

ВИДОВИЙ СПЕКТР МІКРОБІОТИ РОТОГЛОТКИ ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Надрага О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>
Корнійчук О.П. <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>
Клименко Х.П. <https://orcid.org/0000-0003-4131-8720>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

kristinkalnmu@gmail.com

Актуальність. Мікробіота ротової порожнини є індивідуальною і сталість її складу забезпечує протективну функцію, що регулюється імунною системою. Дисбіотичні зміни в складі мікробіоти призводять до порушення місцевого імунітету та розвитку захворювань. При активізації герпетичної інфекції спостерігається пригнічення імунної відповіді, що сприяє підвищенню рівня колонізації бактеріями слизової, зокрема при гострому перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ).

Ціль: вивчити особливості видового складу мікробіому ротової порожнини та його чутливість до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з ІМ.

Матеріали та методи. Оглянуто 306 дітей, віком від 7 до 236 місяців. Основна група (n=280) – діти з ІМ. Група порівняння (n=26) – діти з діагнозом «гострий тонзиліт». Основна група була поділена на дві підгрупи: підгрупа I – 234 дитини з ІМ, зумовленим вірусом Епштейн-Барр (ЕБВ), та II підгрупа – 46 дітей з коінфекцією вірусу ЕБВ та цитомегаловірусу (ЦМВ). Обстеження проводили відповідно до протоколу лікування: загальний та біохімічний аналіз крові, визначення антитіл класу IgM до ЕБВ та до ЦМВ, бактеріологічне дослідження слизу з ротоглотки з подальшим визначенням чутливості виявлених збудників до антибактеріальних препаратів.

Результати. У дітей, хворих на ІМ з коінфекцією, більш висока частота виділення пневмококу. За певних умов це може призводити до генералізації бактерійної інфекції. У дітей з гострим тонзилітом частіше виявлявся *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*. Це підтверджує залучення бактерійного фактору з можливим подальшим розвитком гнійно-запального процесу. А також при тонзиліті висівалися дріжджеподібні гриби і формувалися бактерійно-грибкові асоціації. *S.pyogenes* має вищий рівень резистентності до β-лактамних антибіотиків у дітей з коінфекцією. Чутливість *Staphylococcus aureus* до всіх антибіотиків (крім пеніцилінів) менша у дітей з коінфекцією, ніж у дітей з гострим тонзилітом. Більш високий рівень резистентних до антибіотиків штамів виявлено серед ізолятів *Enterococcus spp.*, особливо у дітей з ІМ.

Висновки. Розвиток ІМ супроводжується мікроекологічним дисбіозом слизових оболонок ротоглотки і мигдаликів, котрі не забезпечують достатнього рівня колонізаційної резистентності, що сприяє поширенню антибіотикорезистентності серед представників як резидентної, так і транзитної мікробіоти.

Ключові слова: діти, мікробіота, інфекційний мононуклеоз, Епштейн-Барр вірус, антибіотикорезистентність.

Актуальність. Мікробіота (мікробіом) ротової порожнини є індивідуальною для кожної людини. Сталість цієї екосистеми регулюється імунною системою, яка регулює бактеріальну колонізацію і водночас має протективну функцію у відношенні penetрації мікроорганізмів у тканини [1, 2, 3] – передусім тих, для яких вхідними воротами є слизова оболонка ротової порожнини та мигдаликів.

При активізації герпетичної інфекції в організмі людини спостерігається пригнічення імунної відповіді, що сприяє підвищенню рівня колонізації бактеріями слизової, зокрема при гострому перебігу інфекційного мононуклеозу [4].

Відповідно до даних літератури, одним з ключових чинників розвитку патологічних змін на слизових оболонках ротоглотки у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом є *Candida albicans*, яку виявляють практично у кожного четвертого хворого [5]. При цьому часто гриби висівають в асоціації з ентерококами (у 20 % хворих), або з грамнегативними бактеріями (у 40 % дітей). У 2002 році було проведено досліджен-

ня [6], що описує виявлення грибкової мікробіоти із застосуванням методу 6s секвенування РНК, що дало змогу засвідчити широку різноманітність грибків і описуючи їх як галофільні дріжджі.

