

УДК 616.321+616.345+616.322-002+616.917+616.831.9-053.2

© Н.В. Римаренко, І.В. Богадельников, 2010.

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ РОТОГЛОТКИ І ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ АНГІНАХ, СКАРЛАТИНІ І ГНІЙНИХ МЕНІНГІТАХ У ДІТЕЙ

Н.В. Римаренко, І.В. Богадельников

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

STATE OF MICROBIOCENOSIS OF STOMATOPHARYNX AND A LARGE INTESTINE AT BACTERIAL ANGINA, SCARLET FEVER AND PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

N.V. Rimarenko, I.V. Bogadelnikov

SUMMARY

Results of research of a state of microbiocenosis of stomatopharynx and a large intestine in 112 children with bacterial angina, scarlet fever and purulent meningitis, at the age from 2 till 6 years are presented in the work. Depending on severe of infectious process infringements of quantitative and qualitative structure of microflora of researched biotopes are revealed.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА РОТОГЛОТКИ И ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНГИНАХ, СКАРЛАТИНЕ И ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

Н.В. Римаренко, І.В. Богадельников

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты исследования состояния микробиоценоза ротоглотки и толстой кишки у 112 детей, больных бактериальными ангинами, скарлатиной и гнойными менингитами, в возрасте от 2 до 6 лет. В зависимости от тяжести инфекционного процесса выявлены нарушения количественного и качественного состава микрофлоры исследуемых биотопов.

Ключові слова: мікробіоценоз ротоглотки і товстої кишки, ендотоксин грамнегативної мікрофлори, інфекційний токсикоз, діти.

Відомо, що нормальна мікрофлора людини це сукупність багатьох мікроорганізмів, що займають численні екологічні ніші (біотопи) на шкірі і слизових оболонках порожнин організму, які сполучаються із зовнішнім середовищем [1]. На сьогоднішній момент доведено, що нормальна мікрофлора людини виконує численні функції щодо підтримки гомеостазу організму і, зокрема, бере участь у формуванні імунного статусу та загальної неспецифічної резистентності [2, 3]. При цьому якісний і кількісний склад нормальної мікрофлори здорової дитини достатньо стабільний. Разом з тим, різні екзогенні та ендогенні чинники призводять до порушення складу індигенної мікрофлори, що в свою чергу може викликати неспроможність захисних бар'єрів слизових оболонок і переміщення мікроорганізмів в нехарактерні для них біотопи [4]. Наслідком цього може бути розвиток системної ендотоксинемії, як результату надлишкового знаходження ендотоксину грамнегативної мікрофлори кишечника у загальний кровоток [5].

Однією з найбільш частих причин порушення біоценозу кишечника у дітей вважають захворювання шлунково-кишкового тракту як інфекційної, так і неінфекційної природи [6].

Однак і при розвитку інфекційних захворювань з позакишковою локалізацією патологічного процесу також створюються умови (застосування антибіотиків, порушення моторики кишечника та ін.) для виникнення дисбіотичних порушень і можливого розвитку ЕА, що в свою чергу може підтримувати або підсилювати інфекційний токсикоз [7]. Важливо відмітити, що при досить активному вивченні змін біоценозу кишечника, значно менша увага дослідників приділяється складу мікрофлори ротоглотки [8,9].

Таким чином, метою нашого дослідження стало вивчення стану мікробної флори ротоглотки і товстої кишки у дітей при інфекційних захворюваннях з позакишковою локалізацією патологічного процесу – бактеріальних ангінах, скарлатині, гнійних менингітах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 112 хворих, у віці від 2 до 6 років, які знаходились на лікуванні в Республіканській дитячій інфекційній клінічній лікарні м. Сімферополя. Із них 72 хлопчики і 40 дівчаток. У 63 хворих діагностована бактеріальна ангіна, причому у 34 дітей – середнього ступеня тяжкості (1-а група), а у 29 дітей – тяжка форма (2-а група). 27 хворих перенесли скарлатину, яка у 15 дітей протікала в середньотяжкій формі (3-я група), а у 12 – в тяжкій, причому тяжкість була зумовлена розвитком бактеріальних ускладнень і/або ацетонемічного синдрому (4-а група). 22 дитини хворіли на гнійний менінгіт у тяжкій формі (5-а група). Збудниками менінгітів в 7 випадках був *S.aureus*, в 9 – *Str. pneumoniae*, і в 6 випадках – етіологічна причина встановлена не була.

