

Волянська Л.А., Романюк Л.Б., Бурбела Е.І., Горішна І.Л.
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна

Мікробіота ротоглотки в дітей у періоді висипання кору

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(3):150-154. doi: 10.22141/2312-413x.7.3.2019.170995

Резюме. Метою нашої роботи було вивчити мікробіоту ротоглотки у хворих на кір дітей. **Матеріали та методи.** Нами проведено спостереження за 35 дітьми, які захворіли на типову форму кору та знаходились на стаціонарному лікуванні. Серед обстежених 23 (65,7 %) мали неускладнений перебіг, у 12 (34,3 %) пацієнтів кір ускладнився пневмонією, бронхітом чи отитом. Матеріал з ротоглотки в періоді висипань досліджено мікробіологічним методом. Уточнюючу ідентифікацію проводили за допомогою напівавтоматичного мікробіологічного аналізатора Vitek-2. Для оцінки частоти зустрічальності у популяції різних мікроорганізмів на слизовій ротоглотки використовували показник зустрічальності (Pi), про ступінь домінування того чи іншого представника мікробіоти в угрупованні судили за частотою його появи у зразках, використовуючи при цьому індекс постійності (С, %). Статистична обробка даних проводилась за допомогою пакета стандартних програм для персонального комп'ютера. **Результати.** Дослідження мікробіоти ротоглотки у спостережуваних дітей, які хворіли на кір, виявили домінування облигатно резидентних мікроорганізмів: α - та β -гемолітичні стрептококи, *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp. Представниками транзитної мікробіоти були *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. і *Micrococcus* spp. Факультативно резидентну флору ротоглотки становили мікроорганізми: *Staphylococcus* spp., зокрема *S.aureus*, *Streptococcus* spp. і з γ -гемолізом, *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Candida* spp. та *E.coli* і *Enterococcus* spp. Максимальний показник зустрічальності мікроорганізмів у ротоглотці хворих на кір був притаманний стрептококам, α - та β -гемолітичні стрептококи виявлялись з однаковою частотою. **Висновки.** Таким чином, у дітей, хворих на кір, є порушення нормоценозу ротоглотки, що проявляються зменшенням С та Pi константних штамів *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp. та *Lactobacillus* spp. Збільшення індексу постійності та показника зустрічальності свідчить про порушення нормоценозу на межі з дисбактеріозом ротоглотки у дітей, хворих на кір. Порушення співвідношення α -, γ - та β -гемолітичних стрептококів у бік зростання останніх в поєднанні з вираженими факторами їх патогенності є ймовірною причиною бактеріальних ускладнень стрептококової етіології.

Ключові слова: кір; діти; мікробіота ротоглотки

Вступ

Кір — гостра інфекційна хвороба, що на кінець минулого століття стійко вважалась дитячою та керованою, стала однією з актуальних нозологій інфекційної захворюваності сучасності як серед дітей, так і поміж дорослого населення. З 2010 року в усіх регіонах світу реєструється зростання захворюваності на кір в роки прогнозованого епідеміологічно-

го підйому, що завадило елімінації його в терміни, зазначені всесвітніми організаціями [1]. В Європейському регіоні протягом останнього десятиліття ця захворюваність у половині випадків забезпечується українцями, проте достатньо потужні спалахи цієї інфекції активно реєструються також у Румунії, Росії, Іспанії, Великій Британії, Франції (хоч рівень захворюваності у цих країнах на порядок нижчий,

