

ОТОМИКОЗ ТӨРƏДƏН ГӨБƏЛƏКЛƏРİN СПЕКТРİNİN ВƏ АНТИФУНҚАЛ ПРЕПАРАТЛАРА HƏССАСЛИĞИНИН ТƏДҚИҚИ

L.R.Poladova

Azərbaycan Tibb Universitetinin Qulaq, burun, boğaz xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə şəkərli diabeti olan pasiyentlərdə otomikoz törədicilərinin spektrinin və əsas antifungal preparatlara həssaslığının öyrənilməsinə dair tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata şəkərli diabeti olan və mikroskopik müayinə üsulu ilə təsdiqlənmiş otomikoz diaqnozlu 43 pasiyent daxil edilib. Pasiyentlərdən 28 nəfəri kişi, 15 nəfəri isə qadın olmuşdur. Yaş diapazonu 42-81.

Qulaqdan götürülən patoloji material elektiv mühitlərə əkilmişdir. Alınan kulturaların standartlaşmış disklər metodu ilə antifungal vasitələrə həssaslığı yoxlanılmışdır. Tədqiqat nəticəsində Candida spp. (46,5%) və Aspergillus spp. (37,2%) növlərindən olan göbələklərə daha çox rast gəlinib. Antifungal preparatlara gəldikdə isə clotrimazola həssaslıq (27,9%) daha çox müşahidə edilib. Ən yüksək rezistentlik amfoterisin B (4,7%) və flukonazola (9,3%) qarşı olub.

Açar sözlər: otomikoz, şəkərli diabet, antifungal preparatlar, Candida, Aspergillus, rezistentlik

Ключевые слова: отомикоз, сахарный диабет, противогрибковые препараты, Candida, Aspergillus, резистентность

Key words: otomycosis, diabetes mellitus, antifungal drugs, Candida, Aspergillus, sustainability

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОТОМИКОЗА И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Л.Р.Поладова

Кафедра болезней уха, горла, носа Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

В статье представлены данные о научном исследовании, проведенном с целью изучения спектра грибов-возбудителей отомикоза у пациентов с сахарным диабетом в Азербайджане и их чувствительности к наиболее распространенным противогрибковым препаратам. В исследование было включено 43 пациента с сахарным диабетом с микроскопически подтвержденным диагнозом отомикоза. Возраст 42-81 год. Среди них мужчин – 28, женщин – 15 человек.

Выделение культур осуществлялось путем посева патологического материала на селективные среды. Затем полученные культуры исследовались на предмет чувствительности к противогрибковым препаратам методом стандартизованных дисков.

Исследование показало, что наиболее часто встречающимися у этой группы пациентов были Candida spp. (46,5%) и Aspergillus spp. (37,2%). Чаще всего культуры были чувствительны к клотримазолу (28%), а наибольшую резистентность проявляли к амфотерицину (5%) и флюконазолу (10%).

По данным GAFFI (Global Action Fund for Fungal Infections) ежегодно грибковыми инфекциями заболевает 300 млн людей. Кожные микозы входят в четверку самых распространенных медицинских проблем человечества после зубного кариеса, гипертонии, мигренозной головной боли. По причине генерализации грибковой инфекции ежегодно умирают 2 млн человек [1].

В этих условиях, учитывая постоянный риск иммуносупрессии, вызванной теми или иными причинами, мишенью для поражения и последующей генерализации грибковой инфекции может стать каждый. В связи с этим своевременное лечение и профилактика микозов приобретает особую актуальность. Под отомикозом подразумевают патологический процесс, вызываемый грибковой

флорой с вовлечением кожи ушной раковины, наружного слухового прохода, барабанной перепонки, среднего уха (при наличии перфорации или шунта) и постоперационной полости среднего уха. В зависимости от климата частота встречаемости грибкового наружного отита среди всех наружных отитов составляет 26-80% [2].

Доля отомикозов среди грибковой патологии в оториноларингологии составляет 25-50% [3,4]. По течению может быть острым и хроническим, часто приобретает рецидивирующий характер. Отомикоз имеет наиболее высокую распространенность в возрастной группе 21-40 лет, наиболее низкую среди лиц в возрасте менее 10 лет, а также более 60 лет [5,6].

