

2004; (3): 81–87. (In Russ.))

6. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов. М.: Видар. 2008; 163. [Tsivibel' V., Pellerito Dzh. *Ul'trazvukovoe issledovanie sosudov*. (Ultrasound of the vessels.) Moscow: Vidar. 2008; 163. (In Russ.))

7. Bassiouny H., Sakaguchi Y., Mikucki S. et al. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J. Vascul. Surg.* 1997; 26: 585–594.

8. Carr S., Farb A., Pearce W. et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J. Vascul. Surg.* 1996; 23: 755–766.

9. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A. et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration and stroke pathogenesis. *Stroke*. 2005; 36: 253–257.

10. Husain T., Abbott C., Scott J., Gough M. Macrophage accumulation within the cap of carotid atherosclerotic plaques is associated with the onset

of cerebral ischemic events. *J. Vascul. Surg.* 1999; 30: 269–276.

11. Kolodgie F.D., Narula J., Yuan C. et al. Elimination of neoangiogenesis for plaque stabilization: is there a role for local drug therapy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (21): 2093–2101.

12. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Sci. Am.* 2002; 286: 46–55. DOI: 10.1038/scientificamerican0502-46.

13. Moore W., Barnett H., Beebe H. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad hoc Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 91: 566–579.

14. Shah F., Balan P., Weinberg M. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vascul. Med.* 2007; 12: 291–297.

15. Weskott H.-P., Canestrini S., Chami L. et al. Contrast sonography. *Uni-med.* 2014; 19: 245–246.

УДК 616-053.4: 616.9: 616.2-002: 579.61

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ СОДЕРЖИМОГО КИШЕЧНИКА И МОКРОТЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Малейка Княз кызы Керимова*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Поступила 09.09.2016; принята в печать 19.09.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-850

Цель. Сопоставление состояния микробного пейзажа содержимого кишечника и мокроты у часто болеющих и практически здоровых детей

Методы. Были обследованы 340 часто болеющих детей в возрасте от 6 мес до 6 лет и 125 практически здоровых детей (группа сравнения). Наряду с общеклиническими и иммунологическими исследованиями было проведено бактериологическое исследование кала и материала из зева, осуществлена постановка полимеразной цепной реакции материала из зева.

Результаты. По результатам бактериологического обследования материала из зева у 195 (57,4%) детей отмечен рост *Staphylococcus aureus*, у 102 (30,0%) — *Staphylococcus epidermidis*, у 85 (25,0%) — *Streptococcus pneumoniae*, у 64 (18,8%) — *Haemophilus influenzae*, у 64 (18,8%) — *Klebsiella pneumoniae*, у 170 (50,0%) — *Candida albicans*. Посредством полимеразной цепной реакции у 53 (15,6%) детей выявлена *Chlamydia pneumoniae*, у 33 (9,7%) — *Chlamydia trachomatis*, у 54 (15,9%) — *Mycoplasma pneumoniae*, у 18 (5,3%) — *Cytomegalovirus*. У часто болеющих детей в 67,6% случаев отмечался дисбактериоз кишечника со снижением содержания бифидо- и лактофлоры и увеличением роста условно-патогенных микроорганизмов, особенно *Staphylococcus aureus*.

Вывод. В микробиоте верхних дыхательных путей у часто болеющих детей в большинстве случаев выявлен *Staphylococcus aureus*, отмечено снижение содержания в кале бифидо- и лактобактерий и увеличение содержания представителей условно-патогенной микрофлоры, выявлена корреляционная связь между степенью дисбиоза кишечника и уровнем иммуноглобулина А в крови.

Ключевые слова: часто болеющие дети, микрофлора верхних дыхательных путей, микрофлора кишечника, острые респираторные вирусные инфекции, дисбиоз.

MICROBIAL LANDSCAPE OF INTESTINAL CONTENTS AND MUCUS IN FREQUENTLY ILL CHILDREN

M.K. Kerimova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Aim. To study the state of the microbial landscape of intestinal contents and mucus in frequently ill children and practically healthy children.

Methods. 340 frequently ill children aged 6 months to 6 years and 125 practically healthy children (comparison group) were examined. Along with routine clinical and immunological studies bacteriological study of stool samples and throat swab was performed and polymerase chain reaction was applied to the swab.

Results. According to the results of bacteriological study of throat swab 195 (57.4%) children reported *Staphylococcus aureus*, 102 (30.0%) children — *Staphylococcus epidermidis*, 85 (25.0%) children — *Streptococcus pneumoniae*, 64 (18.8%) children — *Haemophilus influenzae*, 64 (18.8%) children — *Klebsiella pneumoniae*, 170 (50.0%) children — *Candida albicans*. PCR revealed *Chlamydia pneumoniae* in 53 (15.6%) children, *Chlamydia trachomatis* in 33 (9.7%) children, *Mycoplasma pneumoniae* in 54 (15.9%) children, and *Cytomegalovirus* in 18 (5.3%) patients. Among frequently ill children in 67.6% of cases dysbiosis was observed with reduced number of bifidobacteria and lactobacilli and increase

of opportunistic microorganisms, predominantly *Staphylococcus aureus*.