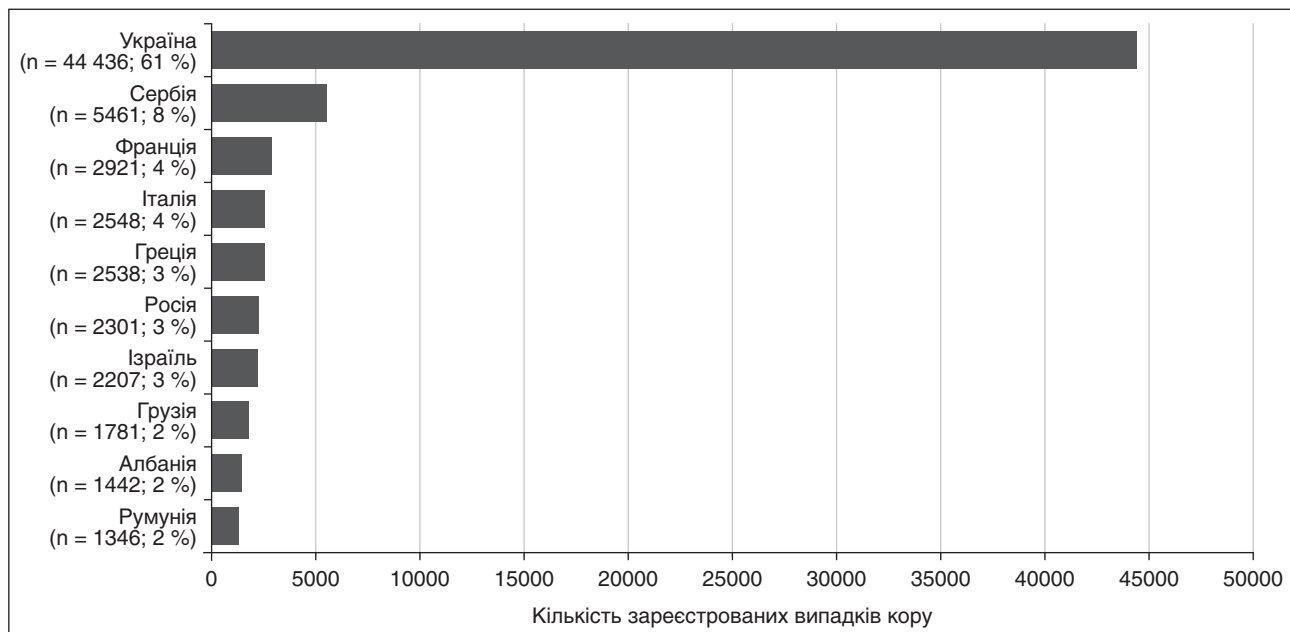


Рисунок 1. Епідеміологічні дані Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо поширеності кору на Європейському континенті: із 72 679 випадків кору, що були зареєстровані за 12 місяців, 66 981 (92 %) було виявлено в цих 10 країнах

ніж в Україні) [2]. Прогнозований піковий період 2017–2018 рр. з лихвою перевершив найгірші прогнози (рис. 1).

Теперішній спалах кору виявив деякі особливості перебігу хвороби, що, ймовірно, пов'язано з індивідуальними відмінностями біотопів верхніх дихальних шляхів. Останні роки ознаменовані появою низки робіт, що пов'язують індивідуалізовані особливості перебігу соматичних та інфекційних хвороб із унікальністю біотопу тієї чи іншої ділянки тіла хворого [3, 4]. З огляду на це домінуюча мікрофлора ротоглотки є цікавим аспектом вивчення в ході інфекційного процесу у хворих на кір дітей.

Метою нашої роботи було вивчити мікробіоту ротоглотки у хворих на кір дітей.