Вище згадане зумовило актуальність питання вивчення мікробіоти ротоглотки при інфекційному мононуклеозі (ІМ), що є важливим як для підвищення ефективності лікування, так і опрацювання заходів попередження ускладнень при ІМ.

Ціль: вивчити особливості видового складу мікробіому ротової порожнини та його чутливість до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, спричиненим вірусом Епштейн-Барр, цитомегаловірусом та гострим тонзилітом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Львівської обласної інфекційної лікарні під спостереженням перебувало 306 дітей, віком від 7 до 236 міс. Діти поступали у гострому періоді захворювання. Всім обстежуваним проводився загальний

та біохімічний аналіз крові, визначення антитіл касу IgM до вірусу Епштейн-Барр та до цитомегаловірусу та бактеріологічне дослідження слизу з ротоглотки з подальшим визначенням чутливості виявлених збудників до антибактеріальних препаратів.

В залежності від отриманих результатів серологічного дослідження крові методом імуноферментного аналізу дітей було розподілено на дві групи. До основної групи (n=280) входили діти з підтвердженим діагнозом «Інфекційний мононуклеоз», до групи порівняння (n=26) – діти, у яких діагноз ІМ не було підтверджено і встановлено діагноз «гострий тонзиліт». В свою чергу, основна група була поділена на дві підгрупи: підгрупа I – 234 дитини з ІМ, зумовленим вірусом Епштейн-Барр (ЕБВ), та II підгрупа – 46 дітей з коінфекцією вірусу ЕБВ та цитомегаловірусу (ЦМВ).

Дослідження мікробіоценозу ротоглотки проводилося у відповідності до методичних рекомендацій МВ 9.9.5-143-2007 Державної санітарно-епідеміологічної служби, затверджених наказом № 167 МОЗ України від 05.04.2007, та Європейського комітету по визначенню чутливості до антимікробних препаратів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [7].

Як передбачено інструктивними матеріалами, слиз з ротоглотки було забрано до початку лікування тампоном і з подальшим виділенням на агаризовані поживні середовища: кров'яний 5 % агар для виділення стрептококів, жовтково-сольовий агар для виділення стафілококів, середовище Ендо для ентеробактерій, шоколадний агар для гемофільних бактерій та Сабуро – для виділення грибів. Методи досліджень, які використані в науково-дослідній роботі,

є науково обґрунтовані та відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини (1950 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997 р.) та вимогам чинного законодавства України. У ході проведення науково-дослідної роботи дотримано права та інтереси учасників дослідження відповідно до загальноприйнятих норм моралі, етики та деонтології. Пацієнти введені до дослідження згідно з письмовою інформованою згодою батьків. Протокол комісії з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 3 від 14.12.2016.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти підгрупи I були госпіталізовані на $6,35 \pm 1,42$ день від появи перших симптомів захворювання, діти підгрупи II – на $5,37 \pm 0,83$ день захворювання. При госпіталізації у 95 % пацієнтів загальний стан розцінювався як середньої важкості. Тривалість перебування даних пацієнтів на стаціонарному лікуванні становила 9 діб. Найбільша кількість пацієнтів підгрупи I була госпіталізована влітку – 27,8 %, а діти підгрупи II хворіли частіше навесні – 43,48 %. Основний симптомокомплекс, що спостерігався у госпіталізованих, включав наявність гіпертермії, лімфаденіту та гепатоспленомегалії.

У всіх досліджуваних групах спостерігався ряд характерних для інфекційного мононуклеозу симптомів: набряк та гіпертрофія слизових оболонок мигдаликів зіву, збільшення усіх груп лімфатичних вузлів, особливо шийних та мезентеріальних, наявність налетів білого та жовтого кольору на слизовій оболонці мигдаликів та язика.

