**УДК 579.8: 615.281:615.33:616.24-002.363**

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

В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій, С.О. Самусенко, Н.Д. Немчинович, І.Б. Шибаєва, Паніч Р.В.

Харківський національний медичний університет,

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30»

В ході дослідження 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 клебсієли – цефоперазон, амоксицилін і доксициклін. Препаратами вибору для терапії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів можуть бути левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон.

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

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 (ВДШ) у пацієнтів всіх вікових груп [1].

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

 У теперішній час викликає тривогу збільшення кількості полірезистентних штамів бактерій. Різноманіття мікроорганізмів надає оптимальні можливості для передачі детермінант резистентності, резервуаром яких є нормальна мікрофлора людини.

Мета дослідження: вивчення мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів та визначення її чутливості до антимікробних препаратів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проведено обстеження 168 хворих на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які знаходилися на лікування в КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30».

Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників, ідентифікація за морфологічними, культуральними і біохімічними властивостями культур відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985р. [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]. Всього 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* АТСС 5505.

При визначенні активності ефірної олії чайного дерева у зв’язку з нерозчинністю у воді використовували 5% Твін 80 для її перетворення в емульсію, яка змішується з водними розчинами. Концентрація олії чайного дерева в лунці була 0,025 мл, мікробне навантаження становило біля 107 КУО/мл.

Нами була вивчена чутливість виділених мікроорганізмів до цефриаксону, цефуроксиму, цефтазидиму, цефепіму, цефоперазону, цефоксиму, амоксициліну, доксицикліну, кліндаміцину, азитроміцину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левоміцетину, декаметоксину, хлоргексидину, ефірної олії чайного дерева.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивчення мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції ВДШ було виділено 180 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, із них 175 штамів (97,2 %) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenеs*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) та 5 штамів (2,8 %) грамнегативних бактерій (*Klebsiela pneumoninae*) (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 |
| *S. pyogenеs* | 73 | 40,5 |
| *S. epidermidis* | 60 | 33,3 |
| *S. aureus* | 23 | 12,8 |
| *S. pneumoniae* | 19 | 10,6 |
| *K. pneumoniae* | 5 | 2,8 |
| Всього | 180 | 100 |

Провідна роль в етіології інфекцій ВДШ належала *S. pуogenes* (40,5 %) та *S.epidermidis* (33,3 %). Наступними за значущістю були *S. aureus* (12,8 %) та *S.pneumoniae* (10,6 %). Питома вага *K. pneumoniae* була в межах 2,8 %.

Основою антибактеріальної терапії гострих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів є бета-лактамні антибіотики (амінопеніциліни, в тому числі інгібіторозахищені, і цефалоспорини), 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. pyogenеs* 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. рneumoniae*, 55 % *S. epidermidis* і 69,9 % *S. pyogenеs*. У той же час по відношенню до клебсієли найнижчу активність проявили цефоперазон, амоксицилін і доксициклін (відповідно 40 %, 20 % і 20 % штамів).

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків та антисептиків мікроорганізмів, виділених з носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів у відсотках

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | *S.pyo-genes*  | *S.epider-midis* | *S.aureus* | *S.pneu-moniae* | *K.pneu-moniae* |
| 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 |
| Цефуроксим | 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 |

Всі виділені штами *S. epidermidis* виявилися чутливими лише до левофлоксацину. Високу чутливість проявили стафілококи також до інших фторхінолонів ципрофлоксацину і офлоксацину (98,3 % штамів). Активність цефалоспоринів була порівняно високою (91,7-98,3 % штамів), крім цефтазидима (55 % штамів). Більшість штамів проявляли стійкість до 1-3 антибіотиків, два штами – до 5 і 6, а один штам – до 8 антибіотиків із 14. Чутливими 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) та амоксициліну (73,9 % штамів).

Найбільшу чутливість *S. pyogenеs* проявив до фторхінолонів (90-98, % штамів), левоміцетину (97,2 % штамів) та цефуроксиму (93 % штамів). Інші цефалоспоріни І-ІV 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, 2 штами були стійкі до 6 антибіотиків, 1 штам - до 8 антибіотиків із 14.

Всі виділені штами пневмококів були чутливі лише до левофлоксацину. Високу активність до них проявили інші досліджені фторхінолони, цефтриаксон та левоміцетин (94,7 % штамів). До інших досліджених антибіотиків більше 20 % виділених штамів були резистентні. 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 від 1 до 4 антибіотиків, а по одному штаму були резистентні до 7, 8 та 9 антибіотиків із 14 досліджених.

Клебсієла проявила 100 % чутливість лише до цефтриаксону, Фторхінолони, цефтазидим, цефепім і левоміцетин були активними по відношенню до 80 % штамів. Азитроміцин, цефуроксим і цефоксим подавляли ріст лише 60 % штамів, а до амоксициліну і доксицикліну 80 % штамів були резистентними. Всі досліджені штами характеризувалися множинною резистентністю від 2 до 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 проявили досліджені штами *S.epidermidis* (96 %). Менш активним антисептик 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 Сидоренком С.В. зі співавторами [8], які вказують, що широке використання таких антисептиків як мірамістин та 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 дезінфектанту на мішені мікробної клітини. Основними механізмами, які приводять до розвитку поєднаної резистентності до дезінфектантів і антибіотиків, визнається активація multidrug ефлюкс-систем і зміна зовнішніх структур мікробної клітини, що викликають зниження проникності.

При патології органів дихання та ЛОР-органів широко використовуються ефірні олії чайного дерева, чебрецю, евкаліпту, лаванди, бергамота, що зумовлено, зокрема, їх противірусною, 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. 5). Грампозитивні бактерії були більш чутливі, ніж грамнегативні. Найбільші 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.

Таблиця 3 - Антибактеріальна активність олії чайного дерева по відношенню до еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів в дослідах in vitro

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

ВИСНОВКИ

 1. 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*.

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 активність щодо грамнегативних факультативно-анаеробних бактерій.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2009. – Том. 11, № 2. – С. 143-151.
3. Современные бактериальные возбудители острого тонзиллита. Роль кларитромицина «Клабакса ОD» в организации лечения / [О. Г. Иванько, С.В.Врублевская, С. В. Семкина, О. П. Аникина] // Український терапевтичний 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. – 62с.
6. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". – Київ, 2007. – 52с.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twelfth Informational Supplement NCCLS Document M 100 – 54. – 2002. – Vol. 22, N 1.
8. Сидоренко С. В., Эйдельштейн М. В. Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционой химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. – М.: РЦ "Фармединфо", 2007. – С. 19-31.
9. Wilcox M. H. The tide of antimicrobial resistance and selection / M.H.Wilcox // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – № 34. – P. 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/>.

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

В.В. Минухин, Н.И. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.Н. Замазий,

С.А. Самусенко, Н.Д. Немчинович, И.Б. Шибаева, Панич Р.В.

На основании исследования было обнаружено, что факультативно-анаэробная микрофлора носоглотки больных острыми инфекциями верхних дыхательных путей представлена условно-патогенными микроорганизмами: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*. Наименее активным 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: антибиотики, антисептики, эфирное масло чайного дерева, инфекции дыхательных путей.

**MICROBIOCENOSIS OF NASOPHARYNX WITH ACUTE INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS, ANTISEPTICS AND TEE TREE ESSENSIAL OIL**

**V.V. Minukhin, N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, T.M. Zamaziі,**

S**.A. Sаmusenko, N.D. Nemchinovich, I.B. Shibaeva, Panich R.V.**

Keywords: antibiotics, antiseptics, tea tree essential oil, respiratory tract infections.

 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.