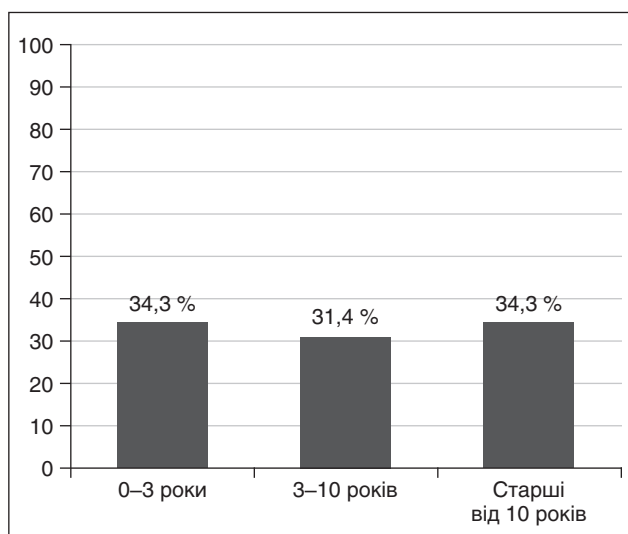


Рисунок 2. Вікова структура хворих на кір дітей

Матеріали та методи

Нами проведено спостереження за 35 дітьми, які захворіли на типову форму кору та знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Тернопільської міської дитячої лікарні. Серед обстежених 23 (65,7 %) дитини мали неускладнений перебіг, у решти 12 (34,3 %) пацієнтів кір ускладнився пневмонією, бронхітом чи отитом. Частота ускладнень при даній інфекції істотно варіює у віковому аспекті: в осіб старших від 18 років ускладнення зустрічаються у 53,8 % обстежених, у дітей — у 28,1 % [5]. За результатами нашого дослідження, ускладнений перебіг кору мав місце у дещо більшій кількості пацієнтів, що може бути пов'язано із тим, що моніторинг проводився лише серед дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні. Кількісний розподіл хворих за віком був рівнозначним у вікових групах (рис. 2).

Осіб чоловічої та жіночої статі серед хворих було практично порівну: хлопчиків — 19 (54,3 %), дівчаток — 16 (45,7 %). Серед обстеженого контингенту жителі міста ($n = 18$; 51,4 %) і села ($n = 17$; 49,6 %) були у майже рівній кількості, що свідчить про повноцінний обсяг надання медичної допомоги, незалежно від місця проживання. Вакцинальний анамнез згідно з віком був позитивним у 12 (34,3 %) дітей.

Під час дослідження були використані комплекс клінічних досліджень та бактеріологічна діагностика. Матеріал з носоглотки від 35 хворих на типову форму кору в періоді висипань досліджено мікробіологічним методом. Мазки з ротоглотки забирали стерильним ватним тампоном, з наступним посівом на елективні та селективні живильні середовища, які згодом інкубували при оптимальній температурі протягом 24–48 год. Після завершення інкубації ідентифікували мікроорганізми за морфологічни-

ми, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями згідно з класифікацією Берджі [6]. Уточнюючу ідентифікацію проводили за допомогою напівавтоматичного мікробіологічного аналізатора Vitek-2. Для оцінки частоти зустрічальності популяцій різних мікроорганізмів на слизовій ротоглотки використовували показник зустрічальності (Pi), про ступінь домінування того чи іншого представника мікробіоти в угрупованні судили за частотою його появи у зразках, використовуючи при цьому індекс постійності (С, %). Для інтерпретації результатів використовували шкалу, де константними вважали види з індексом постійності більше 50 %, ті, що зустрічаються часто — від 20 до 50 %, ті, що зустрічаються не часто — 1–19 %, ті, що зустрічаються рідко — менше за 1 %. Статистична обробка даних проводилась за допомогою пакета стандартних програм для персонального комп'ютера. Матеріал для бактеріологічного дослідження забирали, за згодою батьків, у дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Тернопільської МДКЛ.

Результати та обговорення

Нормальну мікрофлору ротоглотки здорових людей становлять найрізноманітніші представники царства мікробів у титрах в межах від 10^2 – 10^3 КУО/мм² колонізуючих представників до 10^5 – 10^{11} КУО/мм² персистуючих транзитних. Це переважно мікроорганізми з анаеробним типом метаболізму для постійних представників, чи коагулазонегативні негемолітичні стафілококи, нейсерії, гриби роду *Candida* тощо, як транзитери. Коровя інфекція ініціюється адгезією *Morbillivirus*

через взаємодію його Н- та F-протеїнів із CD₄₆-рецепторами мембран клітин-мішеней ураженого макроорганізму. Процес первинної реплікації вірусу запускається в епітеліальних клітинах слизової оболонки респіраторних шляхів протягом першого тижня інкубаційного періоду. Багаторазово відтворений вірус мігрує до регіонарних лімфатичних вузлів. У лімфоїдній тканині через рецептор CD₁₅₀ або субстанцію SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) Н- та F-антигени вражають лімфомононуклеарні клітини, які з током крові поширюють вірус по всьому організму [7]. Таким чином, збуднику кору притаманне явище «імунологічного дуалізму»: з одного боку, презентуються вірусні антигени через активацію Т-лімфоцитів, NK-лімфоцитів та дендритних клітин, а з іншого — стимулюється комплекс SLAM як головний молекулярний чинник розвитку імундепресії, що спостерігається у реконвалесцентів [8]. Тому ускладнення після кору є очікуваними, адже пацієнт стає чутливим до будь-якої бактеріальної інфекції, що може бути іноді більш небезпечним за перебіг самої недуги. Транзиторийний імунodefіцит, викликаний вірусом кору, провокує активацію умовно-патогенної флори, що населяє, зокрема, ротоглотку, ніс, кишечник, що може проявитись ускладненнями в періодах розпалу чи навіть реконвалесценції. Звідси виникає необхідність вивчення мікробіоти ротоглотки у хворих на кір, її кількісного та якісного складу.