На этапе первичного обращения к отоларингологу характерные для отомикоза жалобы составляют первое звено диагностики. Клиника заболевания во многом зависит от возраста, коморбидного статуса и возбудителя отомикоза. Болевой синдром, зуд, чувство заложенности, шум, характерные окрашенные выделения, патологические элементы на коже наружного слухового прохода и ушной раковине составляют основной симптомокомплекс. При эндоскопии, или отомикоскопии часто определяется характерная картина плесневого отомикоза с темно-окрашенными точечными спорангиями. В случае дрожжевого отомикоза, как правило, определяются беловато-желтоватая сыроподобная масса. В случае наружного отита вызванного грибами рода *Aspergillus* отёк и гиперемия больше выражены в костном отделе, почти во всех случаях вовлечена барабанная перепонка, которая выглядит гиперемированной, утолщенной, без опознавательных знаков. Часто на барабанной перепонке видны грануляции. На этом этапе следует диагностировать клиническую форму отомикоза, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения. Часто при наличии мирингита перфорационное отверстие закрыто наложениями или настолько маленькое, что не обнаруживается при осмотре, это приводит к ошибочному использованию топических препаратов, многие из которых обладают раздражающим либо ототоксическим действием. При кандидозных поражениях процесс

более выражен в хрящевой части наружного слухового прохода с вовлечением кожи ушной раковины. Барабанная перепонка поражается реже. Как правило кандидозные отомикозы чаще встречаются в детском возрасте. Изолированный грибковый мирингит встречается казуистически [6,7]. В случае неповрежденной барабанной перепонки для диагностики достаточно микроскопии нативного или окрашенного мазка. Взятый стерильным ватным тампоном или ложкой Фолькмана материал инкубируется 2-24 ч в присутствии 15-30% КОН и осветлителя (калькофлюора) на предметном стекле для последующей флюоресцентной микроскопии. Критерием постановки диагноза является обнаружение септированного мицелия и спорангиев, а также псевдомицелия и дрожжевых клеток. Возможна также окраска по Граму и Гимзе. Чаще всего этого алгоритма бывает достаточно для постановки диагноза и эффективного лечения наружного грибкового отита назначением топической терапии.

Взятие материала требует соблюдения ряда условий. Необходимо исключить приём антибактериальных и фунгицидных препаратов и использование топических лекарственных средств. Берётся патологический материал стерильным ватным тампоном. Часть материала переносится на чашки с агаризованной средой Сабуро, с добавлением хлорамфеникола, средой Чапека и тиогликолевой средой для выявления бактериальных агентов с дальнейшей культивацией при комнатной температуре и при 37°C. Культуральный метод наряду с высокой информативностью зависит от многих факторов. Забор материала предпочтительнее осуществлять под контролем микроскопа, поскольку часто грибковые массы находятся в труднодоступных для лабораторного работника дистальных отделах наружного слухового прохода.

Рост заболеваемости микозами происходит синхронно с развитием медицины, поскольку многие толчковые факторы имеют ятрогенный характер:

1) более широкий охват населения антибиотикотерапией: подавляя рост не только патогенной, но и нормальной флоры общая и местная антибиотикотерапия приводит к

развитию дисбиоза и активизации грибов.

2) иммуносупрессорная терапия: длительное использование кортикостероидных и цитостатических препаратов приводит к угнетению общих и местных факторов иммунитета [8].

3) лучевая терапия;

4) операции по трансплантации органов и тканей;

5) использование аппаратов слухопротезирования;

6) долгое нахождение пациента в палатах интенсивной терапии;

Среди неятрогенных факторов следующие:

1. Влажный и жаркий климат: По данным литературы [9,10] частота отомикозов в странах с умеренным климатом колеблется от 6 до 26%, тогда как в странах с жарким климатом 70-80% всех форм наружного отита вызвано грибковыми возбудителями.

2. Неудовлетворительная экологическая обстановка;

3. Плохое питание;

4. Работа в помещении с запылённым воздухом;

5. Плавание;

6. Беременность;

7. Соматические заболевания (ВИЧ, гепатиты, сахарный диабет). По мнению многих авторов кандидоз следует считать парадиабетическим заболеванием так как 80% диагностированных случаев приходится на больных СД. Повышенное содержание глюкозы в коже и слизистых в условиях гипокалиемии приводит к ускоренному размножению дрожжевых грибов. Также было доказано, что повышенное содержание глюкозы в составе ушной серы при диабете служит критерием ранней диагностики сахарного диабета.

8. Частая травматизация (ушные палочки, извлечение инородного тела);

9. Отсутствие ушной серы в наружном слуховом проходе;

10. Наличие постоперационной полости среднего уха;

11. Религиозные обряды (совершение омовения, ношение хиджабов);

12. Аллергия;

13. Предшествующие бактериальные инфекции уха [11,12];

Весь спектр грибов способных вызвать патологические изменения в ухе включает 150 видов. В преобладающем большинстве случаев отомикоз вызывается грибами вида *Aspergillus* и *Candida*. Возбудителями также могут являться *Penicillium*, *Mucor*, *Trichophyton*, *Scedosporium*, *Rhizopus*[13].

