

Ретроспективний аналіз поширеності бактеріально-фунгальних мікст-інфекцій серед пацієнток з дерматовенерологічною патологією

Г. М. Бондаренко, С. К. Джораєва, В. В. Гончаренко
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме.

Мета роботи: аналіз складових бактеріально-грибкового вмісту у полікомпонентних асоціаціях, виявлених у жінок репродуктивного віку з запальними захворюваннями нижніх відділів статевих шляхів.

Матеріали та методи: У дослідження було включено 232 пацієнтки у віці від 18 до 40 років, що знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» з приводу запальних захворювань нижніх відділів статевих шляхів. Мікробіологічні дослідження проведено на базі лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики інституту загальноприйнятими методами.

Результати: Проаналізована етіологічна структура збудників опортуністичних інфекцій серед 232 жінок репродуктивного віку із запальними захворюваннями сечостатевого тракту. Проведено ранжування різновидів умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду *Candida* за частотою ізоляції у складі полікомпонентних асоціацій. Встановлено, що близько 30% штамів стафілококів та ентеробактерій не чутливі до цефалоспоринів відповідно; близько 85% штамів *S. krusei* резистентні до флюконазолу.

Висновок: Дані ретроспективного аналізу, проведеного за результатами бактеріологічних досліджень етіологічної структури чинників запальних захворювань статевих шляхів та їх ранжирування за значимістю показав, що виявлення достатньо вагомого відсотка різновидів умовно-патогенної бактеріальної та фунгальної мікрофлори у високих показниках щільності колонізації, як складових полікомпонентних асоціацій, так і монозбудників, що свідчить про суттєву негативну роль даних мікроорганізмів у розвитку запальних процесів жіночої статевої сфери.

Ключові слова: дерматовенерологічні захворювання, мікози, опортуністичні інфекції, бактеріально-фунгальні асоціації, мікробіоценоз, гриби роду *Candida*, антибіотикорезистентність.

DOI: 10.33743/2308-1066-2024-1-23-25

Вступ

Структура інфекційних збудників патології людини перенесла у останні роки суттєву еволюцію. не виняток у цьому плані і запальні захворювання сечостатевого тракту. Порушення екологічної рівноваги мікробіоценозу зумовлює зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок, що сприяє формуванню нових мікробних асоціацій з патогенними тенденціями та переважним розвитком представників родин *Enterobacteriaceae* та *Staphylococcaceae*. Подібні процеси можуть привести до виникнення різноманітних запальних захворювань статевої сфери. Більшою частиною подібні стани виникають при утворенні асоціацій мікроорганізмів, що обопільно посилюють свої патогенні властивості [2]. У результаті селективного пресінгу антибіотиків спостерігаються зміни колонізаційної резистентності представників нормальної мікрофлори, які, завдяки визначеним умовам, спроможні

спричинити запальні процеси самостійно, або, частіше, у асоціаціях. Основну роль у розвитку сечових інфекцій відіграють грамнегативні мікробні агенти – *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, а також грампозитивної – *Staphylococcus spp.* (*S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*), *Corynebacterium spp.* Привертають до себе увагу представники інтестинальної мікрофлори як агенти, що здібні викликати сечостатеві запалення у зв'язку з можливістю передачі цих мікроорганізмів при оро- та аногенітальних контактах [7, 8]. Крім означених бактерій, немаловажне значення у структурі патології сечостатевого тракту відіграють гриби роду *Candida*, які є головними збудниками уrogenітального мікозу. Найбільш часто від хворих ізолюють *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*. Дріжджоподібні гриби володіють сильною сенсibiliзуючою дією, крім того, внаслідок утворення цими грибами гідролітичних ферментів і токсинів, ураження сечовивідних шляхів