Conclusion. The microbiota of upper respiratory tract in frequently ill children in most cases contains *Staphylococcus aureus*; reduced number of bifidobacteria and lactobacilli and increase of opportunistic microorganisms were noted; correlation between severity of dysbiosis and immunoglobulin A level in blood was revealed.

Keywords: frequently ill children, microflora of the upper respiratory tract, intestinal microflora, acute respiratory viral infections, dysbiosis.

Согласно современным представлениям, микробиоту кишечника и верхних дыхательных путей считают одним из факторов, играющих существенную роль в адаптации ребёнка к внешней среде, сохранении гемостаза, морфофункциональной зрелости иммунной системы и формировании нейроэндокринной регуляции иммунного ответа.

Формирующийся в раннем возрасте дисбиоз кишечника и верхних дыхательных путей нарушает созревание и интеграцию адаптационной системы детского организма, истощает резервные возможности иммунной системы, развивается дестабилизация гомеостаза, искажается течение биохимических реакций и физиологических процессов, в результате чего ребёнок часто болеет [1–4].

Цель исследования — сопоставление состояния микробного пейзажа содержимого кишечника и мокроты у часто болеющих детей (ЧБД) и практически здоровых детей (ЗД).

Были обследованы 340 ЧБД, которые переносят острые респираторные вирусные инфекции более 6 раз в год, и 125 практически ЗД, которые болеют острыми респираторными вирусными инфекциями менее 4 раз в год. Возрастной диапазон обследуемых составлял от 6 мес до 6 лет. Дети были распределены по следующим возрастным группам: от 6 мес до 1 года, 1–3 года, 3–6 лет.

Наряду с общеклиническими и иммунологическими исследованиями было проведено бактериологическое исследование кала и материала из зева, осуществлена постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для ПЦР служил мазок, взятый из зева. В качестве материала для бактериологического исследования содержимого кишечника использовали кал. И ПЦР, и бактериологическое исследование были проведены всем 125 ЗД и 340 ЧБД. Дети были обследованы в период заболевания острой респираторной вирусной инфекцией.

У матерей 165 (49%) ЧБД выявлены хронические заболевания (хронический пиелонефрит, хронический гастрит, язвенная болезнь и пр.), в том числе у 43,8% из 165 женщин отмечена анемия, у 62,5% —

острые респираторные заболевания во время беременности. В 85 (25,0%) случаях возникала угроза прерывания беременности.

В группе ЧБД в 85 (25%) случаях при беременности развивался гестоз, в том числе в 80 (23,5%) случаях — гестоз второй половины беременности. В 30 (8,8%) случаях зарегистрированы быстрые, в 62 (18,2%) — затяжные роды. В 22,8% случаев отмечалась слабость родовой деятельности. 34 (10,0%) ребёнка родились путём кесарева сечения. 13 (3,8%) детей родились в асфиксии, 34 (10,0%) — с родовой травмой. У 115 (33,8%) детей отмечена энцефалопатия. 23 (6,8%) ребёнка родились немного раньше ожидаемого срока.

В 82 (24,1%) случаях матери ЧБД получали антибиотикотерапию при беременности. У 177 (52,1%) детей из группы ЧБД отмечены заболевания ЛОР-органов (отит, аденоидит, хронический тонзиллит, синусит).

В 67,6% случаев у ЧБД отмечались симптомы кишечной дисфункции, в 41,6% случаев это проявлялось синдромом диареи, в 26% случаев — запорами.

Вычисляли средний арифметический показатель (М), стандартную ошибку этого показателя (m), его минимальную (min) и максимальную (max) величины. Для определения различия между количественными показателями в группах использовали критерий Стьюдента. Для определения зависимости между различными показателями был проведён корреляционный анализ. Все вычисления проводили в программе Excel.