Таблиця 1

Видовий склад мікробіому ротової порожнини у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом

Мікро-організми	Підгрупа I (ЕБВ), n=234			Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ), n=46			Група порівняння, n=26		
	Кількість дітей		Концентрація збудника, IgKУО/мл (M±m)	Кількість дітей		Концентрація збудника IgKУ/млО M±m	Кількість дітей		Концентрація збудника, IgKУО/мл (M±m)
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
<i>Enterococcus spp.</i>	135	57,7	3,6±0,5	23	50,0	3,5±1,1	16	61,5	3,6±1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	77	32,9	4,9±0,6	19	41,3	4,4±1,9	10	38,5	4,0±1,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	53	22,6	2,4±1,0	5	10,9	3,0± 0,9	4	15,4	3,5±6,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	78	33,3	4,3±0,8	4	8,7	4,0± 0,7	11	42,3	4,7±2,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	10,3	3,5±0,7	5	10,9	3,5± 0,8	12	46,1	3,8±0,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	1,7	2,9±1,4	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella mobilis</i>	16	6,8	2,8±0,4	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	6,4	3,8±0,9	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	8	3,4	1,0±0,2	0	0	0	2	13,3	1,0±0
<i>Pseudomons aeruginosa</i>	5	2,1	2,4±0,3	0	0	0	0	0	0
<i>Candida</i>	0	0	0	0	0	0	7	26,9	2,3±0,8

При дослідженні мікробіому ротової порожнини стрептокок групи ентерококу був виявлений у 135 (57,7 %) дітей I підгрупи, у концентрації $3,61 \pm 0,48$ Ig КУО/мл, та у 23 (50 %) дітей з II підгрупи – у концентрації $3,5 \pm 1,1$ Ig КУО/мл. У групі порівняння частота виявлення ентерококу була вищою і становила 61,5%, у концентрації $3,6 \pm 1,0$ Ig КУО/мл. Кількісний рівень ентерококів хворих дітей та дітей групи порівняння практично не відрізнялися.

Streptococcus pyogenes, який є основним чинником бактерійного фарингіту, виявлено у 22,6 % дітей підгрупи I у концентрації $2,4 \pm 1,0$ Ig КУО/мл, при інфекції у 10,9 % у концентрації $3,0 \pm 0,9$ Ig КУО/мл.

У групі порівняння *Streptococcus pyogenes* виявлено у 15,4% дітей, у концентрації $3,5 \pm 6,4$ Ig КУО/мл, що відповідає відсотку виділення бактерії від здорових дітей.

Streptococcus pneumoniae виділяли у 77 (32,9 %) випадках у дітей I підгрупи, що є дещо нижчим показником у порівнянні з частотою виділення бактерії від пацієнтів підгрупи II (41,3 %) та дітей групи порівняння (38,5 %). Проте при цьому кількісні рівні збудника при ІМ були вищими: $4,9 \pm 0,65$ Ig КУО/мл у дітей підгрупи I; $4,4 \pm 1,9$ Ig КУО/мл у пацієнтів підгрупи II; та $4,0 \pm 1,8$ Ig КУО/мл у дітей групи порівняння.

Основним чинником гнійно-запальних процесів вважають *Staphylococcus aureus*, рівні колонізації якого у дітей з ІМ були дещо вищими за відповідний відсоток виявлення бактерії у дітей групи порівняння (33,3 % проти 42,3 %).

Для *Staphylococcus epidermidis* рівень колонізації при ІМ у 4,6 рази нижчий, ніж у дітей групи порівняння: 10,3 % та 46,1 %, відповідно. У пацієнтів з мікст-інфекцією (ЕБВ+ЦМВ) золотистий і епідермальний стафілококи (*Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*) виявлено лише у декількох дітей, що становило відповідно 8,7 % та 10,9 %. Гемофільну паличку (*Haemophilus influenzae*) виявлено лише у 4-х дітей підгрупи I. Ентеробактерії не є симбіонтами ротоглотки і ротової порожнини, виявляються спорадично і є свідченням наявних дисбіотичних змін. *Escherichia coli* виявлено у 3,5 %, дітей підгрупи I, а у підгрупі порівняння, відповідно – 13,3 %. При мікст-інфекції кишкова паличка не виявлялася.

