого були чутливі 47,8 % *S. aureus*, 52,6 % *S. pneumoniae*, 55 %

S. epidermidis і 69,9 % *S. pyogenes*. У той же час по відношенню до клебсієли найнижчу активність проявили цефоперазон, амоксицилін і доксицилін (відповідно 40, 20 і 20 % штамів).

Усі виділені штами *S. epidermidis* виявилися чутливими лише до левофлоксацину. Високу чутливість проявили стафілококи також до інших фторхінолонів – ципрофлоксацину і офлоксацину (98,3 % штамів). Активність цефалоспори́нів була порівняно високою (91,7–

98,3 % штамів), крім цефтазидиму (55 % штамів). Більшість штамів проявляли стійкість до 1–3 антибіотиків, два штами – до 5 і 6, а один шта́м – до 8 антибіотиків із 14. Чутливіми до всіх досліджених антибіотиків виявилися 20 штамів (30 %).

Чутливість *S. aureus* була найбільш вираженою до фторхінолонів, левоміцетину (100 % штамів) та азитроміцину, цефепіму і цефоперазону (по 95,6 % штамів). У той же час 5 штамів (21 %) були резистентні до 3 антибіотиків і більше. Найбільшу резистентність стафілококи проявили до цефтазидиму (47,8 % штамів) і амоксициліну (73,9 % штамів).

Найбільшу чутливість *S. pyogenes* проявив до фторхінолонів (90–98 % штамів), левоміцетину (97,2 % штамів) та цефуроскиму (93 % штамів). Інші цефалоспори́ни I–IV поколінь проявляли активність в межах 87–97 %, а цефтазидим виявився найменш ефективним (69,9 % штамів). У кількісному відношенні лише 20 штамів із 73 (27 %) були чутливими до всіх антибіотиків, інші штами проявили резистентність до 1–5 антибіотиків, два штами були стійкими до 6 антибіотиків, один шта́м – до 8 антибіотиків із 14.

Всі виділені штами пневмококів були чутливими лише до левофлоксацину. Високу активність до них проявили інші досліджені фтор-

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків і антисептиків мікроорганізмів, виділених з носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, %

Препарат	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Амоксицилін	83,6	66,7	73,9	73,7	20
Левофлоксацин	98,6	100	100	100	80
Офлоксацин	90,4	98,3	100	94,7	80
Ципрофлоксацин	95,9	98,3	100	94,7	80
Цефепім	89,0	91,7	95,6	73,7	80
Азитроміцин	86,3	88,3	95,6	68,4	60
Левоміцетин	97,2	86,7	100	94,7	80
Цефуросим	93,1	98,3	78,3	73,7	60
Цефтазидим	69,9	55,0	47,8	52,6	80
Цефтриаксон	95,9	98,3	91,3	94,7	100
Кліндаміцин	74,0	86,3	86,7	60	0
Доксициклін	84,9	81,7	82,6	78,9	20
Цефоперазон	87,7	95,0	95,6	84,2	40
Цефоксим	89,0	94,7	86,9	73,7	60
Декаметоксин	88,9	96,0	88,9	62,5	66,7
Хлоргексидин	0	20,5	28,8	28,8	0

хінолони – цефтриаксон і левоміцетин (94,7 % штамів). До інших досліджених антибіотиків більше 20 % виділених штамів були резистентними. Найнижчу активність проявили кліндаміцин (60 % штамів) і цефтазидим (52,6 % штамів). Слід зазначити, що лише 2 штами із 19 були чутливими до всіх досліджених антибіотиків. Інші штами проявляли резистентність до 1–4 антибіотиків, а по одному штаму були резистентними до 7, 8 та 9 антибіотиків із 14 досліджених.

Клебсієла виявила 100%-ву чутливість лише до цефтриаксону, Фторхінолони – цефтазидим, цефепім і левоміцетин були активними по відношенню до 80 % штамів. Азитроміцин, цефуросим і цефоксим подавляли ріст лише 60 % штамів, а до амоксициліну і доксицикліну 80 % штамів були резистентними. Всі досліджені штами характеризувалися множинною резистентністю до 2–8 антибіотиків.

Порівняння чутливості виділених клінічних штамів до антисептиків показало низьку активність хлоргексидину щодо всіх штамів мікроорганізмів. Всі штами *S. pyogenes* і

K. pneumoniae були резистентними до даного антисептика, а інші види бактерій були чутливими у 20,5–28,8 % випадків.

Найбільшу чутливість до декаметоксину виявили штами *S. epidermidis* (96 %). Менш активним антисептиком був відносно *S. aureus* і *S. pyogenes* (88,9 % штамів). *S. pneumoniae* і *K. pneumoniae* виявили найнижчу чутливість до декаметоксину (62,5 і 66,7 % штамів відповідно).

Подібні результати були отримані авторами [8], які вказують, що широке використання таких антисептиків, як мірамістин і хлоргексидин, призвело до розвитку стійких до цих препаратів мікроорганізмів.

Останнім часом активно обговорюється можливість виникнення поєднаної резистентності до антибіотиків і дезінфектантів [9]. Можливо, виникнення ефекту поєднаної резистентності можна пояснити подібністю впливу антибіотика і дезінфектанта на мішені мікробної клітини. Основними механізмами, які приводять до розвитку поєднаної резистентності до дезінфектантів і антибіотиків, визнається активація multidrug рефлюкс-систем

і зміна зовнішніх структур мікробної клітини, що викликають зниження проникності.