У більшості хворих на тяжкі форми ангіні і скарлатини (89%) відмічались наступні ускладнення: синусит (22%), регіонарний лімфаденіт (23%), отит (43%), паратонзиліт (12%). Часто (у 43% хворих) перебіг захворювання ускладнювався розвитком ацетонемічного синдрому, який в групі хворих на ангіні зустрічався у 63% випадків, а на скарлатину – в 24%.

Перебіг гнійного менінгіту ускладнювався роз-

витком набряку головного мозку в 36% випадків, інфекційного токсичного шоку – в 13%, токсичної нефропатії – в 18% та ацетонемічного синдрому – в 82% випадків.

Із анамнезу з'ясовано, що за 1-5 місяців до даного захворювання 75% обстежених дітей отримували антибактеріальну терапію курсом від 5 до 10 днів з приводу інших захворювань.

Групу порівняння склали 25 здорових дітей у віці від 2 до 6 років.

Дослідження мікрофлори ротоглотки проводили згідно наказу №535 [10]; кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника досліджували за методикою Р.В. Епштейн-Литвак, Ф.Л. Вільшанської [11].

Мікробіологічні дослідження стану слизистих оболонок ротоглотки і товстої кишки хворих проводили на 1-2 добу від моменту їх знаходження в стаціонарі, на висоті клінічних проявів захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження мікрофлори слизистої оболонки ротоглотки (табл. 1) свідчить, що порушення мікробіоценозу відмічались у хворих всіх спостережуваних груп.

Таблиця 1

Зміни мікрофлори ротоглотки у хворих з ангінами, скарлатиною, гнійними менінгітами залежно від тяжкості захворювання

Видовий склад мікрофлори ротоглотки	Здорові діти (n=25) абс.(%)	1-а гр. (n=34) абс.(%)	2-а гр. (n=29) абс.(%)	3-я гр. (n=15) абс.(%)	4-а гр. (n=12) абс.(%)	5-а гр. (n=22) абс.(%)
<i>S.salivarius</i>	23 (92%)	20 (59%) ¹	14 (48%) ¹	8 (53%) ¹	6 (50%) ¹	10 (45%) ¹
<i>S.pyogenes</i>	-	12 (35%) ¹	15 (52%) ¹	15 (100%) ¹	12 (100%) ¹	2 (9%)
<i>S.pneumoniae</i>	-	10 (29%) ¹	6 (21%) ¹	2 (13%)	1 (8%)	7 (32%)
<i>S.viridans</i>	-	-	1 (3%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (5%)
<i>S.rattus</i>	-	-	2 (7%)	1 (7%)	1 (8%)	-
<i>S.epidermidis</i>	3 (12%)	17 (50%) ¹	15 (52%) ¹	4 (27%)	2 (16%)	7 (32%) ₋
<i>S.aureus</i>	2 (8%)	13 (38%) ¹	12 (41%) ¹	3 (20%)	4 (33%)	7 (32%) ¹
<i>S.mutans</i>	1 (4%)	12 (35%) ¹	1 (3%) ²	-	-	-
<i>Micrococcus</i>	1 (4%)	-	2 (7%)	-	-	-
<i>N.sicca</i>	1 (4%)	-	3 (10%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (5%)
<i>H.influenzae</i>	-	3 (9%)	-	-	-	1 (5%)
<i>C.albicans</i>	-	3 (9%)	11 (38%) ^{1,2}	3 (20%) ¹	6 (50%) ¹	3 (14%)
<i>E.coli</i> (hly)	-	2 (6%)	4 (14%)	1 (7%)	-	2 (9%)
Грамнегативні умовнопатогенні м/о (<i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> Spp., <i>Proteus</i> spp., <i>G. Haemolysans</i> , <i>Serratia</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Ps.aeruginosa</i>)	1 (4%)	10 (29%) ¹	17 (59%) ^{1,2}	2 (13%)	5 (42%) ¹	12 (55%) ¹

Асоціації грамполозитивних і грамполозитивних м/о	2 (8%)	17 (50%) ¹	4 (14%)	9 (60%) ¹	5 (42%) ¹	7 (32%) ¹
Асоціації грамполозитивних і грамнегативних ентробактерій	1 (4%)	10 (29%) ¹	21 (72%) ^{1,2}	3 (20%)	4 (33%) ¹	12 (55%) ¹
Всього виділених мікроорганізмів	35	102	103	41	39	53

Примітки: ¹ $p < 0,05$ порівняно з групою здорових дітей, ² $p < 0,05$ порівняно з групою хворих із середньою тяжкістю перебігу того ж захворювання.