Також було виявлено ряд мікроорганізмів, які виділялися лише зі слизу ротоглотки дітей із ізольованою моноінфекцією (I підгрупа – ЕБВ). Це стосувалося бактерій роду *Klebsiella*: від 16 хворих (6,8 %) висіяно *Klebsiella mobilis*; від 15 пацієнтів (6,4 %) – *Klebsiella pneumoniae*; від 4 пацієнтів (1,75%) – *Haemophilus influenzae*; від 5 пацієнтів (2,1 %) – *Pseudomonas aeruginosa*.

Аналіз чутливості до антибіотиків виділеної із ротоглотки дітей бактерійної мікробіоти засвідчив незначні відмінності у антибіотикочутливості ізоля-

тів мікроорганізмів пацієнтів, хворих на ІМ та дітей групи порівняння.

Збереження чутливості *S.pyogenes* до бензилпеніциліну було зафіксовано у менше ніж половини дітей у кожній з обстежуваних груп (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика чутливості до антибіотиків *Streptococcus pyogenes*

Антибіотик	% штамів <i>Streptococcus pyogenes</i> , чутливих до антибіотиків		
	Підгрупа I (ЕБВ) n = 53	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ) n = 5	Група порівняння n = 4
Пеніцилін	48,0	40,0	45,0
Ампіцилін	66,7	12,5	26,0
Амоксицилін	66,7	37,5	28,6
Ванкоміцин	50,0	12,5	65,0
Кліндаміцин	100	75,0	35,0
Амікацин	50,0	50,0	50,0
Еритроміцин	62,5	62,5	42,9
Цефотаксим	33,3	12,5	70,0
Цефтріаксон	66,7	12,5	68,0
Цефоперазон	33,3	37,5	28,6
Цефуросим	66,7	50,0	80,0
Офлоксацин	62,5	50,0	42,5

У дітей підгрупи II відсоток чутливих штамів до пеніцилінів групи амінопеніцилінів був ще нижчим і становив 12,5 %, у дітей групи порівняння 26 % чутливих до амоксициліну штамів. Лише у дітей з ІМ, спричиненим ЕБВ (I підгрупа), 66,7 % штамів β-гемолітичних стрептококів були чутливими як до ампіциліну, так і до амоксициліну. Зафіксовано зниження кількості чутливих штамів до ванкоміцину у пацієнтів підгрупи II (12,5 %) у порівнянні з ізолятами пацієнтів підгрупи I (50 %) та ізолятами групи порівняння (65 %). На тлі абсолютної чутливості (100 %) *S.pyogenes* до кліндаміцину (підгрупа I) частина ізолятів підгрупи II (25 %) та більшість ізолятів (35 %) у дітей групи порівняння були стійкими до вказаного антибіотика (табл. 2) Антибіотики групи аміноглікозидів не є препаратами вибору першого ряду при лікуванні дітей, втім 50 % стрептококів були резистентними серед ізолятів від пацієнтів усіх досліджуваних груп. Більш високим виявився відсоток чутливих штамів стрептококів до еритроміцину – 62,5 % в підгрупах I і II та 42,9 % в групі порівняння (табл. 2).

На тлі відносно високого показника чутливих штамів до цефуросиму (80 %) серед дітей групи порівняння зафіксовано 66,7 % і 50 % чутливих культур стрептокока

до цефалоспорино II класу – цефуросиму. Беталактами групи цефалоспорино III класу нерідко є препаратами вибору при запальних процесах будь-якої локалізації у дітей, з чим пов'язане набуття ними резистентності, про що свідчить відсоток чутливих до цефотаксиму штамів у дітей, хворих на ІМ – 33,3 % (підгрупа I) і 12,5 % (підгрупа II) на тлі невисокого показника чутливості і серед дітей групи порівняння (14,3 %). Лише частка чутливих ізолятів стрептококу у дітей I підгрупи була вищою до цефтріаксону і становила 66,7 %. Близько третини усіх ізолятів, незалежно від групи дослідження, були чутливими до цефоперазону (табл. 2).

Частка чутливих штамів до офлоксацину розподілилася таким чином: підгрупа I – 62,5 %, підгрупа II – 50 %, група порівняння – 42,5 %.

