

УДК 582.28:615.28

*Н.С.Фоміна, В.В.Сухляк, Л.І.Остапенко, І.К.Палій***ВЛАСТИВОСТІ ТА ЧУТЛИВІСТЬ ДРІЖДЖОПОДІБНИХ ГРИБІВ РОДУ CANDIDA ДО ДЕКАСАНУ ТА ФЛУКОНАЗОЛУ**Кафедра мікробіології, вірусології та імунології (зав. – проф. Г.К.Палій)
Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Резюме. У роботі наведено дані про частоту колонізації слизової оболонки ротової порожнини гематологічних хворих дітей дріжджоподібними грибами. Ви-

вчено властивості та чутливість виділених ізолятів *Candida* до антисептиків декасану, флуконазолу.

Ключові слова: гриби роду *Candida*, декасан, флуконазол.

Вступ. Нозокоміальні інфекції залишаються актуальною проблемою онкогематології. Переважна кількість наукових публікацій присвячується нозокоміальним інфекціям, що викликані бактеріальною флорою. Останнім часом в онкогематологічних хворих зростає кількість ускладнень, етіологічним агентом яких є гриби роду *Candida* [1].

Важливим чинником, що сприяє зростанню частоти грибкових інфекцій у цієї категорії пацієнтів, є застосування антибіотиків з лікувальною і профілактичною метою. У дітей з онкогематологічними захворюваннями ризик виникнення грибкових ускладнень збільшується в зв'язку з проведенням інвазивних методів діагностики і лікування (катетеризація венозних судин тощо) та використанням інтенсивної хіміотерапії.

Наслідком цього є порушення бар'єрних функцій слизових оболонок, що супроводжується посиленням ростом дріжджоподібних грибів у шлунково-кишковому тракті, проникненням їх через пошкоджені слизові та гематогенною дисемінацією [1, 3, 5]. Сприяє посиленому росту грибів роду *Candida* пригнічення антагоністичного впливу бактеріальної нормальної флори внаслідок постійного використання антибіотиків (переважно цефалоспорино III покоління, аміноглікозиди). Першою на всі вищевказані зміни реагує слизова оболонка ротової порожнини, що проявляється стоматитами грибкової етіології. За умови колонізації слизових оболонок організму патогенами, у пацієнтів виникає високий ризик виникнення генералізованого процесу, тому онкогематологічним хворим призначають системні антимікотика для лікування грибкових уражень ротової порожнини, інших слизових і для профілактики генералізованого процесу [5, 6].

Існуючий фармацевтичний ринок пропонує обмежений арсенал протигрибкових препаратів широкого спектра дії для системного застосування. За даними досліджень, найбільш широко призначають амфотерицин В та похідні азолів – флуконазол, кетоконазол, інтраконазол. Жоден із перерахованих препаратів не впливає на весь спектр патогенних грибів, які викликають опортуністичні інфекції. Постійно зростає кількість резистентних до них штамів мікроорганізмів, що істотно погіршує ефективність лікувально-профілактичних заходів. Недоліком всіх антимі-

котичних препаратів є їх висока токсичність, що в умовах імунокомпроментованого організму є неприпустимим.

Зважаючи на це, для лікування та профілактики грибкових стоматитів, актуальним залишається пошук нових протигрибкових засобів із потужними протигрибковими властивостями саме для місцевого застосування, у яких відсутній загальний токсичний вплив на організм, що робить доцільним використання таких препаратів у осіб з імунодефіцитами.

Мета дослідження. Визначити частоту колонізації слизової оболонки ротової порожнини пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом дріжджоподібними грибами та вивчити чутливість виділених ізолятів до лікарського антисептичного препарату декасану, антимікотика флуконазолу, які випускає фармацевтичне підприємство «Юрія-Фарм».

Матеріал і методи. У роботі наведено результати обстеження 51 дитини, що перебували на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні. Обстеженню підлягали діти з діагнозом гострого лімфобластного лейкозу. Критерієм включення дітей у дослідження є вперше встановлений діагноз гострого лімфобластного лейкозу. Всі пацієнти проходили курс хіміотерапії. Лікування проводили згідно з протоколом ALL-BFM-2002 р. При зміні показників крові (нейтропенія – $1,0 \cdot 10^9/l$ і нижче) хворим призначали антибактеріальні препарати в переважній більшості цефалоспоринового ряду (цефотаксим, цефтазидим). Вік дітей коливався в межах від 1,5 року до 17 років. У 23 дітей встановлений супутній діагноз вірусної інфекції: у 5 – хронічний вірусний гепатит С, у 8 – цитомегаловірусна інфекція, у 10 – герпетична інфекція. Після проведення фази хіміотерапії згідно з вищевказаним протоколом, у 45 пацієнтів спостерігали ускладнення супутнього діагнозу – вторинна кардіоміопатія, у 3 – церебростенічний синдром.