характеризуються тривалим перебігом та резистентністю до терапії [5]. Подібно до інших представників умовно-патогенної мікрофлори, вірулентність збудників кандидозу варіює в широких межах і в значній мірі залежить від стану макроорганізму, як середовища їх вегетування. На фоні широкого, часто безконтрольного, застосування антибактеріальних препаратів нерідко відбуваються порушення нормоценозів, що ведуть до виникнення кольпітів та вульвовагінітів [1, 4, 7]. При з'ясуванні причин запальних процесів здебільшого виявляються асоціації різних мікроорганізмів, котрі спроможні підсилювати патогенні властивості одне одного. Досить часто виникають змішані фунгально-бактеріальні інфекції сечостатевого шляху, прояви перебігу яких дуже бентежать пацієнток. Виходячи з вищесказаного, очевидно, що проблема запальних захворювань сечостатевого тракту, спричинених опортуністичними агентами, продовжує залишатися актуальною для медичної науки та практики, а тому здійснення моніторингу за цими збудниками є невід'ємною складовою підвищення якості діагностики та лікування.

Мета дослідження: аналіз складових бактеріально-грибкового вмісту у полікомпонентних асоціаціях, виявлених у жінок репродуктивного віку з запальними захворюваннями нижніх відділів статевих шляхів.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 232 пацієнтки у віці від 18 до 40 років, що знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у клініці ДУ «Інститут дерматології на венерології НАМН України» з приводу запальних захворювань нижніх відділів статевих шляхів. Критеріями включення до дослідженої групи було одночасне обстеження на наявність як бактеріальної, так і фунгальної мікрофлори. Ретроспективний аналіз даних був проведений за 4 роки. Ідентифікацію вилучених грампозитивних аеробних, грамотрикативних аеробних ферментуючих та неферментуючих бактерій проводили за допомогою рутинних методів на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [3, 6]. Верифікацію грибів роду *Candida* проводили за типом росту і філаментатії та з застосуванням напіврідких цукрів короткого пістрявого ряду. Визначення чутливості вилучених аеробних мікроорганізмів та дріжджоподібних грибів до антибактеріальних препаратів проводили за допомогою диск-дифузійного методу з використанням регламентованих поживних середовищ [3].

Результати досліджень

Характерною особливістю етіології запальних захворювань сечостатевого тракту бактеріального генезу у останні роки є переважання мікст-інфекцій (до 52% випадків) [2]. За результатами проведеного нами дослідження виявлено, що відсоток асоційованих інфекцій перевищував показники діагностованих бактеріальних моноінфекцій і становив $(34,1 \pm 3,1)\%$ проти $(23,3 \pm 2,8)\%$. Також у частини пацієнток були виявлені інші причини виникнення тяжких кольпітів, і в першу чергу чинниками моноінфекції виявилися дріжджоподібні гриби роду *Candida*, відсоток виявлення котрих сягав 30%. Як відомо, лактофлора є основним компонентом вагінального нормоценозу

та відіграє важливу роль у підтриманні колонізаційної резистентності даного біотопу. У нашому дослідженні у переважній частині пацієнток при бактеріоскопії мазків відділяемого, ми спостерігали практично повну відсутність лактобацил. На цьому фоні майже 13% жінок мали лабораторні ознаки бактеріального вагінозу за наявністю «ключових» клітин.