Золотистий стафілокок, який може у невеликій кількості виділятися з ротоглотки і у здорових дітей, виявився чутливим до бензилпеніциліну у 34 % при виявленні у дітей групи порівняння та у 50 % при дослідженні дітей I і II досліджуваних підгруп (табл. 3). Метицилін-резистентних стафілококів не було виявлено. Ізоляти усіх досліджених дітей були чутливими до оксациліну. Натомість до ампіциліну зафіксовано розвиток резистентності у 50 % штамів, виділених у дітей підгрупи I та у 62,5 % дітей підгрупи II (табл. 3). Відсоток чутливих штамів до амоксициліну був приблизно однаковим, як при дослідженні ізолятів стафілококу групи порівняння (75 %), так і підгрупи I (74 %) та підгрупи II (76 %) (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика чутливості до антибіотиків *Staphylococcus aureus*

Антибіотик	% штамів <i>Staphylococcus aureus</i> , чутливих до антибіотиків		
	Підгрупа I (ЕБВ) n = 78	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ) n = 4	Група порівняння n = 11
Пеніцилін	50,0	50,0	34,0
Оксацилін	100	100	100
Ампіцилін	50,0	62,5	50,0
Амоксицилін	74,0	76,0	73,0
Ванкоміцин	50,0	50,0	100
Кліндаміцин	50,0	50,0	100
Амікацин	20,0	50,0	68,6
Еритроміцин	62,5	50,0	84,0
Левоміцетин	20,0	0	0
Доксицилін	0	100	100
Цефотаксим	60,0	100	100
Цефтріаксон	50,0	80,0	67,3
Цефоперазон	50,0	75,0	80,0
Цефуросим	60,0	62,5	80,0
Офлоксацин	84,0	80,0	96,0

Серед дітей, хворих на ІМ, спостерігається і зниження частки до 50 % виявлених чутливих штамів до ванкоміцину і кліндаміцину в порівнянні з ізолятами у дітей групи порівняння (100 %). На тлі чутливості 80 % серед штамів у групі порівняння частка чутливих до еритроміцину становила 62,5 % у підгрупі I та 50 % серед ізолятів стафілококу у дітей підгрупи II (табл. 3).

Серед вказаних культур зафіксовано також зниження чутливості до амікацину, що становить 20 % у підгрупі I та 50 % у підгрупі II, відповідно, що є значно нижче відносно кількості чутливих штамів серед дітей групи порівняння, де є збережена чутливість на рівні 68,6 %. Відсоток чутливих до цефалоспорино штамів *S.aureus*, виділених у дітей групи порівняння, коливався від 67,3 % (для цефтріаксону) до 80 % (для цефуросиму та цефотаксиму). Натомість реєструвалося деяке зниження виділення кількості чутливих штамів у дітей з ІМ, спричиненим ЕБВ, до 50 % (цефтріаксон) і 60 % (цефотаксим, цефуросим) (табл. 3).

Стафілококи, як правило, можуть мати природну резистентність до фторхінолонів, про що свідчать невисокі показники виділення чутливих штамів золотистого стафілокока, виділеного від усіх досліджених дітей [8, 9, 10].

α-Гемолітичні стрептококи відносяться до нормосимбіонтів ротової порожнини, і підвищення рівня їх колонізації радше свідчить про вторинні дисбіотичні зміни у біотопах ротоглотки і ротової порожнини [11, 12].

Таблиця 4

Характеристика чутливості до антибіотиків *Enterococcus Streptococcus / Haemoliticus alpha*

Антибіотик	% штамів <i>Enterococcus Str / Haemoliticus alpha</i> , чутливих до антибіотиків		
	Підгрупа I (ЕБВ) n = 123	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ) n = 25	Група порівняння n = 16
Пеніцилін	0	0	0
Оксацилін	50	40	50
Ампіцилін	12,5	15	50
Амоксицилін	25	30	60
Амікацин	30	50	10
Ванкоміцин	67,8	50	100
Кліндаміцин	25,	20	50
Еритроміцин	50	40	55
Доксицилін	25	100	100
Цефотаксим	25	25	25
Цефтріаксон	47,2	40	50
Цефоперазон	37,5	35	50
Цефуросим	45	40	40
Офлоксацин	80	80	100