Пациенты с сахарным диабетом составляют в значительную долю лиц с иммуносупрессией. Подверженность инфекциям объясняется повреждающим действием гипергликемии, гипоперфузией вследствие микроангиопатии, нейропатией и замедленной регенерацией. Также доказано, что по сравнению с остальной популяцией рН ушной серы у лиц с диабетом выше, количество лизосомальных ферментов ниже, что уменьшает ее защитные свойства. Также в ряде исследований было доказано более высокое содержание глюкозы в составе ушной серы у пациентов с гипергликемией [14].

Цель исследования: изучить спектр грибов-возбудителей отомикоза у пациентов с сахарным диабетом, а также их чувствительность к противогрибковым препаратам.

Материалы и методы исследования. Контролируемое рандомизированное клиническое исследование включало пациентов, страдающих сахарным диабетом с диагнозом грибковый отит. Диагноз ставился на основании клинических и лабораторных данных.

Критерии включения: пациенты, страдающие сахарным диабетом с подтвержденным диагнозом отомикоза (были выявлены мицелий, псевдомицелий и другие элементы активной грибковой флоры при микроскопии мазка).

Критерии исключения: отсутствие информированного письменного согласия. Было включено 43 пациента с сахарным диабетом с микроскопически подтвержденным диагнозом отомикоза. Возраст 42-81 год. Мужчины – 28, женщины – 15. У 4-х пациентов диагноз сахарного диабета был подтвержден после диагностики отомикоза. Идентификация грибка осуществлялась культуральным методом. Использовалась среда SDA. Применялся метод дисковой диффузии. Зону ингибирования вокруг каждого диска измеряли в миллиметрах и изоляты грибов классифицировали как чувствительные, промежуточные или устойчивые. Используемыми противогрибковыми препаратами были флуконазол, кетоконазол, итраконазол, клотримазол, амфотерицин Б и нистатин. Статистическую обработку данных выполняли при помощи компьютерной программы IBM SPSS 26.0. В

описательной статистике результатов исследования использовались абсолютные значения и процентные частоты со стандартными ошибками. Для межгрупповых сравнений использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Частой сопутствующей патологией была железодефицитная анемия (30%). Производилась коррекция назначением железосодержащего препарата в течение месяца. У 11 пациентов были хронические заболевания уха с нарушением целостности барабанной перепонки в анамнезе. Все случаи выделения грибково-бактериальных ассоциаций приходились на этих пациентов. Сопутствующей бактериальной флорой чаще всего были *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafilococcus aureus*. Но мы не наблюдали первичной перфорации вследствие отомикоза. Хотя согласно последним данным в 11-30% случаев отомикоза осложняются перфорацией.

Наиболее часто выделялся *Candida spp.* (46,5%). В 37% случаев был выявлен *Aspergillus spp.* У 2-х пациентов с подтвержденным при микроскопии отомикозом, грибковые культуры выделены не были. У 40% пациентов с наружным грибковым отитом было обнаружено вовлечение в процесс барабанной перепонки. Наблюдался 1 случай изолированного мирингита без поражения наружного слухового прохода.

Таблица 1. Спектр грибковой флоры у пациентов с сахарным диабетом

	Абс (%±m)
Aspergillus spp.	16(37,2±7,4%)
Candida spp.	20(46,5±7,6%)
Penicillium spp.	3(7,0±3,9%)
Mucor spp.	1(2,3±2,3%)
Грибково-бактериальные ассоциации	5(11,6±4,9%)

Aspergillus считаются преобладающими возбудителями в тропических и субтропических регионах. В большинстве из отчетов указано, что виды *Aspergillus* вовлечены примерно в 70% случаев грибкового отита, что усиливает важность аспергиллезного отита [9]. Другие виды, такие как *Mucor sp*, *Rhizopus sp* и *Penicillium sp* [10], очень редки. Кроме того, сообщалось, что *C. albicans* является наиболее распрост-

раненной причиной отомикоза у пациентов [3]. Однако *C. albicans* и, в меньшей степени, другие виды *Candida*, такие как *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* и *C. guilliermondii*, сохраняются у большинства людей на протяжении всей жизни как безвредные комменсалы. Однако при определенных обстоятельствах *C. albicans* может вызывать инфекции, которые варьируются от поверхностных инфекций кожи до опасных для жизни системных инфекций. Это преобладание *C. albicans* связано с его способностью изменять морфологию от почкующихся дрожжей до нитевидных гиф, что рассматривается как основной фактор вирулентности среди других факторов [19].