Взяття матеріалу для дослідження (мазки із зіву) проводили із дотриманням всіх правил асептики і антисептики. Упродовж 2 годин після взяття матеріал доставляли в бактеріологічну лабораторію. Висіви слизу проводили на щільне середовище Сабуро. Результат оцінювали через 48-72 години. У процесі ідентифікації враховували

Таблиця 1

Кількісна характеристика виділених штамів грибів роду *Candida*

Біологічні типи	Кількість штамів	Відсоток штамів
<i>C. albicans</i>	18	84,6
<i>C. tropicalis</i>	2	11,6
<i>C. krusei</i>	1	3,8

морфологічні, культуральні та біохімічні ознаки мікроорганізмів.

Чутливість виділених ізолятів дріжджоподібних грибів роду *Candida* до антисептиків та антимікотиків проводили методом послідовних серійних розведень у рідкому поживному середовищі Сабуро [6]. Як досліджуваний антисептик взяли антисептичний лікарський препарат декасан. Основною діючою речовиною антисептика декасан є декаметоксин. Відомо, що декаметоксин володіє не тільки потужною антибактеріальною та противірусною дією, але й вираженою протигрибковою активністю [2, 4].

Результати дослідження та їх обговорення.

В етіологічній структурі грибкових уражень пацієнтів із гострим лімфобластним лейкозом перше місце посідають дріжджоподібні гриби *Candida albicans*. В останні роки з'явилися повідомлення про збільшення кількості грибкових захворювань, викликаних дріжджоподібними грибами таких видів, як *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* та ін. [1]. У результаті проведеного бактеріологічного обстеження в 41,2 % дітей із виділень слизової оболонки ротової порожнини виділили дріжджоподібні гриби роду *Candida*. За морфологічними ознаками вони мали форму овальних клітин, які утворювали псевдоміцелій, «ростові трубки» після культивування кандид на середовищі Сабуро з додаванням сироватки. На середовищі Сабуро колонії мали круглу, випуклу форми, крем'яний колір, сметаноподібну консистенцію. За біохімічними ознаками 84,6 % виділених ізолятів грибів становили *Candida albicans*. В 11,6 % випадків виділені культури грибів належали до виду *C. tropicalis*, у 3,8 % випадків – до *C. krusei* (табл. 1).

Всі виділені ізоляти грибів роду *Candida* виявили високий рівень чутливості до антисептика декасану. Причому штами *C. tropicalis* порівняно зі штамми *C. albicans* виявляли вищу чутливість до препарату. Так, мінімальна фунгіцидна концентрація (МФЦК) препарату для *C. tropicalis* становила $26,11 \pm 1,7$ мкг/мл. Для *C. albicans* показник МФЦК декасану становив $28,01 \pm 2,3$ мкг/мл. Необхідно зазначити, що концентрація декаметоксину в препараті становила 200 мкг/мл, що майже в сім разів перевищувало встановлену середню МФЦК.

Отримані дані щодо чутливості дріжджоподібних грибів роду *Candida* до антимікотика флуконазолу методом послідовних серійних розведень показали наступне. Штами *C. tropicalis* у 75 % виявляли помірну чутливість до препарату. Так, МФЦК флуконазолу для цього виду мікроорганізмів скла-

ла 500-1000 мкг/мл. Лише 27,7 % досліджуваних штамів *C. albicans* були помірно чутливими до досліджуваного антимікотика (МФЦК дорівнювала 1000 мкг/мл). 72,3 % ізолятів *C. albicans* виявилися нечутливими до 1000 мкг/мл флуконазолу.

На відміну від інших сучасних антимікотиків флуконазол є лікарським препаратом, 90 % дози якого, що потрапила в шлунково-кишковий тракт, проникає у кров. Концентрація препарату в слині приблизно дорівнює кількості флуконазолу в плазмі крові. Однак після прийому терапевтичних доз препарату, концентрація його в плазмі не перевищує 3 мкг/мл [7]. При таких показниках фармакокінетики флуконазолу неправомерно очікувати належного профілактичного та терапевтичного ефекту препарату на слизовій оболонці порожнини рота по відношенню до дріжджоподібних грибів, які при дослідженні виявилися нечутливими до 1000 мкг/мл препарату.