Перш за все, у всіх хворих відмічено вірогідне зниження росту основного представника нормальної мікрофлори – *S.salivarius*. Особливо низьким було його виявлення у дітей з тяжкими формами ангіні (у 48% хворих, $p < 0,05$) і гнійних менінгітів (у 45%, $p < 0,05$). Разом з цим, в складі мікрофлори, окрім основних збудників захворювання (стрептококів, золотавого стафілококу, *H.influenzae*), відмічався надлишковий ріст *S.albicans*, особливо в групі хворих з тяжким перебігом ангіні і скарлатини (у 38% хворих на ангіні, $p < 0,05$ і у 50% хворих на скарлатину, $p < 0,05$).

Крім того, цікавим і значущим з нашої точки зору є факт виявлення мікроорганізмів не типових для даного біотопу у хворих всіх груп. Виявлені наступні умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ): *Citrobacter* spp., *Klebsiella* Spp., *Proteus* spp., *G. Naemolysans*, *Serratia*, *Edwardsiella*, *Ps.aerugenosa*. Найбільш виражений ріст УПМ (більше ніж у половини хворих) відмічався у дітей з тяжкими формами ангіні і гнійних менінгітів ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими дітьми.

У дітей з тяжкими формами ангіні частота контамінації слизистої ротоглотки УПМ була вірогідно більше (59%, $p < 0,05$), ніж у хворих із середньою тяжкістю цього захворювання (29%). У 10% хворих на ангіні, у 7% хворих середньотяжкою формою скарлатини і у 9% дітей з гнійними менінгітами відмічався ріст *E.coli* (hly). У всіх випадках виявлення *E.coli* (hly) та іншої УПМ в ротовій порожнині хворих одночасно було виявлено ріст цих мікроорганізмів і в кишечнику.

При аналізі виявлених асоціацій мікроорганізмів на слизистій оболонці ротоглотки з'ясувалось, що найбільш природні асоціації декількох видів грамполозитивних бактерій превалювали лише в групах хворих на ангіні і скарлатину, що протікали в середньотяжкій формі. Тоді як у дітей з тяжкими формами ангіні і гнійним менінгітом у більшості випадків зустрічались асоціації грамнегативних коків і грамнегативних ентробактерій.

Так, у дітей хворих на тяжку форму ангіні, грам+/грамасоціації були виявлені в 72% випадків ($p < 0,05$), а у дітей з гнійним менінгітом – в 55% ($p < 0,05$). В той же час у хворих з тяжкою формою скарлатини грам+/грамасоціації зустрічались частіше, ніж при середньотяжкому перебігу захворювання. Однак у них превалювали переважно асоціації грамполозитивних мікроорганізмів. Таким чином, встановлено, що у хворих всіх 5-ти груп на момент надходження в

стаціонар відмічались порушення мікробіоценозу ротоглотки. Це проявлялось зниженням росту *S. salivarius* і збільшенням росту *S.albicans*, особливо у хворих з тяжкими формами ангіні і гнійним менінгітом. Крім того, у хворих всіх груп були виявлені випадки контамінації слизистої ротоглотки УПМ. Ріст УПМ вірогідно частіше зустрічався у дітей з тяжкими формами ангіні, а також у хворих на гнійний менінгіт. Крім цього, у всіх групах хворих крім хворих з тяжкою формою скарлатини, відмічались випадки виявлення *E.coli* (hly). У дітей з тяжкими формами ангіні і гнійним менінгітом асоціації грамполозитивних коків і грамнегативних ентробактерій превалювали над асоціаціями грамполозитивних мікроорганізмів.

При дослідженні мікробіоценозу товстої кишки, у 94% дітей при надходженні в стаціонар були виявлені порушення різного ступеня вираженості (табл.2). В першу чергу вони проявлялись вірогідним зниженням кількості біфідобактерій у дітей всіх досліджуваних груп. Найбільш низький вміст їх був у дітей з тяжкою формою скарлатини – $4,67 \pm 0,19$ Lg КУЕ/г ($p < 0,05$).

Крім цього, значно змінювався кількісний і якісний склад *E.coli*: на тлі вірогідного зниження загальної кількості *E.coli* у хворих всіх груп ($p < 0,05$), зростала кількість атипичних (слабоферментуючих і лактозонегативних) кишкових паличок. Питома вага *E.coli* (lac±) становила $40,83 \pm 6,72\%$ у дітей з тяжкими формами ангіні ($p < 0,05$), $60,34 \pm 3,20\%$ у хворих з тяжкою формою скарлатини ($p < 0,05$) і $41,43 \pm 1,75\%$ у 77% дітей з гнійним менінгітом ($p < 0,05$). Причому, цей показник був вірогідно вище в групах дітей з тяжкими формами ангіні і скарлатини, порівняно з показниками в групах із середньою тяжкістю хвороби. Одночасно збільшувалась питома вага *E.coli* (lac-), яка становила $66,4 \pm 3,30\%$ у 67% дітей з тяжкою формою ангіні ($p < 0,05$), $46,2 \pm 3,32\%$ у 60% дітей із середньою тяжкістю і $33,33 \pm 2,30\%$ у 67% дітей з тяжкими формами скарлатини ($p < 0,05$) і $47,32 \pm 2,49\%$ у 64% дітей з гнійним менінгітом ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Зміни мікрофлори товстої кишки у хворих з ангінами, скарлатиною, гнійними менінгітами залежно від тяжкості захворювання