При определении чувствительности выделенных колоний было обнаружено, что наибольшая чувствительность встречалась к клотримазолу (27,9%), а наименьшая к амфотерицину (4,7%) и флуконазолу (9,3%)

Таблица 2. Чувствительность выделенных культур

Противогрибковый препарат	Чувствительность %
Кетоконазол	20,9±6,2%
Итраконазол	23,3±6,4%
Амфотерицин Б	4,7±3,2%
Нистатин	16,3±5,6%
Клотримазол	27,9±6,8%
Флуконазол	9,3±4,4%

Клотримазол является наиболее широко используемым местным азолом. Он обладает антибактериальным действием, и это, по-видимому, является дополнительным преимуществом при лечении смешанных бактериально-грибковых инфекций [9]. Клотримазол выпускается в виде порошка, лосьона и раствора [15]. Кроме того, клотримазол, по-видимому, является одним из наиболее эффективных средств для лечения отомикоза, поскольку авторы сообщают о его эффективности, которая варьируется от 75% до 96% [16].

Кетоконазол и итраконазол являются азольными противогрибковыми средствами, обладающими широким спектром действия. Это семейство химических компонентов эффективно при лечении наиболее распрост-

раненных этиологических агентов отоми-коза. Однако, в то время как у одних авторов крем с кетоконазолом 2% показал эффек-тивность 90% другие авторы сообщали о резистентности возбудителей к этим противогрибковым препаратам [17].

Полиены обладают фунгицидным дейст-вием и широким спектром активности в отношении дрожжей, двухфазных грибов, дерматофитов и плесневых грибов. Ниста-тин можно применять местно в виде крема, мази, суспензии или порошка; амфотерицин В в виде суспензии. Амфотерицин В и нистатин недоступны на рынке в качестве ушных препаратов; тем не менее, их можно приготовить в виде раствора или суспензии, крема-мази или порошка для лечения отомикоза [18]. Как сообщают, амфоте-

рицин В и нистатин, по-видимому, являются наиболее эффективными средствами против дрожжевых грибов, особенно видов *Candida*, при лечении отомикоза, поскольку уровень эффективности варьируется от 82,35% для амфотерицина В до 88,24% для нистатина [19]. В нашем исследовании чувствительность выделенных изолятов к этим препаратам была относительно низкой.

В нашем исследовании к флюконазолу чувствительно было только 10% получен-ных культур. В работах последних лет выде-ленные при отомикозе культуры чувстви-тельны к флюконазолу в 0-15% случаев. Широкая доступность препарата привела к катастрофическому росту резистентности к нему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denning D.W. Calling upon all public health mycologists//*Eur Journal of Clinical Microbiology*.2017;36(6):923-924
2. Vennwald I, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment//*Clinics in Dermatology*, 2010 , 28(2), 202-211
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю. Отомикоз: современный взгляд на этиологию и лечение//*Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1): 48-51.[Krjukov A.I.,Kunel'skaja N.L.,Kunel'skaja V.Ja.,Ivojlov A.Ju. Otomikoz: sovremennyy vzgljad na jetiologiju i lechenie.Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2018, vol. 83, pp. 48-51.
4. Кунельская В.Я. //Микозы в оториноларингологии. Медицина.1989.320с. [Kunel'skaja V.Ja. Mikozy v otorinolaringologii. Moskva:Medicina, 1989, 320 p.]
5. Agarwal P, Devi LS. Otomycosis in a Rural Community Attending a Tertiary Care Hospital: Assessment of Risk Factors and Identification of Fungal and Bacterial Agents//*J Clin Diagn Res*. 2017;11(6): DC14-DC18. doi:10.7860/JCDR/2017/25865.1006
6. Viswanatha B, Sumatha D, Vijayashree MS. Otomycosis in immunocompetent and immunocompromised patients: comparative study and literature review//*Ear Nose Throat J*. 2012;91(3):114-121. doi:10.1177/014556131209100308
7. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б., Мачулин А.И., Красникова Д.И., Андрееenkova О.А. Эпидемиология грибковых заболеваний ЛОР-органов.//*Успехи медицинской микологии* ;2018:404-405 [Kunel'skaya V.YA., SHadrin G.B., Machulin A.I., Krasnikova D.I., Andreenkova O.A. Epidemiologiya gribkovykh zaboolevanij LOR-organov.//*Uspexhi medicinskoj mikologii* ;2018:404-405]
8. Abastabar M., Haghani I, Ahangarkani F. et al. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature//*Mycoses*. 2019, 62, 101- 105. <https://doi.org/10.1111/myc.12886>
9. Anwar K., Gohar M.S. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications//*Pak J Med Sci*. 2014;30(3):564-567. doi:10.12669/pjms.303.4106
10. Agarwal P., Devi L.S.Otomycosis in a Rural Community Attending a Tertiary Care Hospital: Assessment of Risk Factors and Identification of Fungal and Bacterial Agents//*J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):DC14-DC18. doi:10.7860/JCDR/2017/25865.1006
11. Ali K., Hamed M. A., Hassan H., Esmail A., Sheneef A.. Identification of Fungal Pathogens in Otomycosis and Their Drug Sensitivity: Our Experience//*Int Arch Otorhinolaryngol*, 2018;22: 400-403. doi: 10.1055/s-0038-1626702.
12. Kazemi A., Majidinia M. Jaafari A., Ayatollahi Mousavi S.A., Zarei Mahmoudabadi A., Alikhah H. Etiologic Agents of Otomycosis in the North-Western Area of Iran//*Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(9):e21776. Published 2015 Sep 8. doi:10.5812/jjm.2177
13. Hydri A. S., Siddiqui, F., Ali, L., & Sadiq, S. Incidence of diabetes mellitus in adult patients of otomycosis. *Rawal Medical Journal*, (2017). 42(4), 463-466.14
14. Romsaithong S., Tomanakan K., Tangsawad W., Thanaviratnanich S. Effectiveness of 3 per cent boric acid in 70 per cent alcohol versus 1 per cent clotrimazole solution in otomycosis patients: a randomised, controlled trial.// *J*