Враховуючи викладене вище та наявність у флуконазолу таких побічних впливів, як гепатотоксичність і можливість розвитку синдрому Лайелла у хворих на гострий лімфобластний лейкоз, необхідно вважати недоцільним використання цього препарату для лікування, профілактики кандидозних стоматитів. На підставі результатів досліджень доцільно застосовувати декасан, який є безпечним і ефективним протикандидозним препаратом для місцевого застосування.

Висновки

1. Слизова оболонка ротової порожнини дітей із гострим лімфобластним лейкозом характеризується високим ступенем колонізації дріжджоподібними грибами *C. albicans*, які трапляються у 85 % випадків.

2. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* характеризуються високою стійкістю до флуконазолу (500-1000 мкг/мл), що необхідно враховувати в процесі лікування кандидамікозу.

3. Штами грибів, що колонізують слизову оболонку порожнини рота дітей з гострим лімфобластним лейкозом, мають високу чутливість до лікарського антисептичного препарату декасану, який доцільно застосовувати місцево в комплексному лікуванні хворих на грибкові ураження слизової оболонки рота.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій нашій роботі будуть узагальнені результати вивчення антисептичного засобу декасану для лікування та профілактики грибкових запальних уражень слизової оболонки ротової по-

рожнини та сформульовані рекомендації для доповнення інструкції з його застосування.

Література

1. Кандидозные инфекции у онкологических и онкогематологических больных / Н.В.Дмитриева, И.Н.Петухова, Н.С.Багирова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т. 52, № 4-5. – С. 43-48.
2. Застосування нового вітчизняного дезінфекційного засобу горостену для профілактики госпітальних інфекцій / Г.К.Палій, В.П.Ковальчук, І.М.Граб'юк [та ін.] // Клініч. фармація. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 34-38.
3. Митрохин С.Д. Интраконазол (Орунгал) в терапии микотических инфекций у онкологических больных / С.Д.Митрохин // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 16-21.
4. Палій Г.К. Антимікробний лікарський препарат декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень / Г.К.Палій // Укр. хіміотерапевт. ж. – 2004. – № 1-2 (19). – С. 83-85.
5. Профилактика грибковой инфекции у больных с гематологическими новообразованиями глубокой нейтропенией, развившейся после проведения высокодозной химиотерапии / С.В.Миненко, Н.В.Жуков, К.Л.Чимишкян [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 8-9. – С. 52-56.
6. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: [метод. рекомендації] / Ю.Л.Волянський, І.С.Грищенко, В.П.Широкобоков [та ін.]. – К., 2004. – 38 с.
7. Коваленко В.Н. Компендиум. Лекарственные средства / В.Н.Коваленко, А.П.Викторов. – 2007. – Т. 2. – С. 482.
8. Enoch D.A. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options / D.A.Enoch., H.A.Ludlam, N.M.Brown // J. of medical microbiology. – 2006. – Vol. 55. – P. 809-818.

СВОЙСТВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ РОДА CANDIDA К ДЕКАСАНУ И ФЛУКОНАЗОЛУ

Н.С.Фомина, В.В.Сухляк, Л.И.Остапенко, И.К.Палий

Резюме. В работе приведены данные о частоте колонизации слизистой оболочки ротовой полости больных детей онкогематологической патологией. Изучены свойства и чувствительность выделенных штаммов дрожжеподобных грибов *Candida* к антисептику декасану, флуконазолу.

Ключевые слова: грибы рода *Candida*, декасан, флуконазол.

PROPERTIES AND SENSITIVITY OF YEAST-LIKE FUNGI TO DECASAN AND FLUCONAZOLE

N.S.Fomina, V.V.Sukhliak, L.I.Ostapenko, I.K.Palii

Abstract. The paper presents the data pertaining to the rate of colonization of the mucous membrane of the oral cavity of hematologically ill children with yeast-like fungi. The properties and susceptibility of isolated *Candida* isolates to the anti-infective agents of decasan and fluconazole have been studied.

Key words: *Candida* fungi genus, decasan, fluconazole.

M.I.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. С.С.Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 104-106

Надійшла до редакції 20.12.2010 року