При встановленні складових багатокомпонентних асоціацій ценозів з'ясовано, що у більшості випадків мікст-інфекції утворювались між стафілококами, ентеробактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida* у різних варіантах, в меншості – до асоціації додавались стрептококи, мікрококи та інші. Так, представники роду *Staphylococcus* були вилучені у $(24,6 \pm 2,8)\%$ випадків, а ентеробактерії – у $(21,6 \pm 2,7)\%$. Внаслідок того, що у бактеріальній складовій ці мікроорганізми найбільш часто виступали у якості асоціантів, було розглянуто процентне співвідношення їх видового складу. Провідне місце у структурі вилучених стафілококів займали *S.warneri* $(24,6 \pm 5,7)\%$, *S.haemolyticus* $(19,3 \pm 5,2)\%$ та *S.saprophyticus* $(15,8 \pm 4,8)\%$. Інші види мали приблизно однакову частоту виявлення. Другу позицію у структурі мікробіоценозів займали представники родини *Enterobacteriaceae*. З них найвищим був відсоток ідентифікованих штамів *Escherichia coli*, що склав $(48,0 \pm 7,1)\%$. Відсоток виявлення *Klebsiella pneumoniae* набув $(22,0 \pm 5,9)\%$. Достатньо високий показник – $(30,0 \pm 6,5)\%$ – прийшовся на долю інших представників родини *Enterobacteriaceae*: *Proteus mirabilis* та не ідентифікованих до виду *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* Також до складу мікст-інфекцій входили представники інших видів, серед яких до 10% приходилось на стрептококи та мікрококи. Серед вилучених стрептококів переважали представники групи В. У відносно невисокого відсотку обстежених було означено наявність корінебактерій, які склали 4,9%, серед них переважно зустрічались *C. pseudodiphtheriticum*, *C. xerosis*, *C. minutissimum*.

Крім бактеріальної компоненти, у структурі ценозів у $(12,9 \pm 2,2)\%$ пацієнток при світловій мікроскопії було знайдено тканинну форму грибів (дріжджі, які брунькуються), що було підтверджено у 100% випадків проведенням культурального дослідження. При визначенні видів грибів переважну більшість було віднесено до виду *S.albicans* $(68,3\%)$, *S.krusei* $(16,8\%)$, *S.tropicalis* $(12,0\%)$. На долю інших представників роду прийшлося 2,9%.

При визначенні чутливості вилучених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів було встановлено помірну резистентність стафілококів до цефокситину та фторхінолонів (близько 27% та 43% відповідно), особливо серед непатогенних представників роду, та відносно високу нечутливість представників родини ентеробактерій до цефалоспоринових (близько 57%), що пов'язано з наявністю у збудників β -лактамаз розширеного спектру дії. При означенні чутливості до антифунгальних препаратів дріжджоподібних грибів показана висока резистентність *S.krusei* (до 85%) до препаратів флюконазолу – препарату вибору для лікування кандидозів, що свідчить про необхідність проведення культурального дослідження з означенням виду збудника. Дана тенденція у останній час носить досить загрозливий характер, оскільки збільшення кількості подібних штамів збудників унеможливорює проведення адекватної терапії.

Висновок

Дані ретроспективного аналізу, проведеного за результатами бактеріологічних досліджень етіологічної структури чинників запальних захворювань статевих шляхів та їх ранжирування за значимістю показав, що виявлення достатньо вагомого відсотка різновидів

умовно-патогенної бактеріальної та фунгальної мікрофлори у високих показниках щільності колонізації, як складових полікомпонентних асоціацій, так і монозбудників, що свідчить про суттєву негативну роль даних мікроорганізмів у розвитку запальних процесів жіночої статевої сфери.

Література

1. Бардова К.О., Барінова М.Е. Вульвовагінальний кандидоз: особливості перебігу та корекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 6(103). С. 12–14.
2. Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review / S. Sonthalia, P. Aggarwal, S Das et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2020. Vol. 31(11). P. 1018–1027. doi: 10.1177/0956462420913435
3. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases*. 2018. 94 p.
4. *Candida albicans* – The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection / J. Talapko, M. Juzbaić, T. Matijević et al. *J Fungi (Basel)*. 2021. Vol. 7 (2). P. 79. doi: 10.3390/jof7020079.
5. *Candida* and Candidiasis – Opportunism Versus Pathogenicity: A Review of the Virulence Traits / C.N. Ciurea, I.-B. Kosovski, A.D. Mare et al. *Microorganisms*. 2020. № 8. P. 857. doi: 10.3390/microorganisms8060857
6. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (EUCAST). 2022. v.12.0. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
7. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span: review / L. Lehtoranta, R. Ala-Jaakkola, A. Laitila, J. Maukonen. *Front. Microbiol.* 2022 Vol. 13. P. 819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
8. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age / M.C. Alonzo Martínez, E. Cazorla, E. Cánovas et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9(5). P. 1069. doi: 10.3390/microorganisms9051069.