Як зазначають чисельні дослідження, левову частку при кору становлять ускладнення бактеріальної етіології, передумовою для яких є патогенетичні зміни, що відбуваються у слизовій верхніх дихальних шляхів та імунній системі загалом [9–11].

Таблиця 1. Бактеріальна контамінація слизової ротоглотки у дітей, хворих на кір

Представник мікробіоти	Абсолютна кількість	Індекс постійності (%)	Показник зустрічальності
<i>Staphylococcus</i> spp.	17	48,6	0,13
<i>S.aureus</i>	10	28,6	0,08
<i>Streptococcus</i> spp.	49	–	0,37
<i>Streptococcus</i> spp. з α-гемолізом	19	54,3	0,15
<i>Streptococcus</i> spp. з β-гемолізом	22	62,9	0,17
<i>Streptococcus</i> spp. з γ-гемолізом	8	22,9	0,06
<i>Enterococcus</i> spp.	5	14,3	0,04
<i>Micrococcus</i> spp.	4	11,4	0,03
<i>Corynebacterium</i> spp.	9	25,7	0,09
<i>Neisseria</i> spp.	3	8,6	0,02
<i>Moraxella</i> spp.	12	34,3	0,10
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	2,9	0,008
<i>Enterobacter</i> spp.	4	11,4	0,03
<i>Candida</i> spp.	9	25,7	0,09
<i>Lactobacillus</i> spp.	8	22,9	0,06
<i>E.coli</i>	9	25,7	0,09
Усього	131		

Практично всі бактеріальні ускладнення після кору у дітей виникають у зв'язку з інвазією в слизову оболонку дихальних шляхів гноетворних бактерій. Пневмонія у підлітків і дорослих може бути бактеріальною, тоді як у маленьких дітей, які не отримали пасивного імунітету від матері, можливий розвиток і первинної вірусної пневмонії [5].

Дослідження мікробіоти ротоглотки у спостережуваних дітей, які хворіли на кір, виявили домінування облигатно резидентних мікроорганізмів, які, згідно з індексом постійності, відносяться до видів:

- що найбільш часто зустрічаються (константних) — α - та β -гемолітичні стрептококи;
- зустрічаються часто — *Lactobacillus* spp.;
- зустрічаються не часто — *Neisseria* spp.

Факультативно резидентну флору ротоглотки становили мікроорганізми:

- що зустрічаються часто — *Staphylococcus* spp., зокрема *S.aureus*, *Streptococcus* spp. та з γ -гемолізом, *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Candida* spp.;
- зустрічаються не часто — *E.coli*, *Enterococcus* spp.

Представниками транзитornoї мікробіоти були *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. і *Micrococcus* spp., які також відносились до тих, що зустрічаються не часто, згідно з індексом постійності (табл. 1).

Максимальний показник зустрічальності мікроорганізмів у ротоглотці хворих на кір був притаманний стрептококам, однак у цьому угрупованні практично з однаковою частотою виявлялись α - та β -гемолітичні стрептококи, що не є звичним у дітей з респіраторною патологією, де у резидентній мікробіоті превалюють α - та γ -гемолітичні стрептококи [12]. Бета-гемолітичні стрептококи є найбільш вірулентними і, за даними В.П. Широбокова та співавторів (2011), будучи умовно-патогенними та не маючи органного тропізму, є частою причиною бактеріальних ускладнень в осіб після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції [6]. Тому виявлені нами у половини обстежених β -гемолітичні стрептококи, очевидно, є підґрунтям для виникнення ускладнень з боку бронхолегеневого дерева.