В ходе проведённого исследования по результатам бактериологического обследования у 195 (57,4%) детей из содержимого дыхательных путей получен рост *Staphylococcus aureus*, у 102 (30,0%) — *Staphylococcus epidermidis*, у 85 (25,0%) — *Streptococcus pneumoniae*, у 64 (18,8%) — *Haemophilus influenzae*, у 64 (18,8%) — *Klebsiella pneumoniae*, у 170 (50,0%) детей — *Candida albicans*. Посредством ПЦР у 53 (15,6%) детей выявлена *Chlamydia pneumoniae*, у 33 (9,7%) — *Chlamydia trachomatis*, у 54 (15,9%) — *Mycoplasma pneumoniae*, у 18 (5,3%) — *Cytomegalovirus*. В 65% случаев обнаружена монофлора, в 35% случа-

Таблица 1

Содержание представителей облигатной микрофлоры в фекалиях детей

Виды облигатных микробактерий	ЧБД (n=340)	ЗД (n=125)
Бифидобактерии, lg KOE/г	6,5±0,2*	8,7±0,2
Лактобактерии, lg KOE/г	4,5±0,1*	5,5±0,1
Типичные <i>E. coli</i> , lg KOE/г	8,2±0,2	7,8±0,2
<i>E. coli</i> с изменёнными ферментативными свойствами, lg KOE/г	8,3±0,2	7,6±0,2
<i>E. coli</i> с гемолитической активностью, lg KOE/г	7,8±0,2	—
<i>Enterococcus faecalis</i> , lg KOE/г	7,8±0,2	7,2±0,2

Примечание: *статистическая значимость разницы по сравнению с показателями практически здоровых детей (ЗД), $p < 0,001$; ЧБД — часто болеющие дети; KOE — колониеобразующие единицы.

ев — смешанная флора, в том числе в 18% случаев выявлено более трёх видов микроорганизмов, не относящихся к облигатной флоре.

Дисбиоз кишечника у обследованных больных проявлялся значительным уменьшением бифидо- и лактобактерий, грамотрицательных (гемолитические и лактозонегативные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*) и грамположительных (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*) условно-патогенных бактерий, иногда их ассоциаций (табл. 1).

У детей из группы ЧБД в 93,6% случаев количество бифидобактерий было пониженным в сравнении со ЗД ($p < 0,001$). Бифидобактерии, играя существенную роль в иммунитете, активизируют секрецию иммуноглобулина А (IgA), стимулируют фагоцитоз, а также образование интерферонов и интерлейкинов [5]. С этой точки зрения уменьшение содержания бифидобактерий у ЧБД оказывает негативное влияние на функционирование иммунной системы. Количество лактобактерий у ЧБД в 66,7% случаев было пониженным, статистически значимо отличаясь от такового у здоровых детей ($p < 0,001$).

Лактобактерии стимулируют естественную резистентность слизистой оболочки, ускоряют образование лизоцима, воздействуя на лимфоидную ткань бляшек Пейера, активизируют синтез секреторного IgA (sIgA), фагоцитоз, образование интерлейкинов и интерферонов. Также выявлено, что секретируемая лактобактериями субпопуляция Т-хелперов 3-го типа (Th3) синтезирует трансформирующий фактор роста β , который препятствует атонии, а также, повышая синтез интерлейкина-10, играет роль в направлении иммунного ответа типа Th2 в сторону типа Th1 [5].

Вышеуказанное представляет собой

картину облигатной микрофлоры кишечника. Картина же факультативной микрофлоры кишечника у ЧБД была следующей (табл. 2).

Таблица 2

Содержание представителей факультативной микрофлоры в фекалиях детей

Факультативная микрофлора	ЧБД (n=340)	ЗД (n=125)
<i>Candida albicans</i> , lg KOE/г	2,8±0,1*	3,3±0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , lg KOE/г	7,3±0,2*	5,2±0,1
<i>Clostridium difficile</i> , lg KOE/г	5,2±0,1*	3,9±0,1
<i>Staphylococcus aureus</i> , lg KOE/г	9,4±0,1*	3,6±0,1
<i>Proteus vulgaris</i> , lg KOE/г	4,4±0,1*	2,5±0,1

Примечание: *статистическая значимость по сравнению с показателями практически здоровых детей (ЗД), $p < 0,001$; ЧБД — часто болеющие дети; KOE — колониеобразующие единицы.

Содержание всех выявленных микроорганизмов статистически значимо превышало показатели здоровых детей. Из факультативных микроорганизмов в группе ЧБД в наибольшей концентрации выявлялись *Staphylococcus aureus* (9,4±0,1 lg KOE/г). У ЗД содержание этих микроорганизмов составило 3,6±0,1 lg KOE/г ($p < 0,001$). Как видно, ЧБД отличались от ЗД по содержанию как облигатных, так и факультативных микроорганизмов в кишечной микрофлоре.

Хотелось бы отметить, что *Candida albicans*, воздействуя также и на биологические особенности энтеробактерий, повышают их персистирующий потенциал, а *Klebsiella pneumoniae* обладают антилизоцимной и антиинтерфероновой активностью. Подчеркнём и то обстоятельство, что длительное персистирование *Klebsiella pneumoniae* имеет немалое значение не только в ослаблении неспецифической резис-

тентности организма, но также и в ослаблении иммунной системы [6].