Laryngol Otol 2016;130:811–5.

15. Gharaghani M., Halvaezadeh M., Ali Jalae G., Taghipour S., Kiasat N., Zarei Mahmoudabadi A. Antifungal susceptibility profiles of otomycosis etiological agents in Ahvaz, Iran.//Curr Med Mycol. 2020 Jun;6(2):18-22. doi: 10.18502/CMM.6.2.2696. PMID: 33628977; PMCID: PMC7888522.
16. Tasić-Otašević S., Golubović M., Đenić S., Ignjatović A., Stalević, M. Species distribution patterns and epidemiological characteristics of otomycosis in Southeastern Serbia. Journal de mycologie medicale. 2020;30(3), 101011.
17. Kamali Sarwestani H., Daie Ghazvini R., Hashemi S.J. Investigation of Etiologic Agents and Clinical Presentations of Otomycosis at a Tertiary Referral Center in Tehran, Iran//Iran J Public Health. 2019 Feb;48(2):331-337. PMID: 31205888.
18. Poladova L.R. Comparative evaluation of the effectiveness of the pathogenetic and etiological treatment of otomycosis//Bulletin of problems biology and medicine, 2023. 171(4), 232-236 DOI:10.29254/2077-4214-2023-4-171-232-236
19. Ahmed M.R., Abou-Halawa A.S., Hessam W.F., & Abdelkader D.S. A search for new otomycotic species and their sensitivity to different antifungals. // Interventional Medicine and Applied Science IMAS, 2018. 10(3), 145-149. doi.org/10.1556/1646.10.2018.28

INVESTIGATION OF THE SPECTRUM OF PATHOGENS OF OTOMYCOSIS AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIFUNGAL DRUGS

L.R.Poladova

Azerbaijan Medical University Department of Diseases of the ear, throat, nose, Baku, Azerbaijan

The article presents data on a scientific study conducted to study the spectrum of fungi that cause otomycosis in patients with diabetes mellitus in Azerbaijan and their sensitivity to the most widespread antifungal drugs. The study included 43 patients with diabetes mellitus with a microscopically confirmed diagnosis of otomycosis. Age 42-81 years old. There are 28 men and 15 women among them.

The isolation of crops was carried out by sowing pathological material on elective media. The resulting cultures were then examined for sensitivity to antifungal drugs using the standardized disk method.

The study showed that *Candida* spp (46.5%) and *Aspergillus* spp. (37.2%) were the most common in this group of patients. Most often, the cultures were sensitive to clotrimazole (27,9%), and showed the greatest resistance to amphotericin B (4,7%) and fluconazole (9,3%).

Müəlliflə əlaqə üçün:

Poladova Leyla Rəhman qızı, Azərbaycan Tibb Universitetinin Qulaq, burun, boğaz xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: lillon076@gmail.com

ORCID:

Poladova L. R.: <https://orcid.org/0000-0002-6732-0653> ABCDEF