Склад мікрофлори товстої кишки	Кількість мікроорганізмів (M±m), Lg КУЕ/г					
	Здорові діти (n=25)	1-а група (n=34)	2-а група (n=29)	3-я група (n=15)	4-а група (n=12)	5-а група (n=22)
Bifidobacterium	8,56±0,24 (25)	6,18±0,18 (34) ¹	5,89±0,24 (29) ¹	5,90±0,15 (15) ¹	4,67±0,19 (12) ^{1,2}	5,33±0,17 (22) ¹
E.coli	7,48±0,45 (25)	5,48±0,15 (34) ¹	5,79±0,24 (29) ¹	5,75±0,20 (15) ¹	4,22±0,13 (12) ^{1,2}	5,09±0,18 (22) ¹
E.coli(lac±),%	11,57±0,65 (5)	17,4±1,12 (32)	40,63±2,27 (29) ^{1,2}	32,7±2,62 (12) ¹	60,34±3,20 (12) ^{1,2}	41,43±1,75 (17) ¹
E.coli (lac-),%	8,67±1,15 (3)	20,33±2,11 (14) ¹	66,40±3,30 (20) ^{1,2}	46,2±3,32 (9) ¹	33,33±2,30 (8) ¹	47,32±2,49 (14) ¹
E.coli (hly)	0	2,69±0,40 (13)	2,77±0,27 (18)	2,33±0,15 (6)	2,56±0,15 (7)	3,31±0,14 (14)
Enterococcus spp.	5,68±0,29 (25)	4,24±0,10 (34) ¹	4,03±0,19 (29) ¹	5,30±0,09 (15)	4,76±0,10 (12)	5,12±0,08 (22)
УПМ (Citrobacter spp., Klebsiella Spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Ps.aerugenosa)	1,67±0,24 (3)	4,42±0,26 (26) ¹	5,77±0,25 (26) ^{1,2}	4,44±0,14 (9) ¹	5,64±0,23 (7) ¹	5,37±0,15 (11) ¹
S.aureus	2,67±0,15 (7)	4,22±0,19 (23) ¹	4,9±0,33 (20) ¹	4,32±0,17 (4) ¹	4,22±0,07 (6) ¹	3,78±0,06 (11) ¹
S.aureus (hly),%	0	26,33±3,18 (9)	78,0±2,95 (15) ²	23,5±5,70 (2)	33,5±1,52 (6)	35,80±2,30 (9)
C.albicans	0	2,89±0,07 (8)	4,46±0,09 (22) ²	3,67±0,23 (6)	4,75±0,11 (9) ²	4,36±0,10 (16) ¹
Асоціації з 2 УПМ, абс., (%)	-	12 (35%)	16 (55%)	7 (47%)	2 (17%)	5 (23%)
Асоціації з 3 УПМ, абс., (%)	-	5 (15%)	7 (24%)	2 (13%)	3 (25%)	4 (18%)
Асоціації з 4 УПМ, абс., (%)	-	0	3 (10%)	0	1 (8%)	2 (9%)
Компенсований ступінь ПБК	3 (12%)	5 (15%)	2 (7%)	4 (27%)	3 (25%)	5 (23%)
Субкомпенсований ступінь ПБК	-	24 (70%)	16 (55%)	4 (27%)	5 (42%)	12 (55%)
Некомпенсований ступінь ПБК	-	3 (8%)	11 (38%) ²	2 (13%)	4 (33%)	5 (23%)

Примітки: ¹ p<0,05 порівняно з групою здорових дітей, ² p<0,05 порівняно з групою із середньою тяжкістю перебігу того ж захворювання

У дітей всіх спостережуваних груп було виявлено ріст E.coli (hly). При цьому більше ніж у 50% дітей з тяжкими формами ангіни і скарлатини цей показник становив більше 10² КУЕ/г, а у 60% дітей з гнійним менінгітом – більше 10³ КУЕ/г. Порушення мікроб-

іоценозу товстої кишки проявлялись не тільки змінами аутофлори, але і фактом заселення даного біотопу УПМ. Так, у 90% дітей з тяжкою ангіною кількість УПМ досягала 5,77±0,25 Lg КУЕ/г (p<0,05), у 58% дітей з тяжкою формою скарлатини – 5,64±0,23 Lg КУЕ/г

($p < 0,05$). Відмічено, що у хворих всіх груп кількість УПМ вірогідно зростала порівняно з групою здорових дітей ($p < 0,05$), а в групі дітей з тяжкими формами ангіни цей показник був вірогідно вище, ніж в групі із середньою тяжкістю.