При патології органів дихання і ЛОР-органів широко використовуються ефірні олії чайного дерева, чебрецю, евкалипту, лаванди, бергамота, що зумовлено, зокрема, їх протівірусною, бактерицидною, фунгіцидною, протизапальною дією [10]. Доцільно було вивчити чутливість виділених штамів до ефірної олії чайного дерева. За даними методу дифузії в агар, як стандартні, так і клінічні штами бактерій виявили чутливість до олії чайного дерева (табл. 3). Грампозитивні бактерії були більш чутливими, ніж грамнегативні. Най-

дихальних шляхів представлена умовно-патогенними мікроорганізмами, а саме *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*.

2. Бактерії, виділені із носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, характеризуються високими рівнями резистентності до антибіотиків і антисептиків терапевтичного призначення.

3. Препаратами вибору для терапії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів можуть бути левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон, левоміцетин.

4. Олія чайного дерева високоактивна щодо грампозитивних бактерій і має помірну

Таблиця 3. Антибактеріальна активність олії чайного дерева по відношенню до еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів в дослідях *in vitro*

Штами	Вид мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту, мм
Еталонні	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	40,0±2,5
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	32,0±2,0
	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	26,0±2,1
Клінічні	<i>S. aureus</i> 107	25,0±2,2
	<i>S. aureus</i> 153	28,0±2,3
	<i>S. epidermidis</i> 86	24,0±2,4
	<i>S. epidermidis</i> 93	29,0±1,5
	<i>S. pyogenes</i> 88	28,0±2,5
	<i>S. pyogenes</i> 91	25,0±1,5
	<i>S. pneumoniae</i> 89	24,0±1,6
	<i>S. pneumoniae</i> 108	26,0±1,2
	<i>K. pneumoniae</i> 191	23,0±2,2
	<i>K. pneumoniae</i> 100	22,0±1,8
	<i>K. pneumoniae</i> 152	19,0±1,0

більші діаметри зон затримки росту відмічалися у *S. aureus* ATCC 25923 (40 мм). Діаметри затримки росту клінічних штамів стафілококів і стрептококів варіювали від 24 до 29 мм.

Висновки

1. Факультативно-анаеробна мікрофлора носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх

активність щодо грамнегативних факультативно-анаеробних бактерій.

Перспективність дослідження. Олія чайного дерева може бути рекомендована в якості самостійного лікарського препарату або базового компонента для створення нових лікарських засобів для лікування гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Література

1. Дуда А.К. Острый тонзиллофарингит в клинической практике семейного врача / А.К. Дуда, В.А. Бойко // Семейная медицина. – 2012. – № 3. – С. 69–75.

2. *Андреева И.В.* Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы / И.В. Андреева, О.У. Стецюк // *Клин. микробиология. Антимикробн. химиотерапия.* – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 143–151.
3. Современные бактериальные возбудители острого тонзиллита. Роль кларитромицина «Клабакса OD» в организации лечения / О.Г. Иванько, С.В. Врублевская, С. В. Семкина, О. П. Аникина // *Український терапевт. журнал.* – 2008. – № 3. – С. 76–79.
4. *Пятница-Горпинченко Н.* Рациональная антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов / Н. Пятница-Горпинченко // *Медична газета «Здоров'я України».* – 11.06.2013. Режим доступу: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_10/47.pdf.
5. 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.
6. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twelfth Informational Supplement NCCLS Document M 100 – 54. – 2002. – Vol. 22, № 1.
8. *Сидоренко С. В.* Механизмы резистентности микроорганизмов: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / С.В. Сидоренко, М.В. Эйдельштейн / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Фарммединфо, 2007. – С. 19–31.
9. *Wilcox M.H.* The tide of antimicrobial resistance and selection / M.H. Wilcox // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – № 34. – Р. 6–10.
10. *Гребова Л.П.* Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел / Л.П. Гребова, Г.А. Бесараб, Е.И. Лобанова // *Болезни органов дыхания.* – 2013. – № 1. Режим доступу: <http://con-med.ru/magazines/respiratory/213618/213615/>.

В.В. Минухин, Н.И. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.Н. Замазий, С.А. Самусенко, Н.Д. Немчинович, И.Б. Шibaева, Р.В. Панич

МИКРОБИОЦЕНОЗ НОСОГЛОТКИ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ, АНТИСЕПТИКОВ И ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА

Выявлено, что факультативно-анаэробная микрофлора носоглотки больных острыми инфекциями верхних дыхательных путей представлена условно-патогенными микроорганизмами: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Наименее активными по отношению к грамположительным бактериям был цефтазидим, а по отношению к клебсиелле – цефоперазон, амоксициллин и доксициклин. Препаратами выбора для терапии острых инфекций верхних дыхательных путей могут быть левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон.

Ключевые слова: респираторные инфекции, антибиотики, антисептики, эфирное масло чайного дерева.

V.V. Minukhin, N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, T.M. Zamazij, S.A. Samusenko, N.D. Nemchinovich, I.B. Shibaeva, R.V. Panich

MICROBIOCENOSIS OF NASOPHARYNX WITH ACUTE INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS, ANTISEPTICS AND TEA TREE ESSENTIAL OIL

It was established that facultative anaerobic microflora of the nasopharynx of patients with infectious diseases of upper respiratory tract included opportunistic microorganisms: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. Ceftazidime was the least active against Gram-positive bacteria, and cefoperazone, amoxicillin and doxycycline – against Klebsiella. Drugs of choice for therapy of acute upper respiratory tract infections are levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, ceftriaxon.

Key words: respiratory infections antibiotics, antiseptics, tea tree essential oil.

Поступила 16.12.14