References

1. Bardova K.O., Barynova M.E. Vulvovaginalnyy kandydoz: osoblyvosti perebihu ta korektsii [Vulvovaginal candidiasis: features of the course and correction.]. *Klinichna imunologiya. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017;6(103): 12–14.
2. Sonthalia S., Aggarwal P., Das S. et al. Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review. *International Journal of STD & AIDS*. 2020;31(11):1018–1027. doi:10.1177/0956462420913435
3. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases*. 2018:94 p.
4. Talapko J., Juzbaić M., Matijević T. et al. *Candida albicans* – The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;7 (2):79. doi: 10.3390/jof7020079.
5. Ciurea C.N., Kosovski I.-B., Mare A.D. et al. *Candida* and Candidiasis – Opportunism Versus Pathogenicity: A Review of the Virulence Traits. *Microorganisms*. 2020; 8:857. doi:10.3390/microorganisms8060857
6. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (EUCAST). 2022; 12.0. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
7. Lehtoranta L., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Maukonen J.. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span: review. *Front. Microbiol.* 2022 Apr 8;13:819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
8. Alonzo Martínez M.C., Cazorla E., Cánovas E. et al. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age. *Microorganisms*. 2021 May 15;9(5):1069. doi: 10.3390/microorganisms9051069.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF MIXED BACTERIAL-FUNGAL INFECTIONS AMONG PATIENTS WITH DERMATOVENEROLOGICAL PATHOLOGY

Bondarenko H.M., Dzhoraieva S.K., Honcharenko V.V.
SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine»

Abstract.

The purpose of the work: analysis of the components of the bacterial and fungal content in multicomponent associations found in women of reproductive age with inflammatory diseases of the lower parts of the genital tract.

Materials and methods: The study included 232 female patients aged 18 to 40 years who were undergoing inpatient and outpatient treatment at the clinic of the SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine» for inflammatory diseases of the lower parts of the genital tract. Microbiological studies were conducted on the basis of the laboratory of microbiology, immunology and molecular genetics using generally accepted methods.

Results: The etiological structure of the causative agents of opportunistic infections among 232 women of reproductive age with inflammatory diseases of the genitourinary tract was analyzed. Varieties of conditionally pathogenic microflora and fungi of the *Candida* genus were ranked according to the frequency of isolation in multicomponent associations. It was established that about 30% of strains of staphylococci and enterobacteria are not sensitive to cephalosporins, respectively; about 85% of *C. krusei* strains are resistant to fluconazole.

Conclusion: The data of the retrospective analysis conducted on the basis of the results of bacteriological studies of the etiological structure of factors of inflammatory diseases of the genital tract and their ranking by significance showed that the detection of a sufficiently significant percentage of varieties of opportunistic bacterial and fungal microflora at high rates of colonization density, as components of multicomponent associations, so and mono-pathogens, proved the significant negative role of these microorganisms in the development of inflammatory processes in the female genital area.

Keywords: dermatovenerological diseases, mycoses, opportunistic infections, bacterial-fungal associations, microbiocenosis, *Candida* fungi, antibiotic resistance.

Відомості про авторів:

Бондаренко Гліб Михайлович – доктор медичних наук., професор, завідувач відділу інфекцій, що передаються статевим шляхом ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, bondarenko.kharkov@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-797X>

Джораєва Світлана Кар'ягдівна – доктор медичних наук., старший дослідник, завідувачка лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, dzhoraevavetlana@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>

Гончаренко Валентина Василівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-0818>