Окрім цього, у хворих всіх груп виявлено підвищення кількості *S.aureus*, з присутністю його гемолізуючих форм ($p < 0,05$).

Розбалансованість екосистеми кишечника у дітей досліджуваних груп знайшла також своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ, які були виявлені у 62% спостережуваних хворих. Причому, 4-х компонентні асоціації УПМ зустрічались тільки в групах хворих з тяжким перебігом захворювань, що відповідало і виявленому у них ступеню порушення біоценозу кишечника (ПБК). Так, найбільше число дітей з декомпенсованим ступенем ПБК, зустрічалось в групах хворих з тяжким перебігом ангіни (38%), скарлатини (33%) і гнійного менінгіту (23%).

Таким чином, встановлено, що у хворих всіх 5-ти груп, на момент надходження в стаціонар, відмічались порушення мікробіоценозу кишечника, причому у дітей з тяжкими формами захворювань зустрічався некомпенсований ступінь ПБК.

У складі мікрофлори кишечника виявлено також зниження кількості основних представників нормальної кишкової флори *Bifidobacterium* і *E.coli*. Одночасно з цим збільшувалась питома вага атипових кишкових паличок (слабоферментуючих і лактозонегативних). Відмічено підвищення кількості *E.coli* (hly) і УПМ, причому особливо яскравими ці зміни були в групах дітей з тяжким перебігом ангіни і гнійних менінгітів. Окрім цього, більше ніж у половини хворих виявлені різні мікробні асоціації УПМ, а в групах хворих з тяжкими формами хвороби зустрічались і 4-х компонентні асоціації УПМ. У дітей всіх груп зафіксована також підвищена кількість *S.aureus* з присутністю його гемолізуючих форм, і підвищення росту *S.albicans*, що вірогідно залежить від тяжкості захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Виявлені порушення мікробіоценозу ротоглотки і товстої кишки у абсолютної більшості дітей, хворих на ангіни, скарлатину і гнійні менінгіти, причому ступінь порушень залежав від тяжкості захворювання.

2. Установлено, що основні порушення мікробіоценозу проявлялись зниженням кількості нормальних представників біотопів, збільшенням росту УПМ, появою гемолізуючої кишкової палички, гемолізуючого стафілококу і *S.albicans*. Зростала також кількість

мікробних асоціацій, нехарактерних для даних біотопів.

3. Припускається, що виявлені зміни, особливо надлишкове мікробне навантаження біотопів грам-негативними мікроорганізмами і застосування антибіотиків в схемі лікування, можуть створювати умови для розвитку системної ендотоксинемії, що в свою чергу буде не тільки підтримувати, але і підсилувати інфекційний токсикоз, викликаний основним збудником.

4. Установлені порушення мікробіоценозу ротоглотки і товстої кишки у дітей, хворих на ангіни, скарлатину і гнійні менінгіти, особливо протікаючими в тяжкій формі, обґрунтовують застосування відповідної лікувальної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т1. Микрофлора человека и животных и ее функции. – М., 1998. – 288с.
2. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. – М.: Медицина 1989. – 208с.
3. Ройт А. Основы иммунологии. – М.: Мир, 1991. – 327с.
4. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М., 2001. – 369 с.
5. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи соврем. биол. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31-40.
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 809 с.
7. Рымаренко Н.В. Токсикоз при инфекционных заболеваниях у детей, современные представления о патогенезе // Современная педиатрия. – 2005. – № 2(7). – С. 102-105.
8. Стан мікрофлори біотопів при сальмонельозній інфекції у дітей / Незгода І.І., Рикало Н.А., К.М. Копилова та ін. // Современная педиатрия – 2005. – № 2. – С. 106-110.
9. Особенности микрофлоры зева и пути ее коррекции при обострении хронического тонзиллита у детей с соединительнотканной дисплазией сердца / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, О.С. Карташова, К.Ф. Айдарова // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 61-63.
10. Приказ № 535 МЗ СССР от 22 апреля 1985г « Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений ». – М.,
11. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика кишечника: Метод. рекомендации. – М., 1977. – 23 с.