В микробиоте верхних дыхательных путей у ЧБД в большинстве случаев выявлен *Staphylococcus aureus*, который имеет высокий патогенный и персистирующий потенциал. В результате резидентной особенности колонизирующих дыхательные пути стафилококков ослабевает местный иммунитет, в результате чего создаются благоприятные условия для колонизации другими возбудителями [8]. Избыточный рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*, которые обладают sIgA-протеазной активностью, также играет роль в ослаблении иммунной системы (аналогичной активностью обладают также *Klebsiella pneumoniae*, гемолитические *E. coli* и *Candida albicans*) [6].

В последние годы выявлено, что при дисбиозе кишечника с преобладанием грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов развивается системная эндотоксинемия и, соответственно, дисфункция нейроэндокринной и иммунной систем, дестабилизация гомеостаза [7].

Колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей служит одним из показателей состояния здоровья ребёнка. Острые респираторные инфекции являются основными причинами уменьшения колонизационной резистентности дыхательных путей. Эти инфекции могут вызывать респираторный дисбиоз, нарушая баланс между макро- и микроорганизмом. Респираторный дисбиоз, как отмечают некоторые исследователи, может привести к различным патологическим состояниям дыхательной системы, вызывая заболевания, а также их рецидивы [7]. К примеру, обнаружено, что *Staphylococcus* имеют возможность инактивировать лизоцим, интерфероны, иммуноглобулины, комплемент и многие другие факторы, синтезируемые организмом человека [8].

В ходе нашего исследования была изучена корреляционная связь между степенью дисбиоза кишечника и иммунными показателями. При этом наиболее высокая корреляционная связь установлена с уровнем IgA в слюне ($r=-0,57$).

ВЫВОДЫ

1. В микробиоте верхних дыхательных путей у часто болеющих детей в большинстве случаев выявлен *Staphylococcus aureus*.

2. В сравнении с практически здоровыми у часто болеющих детей отмечено снижение содержания в кале бифидо- и лактобактерий, увеличение количества представителей условно-патогенной микрофлоры, особенно *Staphylococcus aureus*.

3. Выявлена корреляционная связь между степенью дисбиоза кишечника и уровнем иммуноглобулина А в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е.Н., Снегирова Н.Ю., Рывкин А.И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного отдела и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009; 87 (2): 34–39. [Andrianova E.N., Snegirova N.Yu., Ryvkin A.I. Dysbiosis of upper respiratory tract and changes of functional state of respiratory system in frequently ill children. *Pediatriya*. 2009; 87 (2): 34–39. (In Russ.)]
2. Блат С.Ф., Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2011; (1): 66–72. [Blat S.F., Khavkin A.I. Microbiota of intestines and immunity. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; (1): 66–72. (In Russ.)]
3. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. *Леч. врач*. 2009; (9): 66–70. [Kopanev Yu.A. Interconnection between function of local immunity and intestinal microbiota, possibilities of immune correction of dysbiosis. *Lechashchiy vrach*. 2009; (9): 66–70. (In Russ.)]
4. Медуницын Н.В. Нормальная микрофлора человека как стимулятор иммунной системы. *Клин. питание*. 2007; (1–2): 52–53. [Medunitsyn N.V. Normal human microbiota as a stimulator of immune system. *Klinicheskoe pitanie*. 2007; (1–2): 52–53. (In Russ.)]
5. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А. и др. Кишечная микробиота: современные представления. *Педиатрия*. 2009; 87 (3): 104–110. [Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A. et al. Intestinal microbiota: modern understanding. *Pediatriya*. 2009; 87 (3): 104–110. (In Russ.)]
6. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Черкасов С.В. Персистентный потенциал условно-патогенных микроорганизмов. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2005; (4): 43–48. [Bukharin O.V., Valyshev A.V., Cherkasov S.V. Persistent potential of opportunistic microorganisms. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika*. 2005; (4): 43–48. (In Russ.)]
7. Чернова Н.Д., Кузьменко Л.Г. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей в интермORBидном периоде. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов*. 2002; (3): 48–52. [Chernova N.D., Kuz'menko L.G. Clinico-immunologic characteristic of children ailing in intermORBid period. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2002; (3): 48–52. (In Russ.)]
8. Чернова О.Л., Усвятцов Б.Я., Бухарин О.В. Резидентное стафилококковое бактерионосительство в популяции человека как показатель микрoэкологического мониторинга среды его обитания. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1996; (3): 71–74. [Chernova O.L., Usvyatsov B.Ya., Bukharin O.V. Resident staphylococcal carrier state in human population as an index of microecological monitoring of the environment. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1996; (3): 71–74. (In Russ.)]