Аналіз структурного складу мікробіоти ротоглотки засвідчив наявність *Candida* spp. та *E.coli* у клінічно значущих концентраціях (більше 10^5 – 10^6 КУО/мл), що може розглядатись як прояв транзитornих порушень мікробіоти ротоглотки, оскільки вони є представниками факультативно резидентної флори. Збільшення кількості *E.coli*, можливо, є наслідком занесення останньої з інших біотопів (кишечника, наприклад), оскільки діти не завжди дотримуються правил гігієни. Однак виявлення її у такій концентрації вказує на неспроможність місцевої облигатно резидентної флори виконувати функцію колонізаційної резистентності і, відповідно, сприяти заселенню ротоглотки при кору іншими умовно-патогенними мікроорганізмами.

Одним із факторів, що міг вплинути на мікробіоту ротоглотки у дітей, хворих на кір, є застосування антибіотиків, оскільки 13 (26,9 %) пацієнтів приймали цефалоспорини чи напівсинтетичні пеніциліни.

Висновки

Таким чином, у дітей, хворих на кір, є порушення нормоценозу ротоглотки, що проявляються зменшенням індексу постійності та показника зустрічальності константних штамів *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp. та *Lactobacillus* spp. Збільшення індексу постійності та показника зустрічальності свідчить про порушення нормоценозу на межі з дисбактеріозом ротоглотки у дітей, хворих на кір. Порушення співвідношення α -, γ - та β -гемолітичних стрептококів у бік зростання останніх, в поєднанні з вираженими факторами їх патогенності, є ймовірною причиною бактеріальних ускладнень стрептококової етіології. Наше дослідження підтверджує дані про вплив вірусу кору на склад мікробіоти ротоглотки та обґрунтовує доцільність бактеріологічних досліджень цього біотопу. У перспективі вимагає зацікавлення антибіотикочутливість виявлених умовно-патогенних штамів, оскільки на практиці досить часто при кору призначають антибіотикотерапію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. Measles and Rubella Surveillance Data*. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/.
2. Muscat M, Shefer A, Ben Mamou M, et al. *The state of measles and rubella in the WHO European Region, 2013*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20 Suppl 5:12-8. doi: 10.1111/1469-0691.12584.
3. Storchak AV, Grishchenko OV. *Problematic issues of restoration of vaginal biocenosis*. *Health of Woman*. 2015;(97):52-60. (in Ukrainian).
4. Okhotnikova OM. *Airway obstruction syndrome in children: the difficult questions - the right decisions*. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(69):88-96. doi: 10.22141/2224-0551.1.69.2016.73724. (in Ukrainian).
5. Marusik UI. *Measles in children*. *Aktual'naâ Infektologîâ*. 2017;5(3):129-133. doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855. (in Ukrainian).
6. *Streptococcus*. In: Andrianova TV, Bobyr VV, Vynograd NO, et al., authors; Shyrobokov VP, editor. *Medychna mikrobiologija, virusologija ta imunologija [Medical Microbiology, Virology and Immunology]*. 2nd ed. Vinnitsya: Nova knyga; 2011. 341-343 pp. (in Ukrainian).
7. Shostakovych-Koretsraya LR, Mavrutenkov VV, et al. *Measles (lecture)*. *Medicni perspektivi*. 2013;18(3):4-15. (in Ukrainian).
8. Zhang Y, Ding Z, Wang H, et al. *New measles virus genotype associated with outbreak, China*. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jun;16(6):943-7. doi:

10.3201/eid1606.100089.

9. Selina SP. Measles. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/966220-overview>.

10. Khan I, Khattak AR, Muhammad A. Complications of measles in hospitalized children. *Khyber Med Univ J*. 2013;5(1):27-30.

11. Rashid MA, Afridi MI, Rehman MA. Frequency of complications in measles patients at Peshawar. *Gomal J Med Sci*. 2016;14(2):112-

116.

12. Voljans'ka LA, Romanjuk LB, Kalataj NR. State of the oropharyngeal biotope in children with frequent respiratory diseases and antibiotic sensitivity of the detected microorganisms. *Medicni perspektivi*. 2009;14(1):182-185. (in Ukrainian).

Отримано 18.04.2019 ■

Волянська Л.А., Романюк Л.Б., Бурбела Э.И., Горишна И.Л.

ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

Микробиота ротоглотки у детей в периоде высыпания кори

Резюме. Целью нашей работы было изучить микробиоту ротоглотки у больных корью детей. **Материалы и методы.** Нами проведено наблюдение за 35 детьми, заболевшими типичной формой кори, которые находились на стационарном лечении. Среди обследованных 23 (65,7 %) имели неосложненное течение, у 12 (34,3%) пациентов корь осложнилась пневмонией, бронхитом или отитом. Материал из ротоглотки в периоде высыпаний исследован микробиологическим методом. Уточняющую идентификацию проводили с помощью полуавтоматического микробиологического анализатора Vitek-2. Для оценки частоты встречаемости в популяции различных микроорганизмов на слизистой ротоглотки использовали показатель встречаемости (Pi), о степени доминирования того или иного представителя микробиоты в группировке судили по частоте его появления в образцах, используя при этом индекс постоянства (C, %). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета стандартных программ для персонального компьютера. **Результаты.** Исследования микробиоты ротоглотки у наблюдаемых детей, болевших корью, обнаружили доминирование облигатно резидентных микроорганизмов: α - и β -гемолитические

стрептококки, *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp. Представителями транзитной микробиоты были *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Micrococcus* spp. Факультативно резидентную флору ротоглотки составили микроорганизмы: *Staphylococcus* spp., в частности *S.aureus*, *Streptococcus* spp. и с γ -гемолизом, *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Candida* spp. и *E.coli* и *Enterococcus* spp. Максимальный показатель встречаемости микроорганизмов в ротоглотке больных корью был присущ стрептококкам, α - и β -гемолитические стрептококки выявлялись с одинаковой частотой. **Выводы.** Таким образом, у детей, больных корью, обнаружено нарушение нормоценоза ротоглотки, что проявляется уменьшением C и Pi константных штаммов *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp. и *Lactobacillus* spp. Увеличение индекса постоянства и показателя встречаемости свидетельствует о нарушении нормоценоза на границе с дисбактериозом ротоглотки у детей, больных корью. Нарушение соотношения α -, γ - и β -гемолитических стрептококков в сторону увеличения последних в сочетании с выраженными факторами их патогенности является вероятной причиной бактериальных осложнений стрептококковой этиологии. **Ключевые слова:** корь; дети; микробиота ротоглотки

L.A. Volyanska, L.B. Romanyuk, E.I. Burbela, I.L. Gorishna

SIHE "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine

Oropharyngeal microbiota in children during measles rash

Abstract. Background. The purpose of our work was to study the oropharyngeal microbiota in children with measles. **Materials and methods.** We observed 35 children who got sick with a typical form of measles and were hospitalized. Among the examined children, 23 (65.7 %) patients had an uncomplicated course, the rest 12 (34.3 %) patients had measles complicated by pneumonia, bronchitis or otitis. Material from the oropharynx in the period of rash was investigated by microbiological method. Clarifying identification was performed using a semi-automatic microbiological analyzer Vitek-2. To estimate the frequency of various microorganisms on the mucous membrane of the oropharynx in the population, we used the indicator of (Ri) incidence, the degree of domination of one or another representative of the microbiota in the group was determined by the frequency of its appearance in the samples, using the constancy index (C, %). Statistical data processing was carried out using the standard software package for a personal computer. **Results.** A study of the oropharyngeal microbiota in observed children with measles found the dominance of obligately resident microorganisms: α - and β -hemolytic *Streptococci*, *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp. Representatives of the

transient microbiota were *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. and *Micrococcus* spp. Elective resident flora of the oropharynx was composed by microorganisms: *Staphylococcus* spp., particularly *S. aureus*, *Streptococcus* spp. and with γ -hemolysis, *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Candida* spp. and *E. coli* and *Enterococcus* spp. Streptococci value reached the maximum indicator of the incidence of microorganisms (Pu) in the oropharynx of patients with measles, α - and β -hemolytic *Streptococci* appeared with the same frequency. **Conclusions.** Thus, in children with measles, there is a violation of the oropharyngeal normocenosis, which is manifested with a decrease in the constancy index (C) and the rate of the incidence of Pi constant strains of *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp. and *Lactobacillus* spp. An increased index of constancy and incidence indicator indicates a violation of the normocenosis at the border with dysbiosis of the oropharynx in children with measles. Increased ration of α -, γ - and β -hemolytic *Streptococci* in combination with the expressed factors of their pathogenicity is a probable cause of bacterial complications of Streptococcal etiology.

Keywords: measles; children; oropharyngeal microbiota