Стрептококи роду *Enterococcus* висівалися у вищому відсотку резистентних форм при дослідженні дітей I підгрупи. Так, за повної резистентності до пеніциліну лише 12,5 % чутливих ізолятів до ампіциліну, 25 % до амоксициліну і 67 % до ванкоміцину, відповідно, при абсолютній чутливості до останнього вказаного глікопептиду ізолятів у дітей груп порівняння. Показник виділення чутливих штамів ентерококу, виділених у дітей підгрупи II, був близьким до відповідних показників ізолятів у дітей підгрупи I (табл. 4).

Кількість чутливих штамів ентерококу до амікацину: у підгрупі I – 30 %, у підгрупі II – 25 %; до кліндаміцину, відповідно, 50 % чутливих ізолятів у підгрупі I та 20 % у підгрупі II. У групі дітей з гострим тонзилітом (група порівняння) чутливість ентерококу до амікацину становила 10 % і 50 % до кліндаміцину. У підгрупі I – 50 % культур, а у підгрупі II – 40 % культур чутливі до еритроміцину. У дітей підгрупи I у і дітей підгрупи II виділено низький відсоток штамів ентерококу, чутливих до цефалоспоринів III покоління. У підгрупі I до цефотаксиму – 25 %, цефтриаксону – 47,2 % і цефторперазону – 37,5 % чутливих штамів; та у підгрупі II до цефотаксиму – 25 %, цефтриаксону – 40 %, цефторперазону – 35 % чутливих ізолятів. Показники ізолятів ентерококу у дітей групи порівняння відрізнялися незначно. Зафіксовано хорошу чутливість виділених штамів до препаратів групи фторхінолонів (табл. 4).

Мікробіота (мікробіом) ротової порожнини є індивідуальною для кожної людини і складається з популяцій мікроорганізмів у відповідних асоціаціях, які колонізують слизову оболонку і беруть участь у формуванні екосистеми [2]. Різноманіття та співтовариство даних мікроорганізмів, утворюючи біотоп, розташовується на різних поверхнях ротової порожнини у вигляді біоплівки. Слизова оболонка рота і ротоглотки для певних мікробних патогенів є вхідними воротами, що визначає важливість її бар'єрної функції [8]. Основною особливістю мікробіому ротової порожнини і ротоглотки є здатність бактерій специфічними механізмами пристосовуватися до чинників навколишнього середовища та впливати на організм господаря [13].

Сталість екосистеми регулюється імунною системою, яка забезпечує бактеріальну колонізацію та має протективну функцію у відношенні penetрації мікроорганізмів у тканини [2, 3]. Будь-які порушення з боку екосистеми мікробіому призводять до зниження місцевого імунітету та розвитку захворювань, для яких вхідними воротами є слизова оболонка ротової порожнини та мигдаликів.

При активізації герпетичної інфекції в організмі людини спостерігається пригнічення імунної відповіді, що часто призводить до залучення бактеріальної флори у розвиток місцевого запального процесу. Стан імуносупресії безпосередньо сприяє підвищенню

рівня колонізації бактеріями слизової глотки та мигдаликів шляхом реалізації умовно-патогенної мікробіоти її патогенного потенціалу [14]. Це спостерігається при гострому перебігу інфекційного мононуклеозу.

Гострий тонзиліт з переважанням ексудативного компонента відноситься до основних клінічних синдромів, що супроводжують запальний процес при інфекційному мононуклеозі. У 19 % обстежуваних тонзиліт викликаний безпосередньо вірусом герпесу 5 типу – вірусом Епштейн-Барр, проте клінічно картина може відповідати запальному процесу бактеріальної етіології [8, 15]. При гістологічному дослідженні зразків зішкробу з мигдаликів хворих, у яких за результатами бактеріологічного дослідження було виявлено бета-гемолітичний стрептокок, було зафіксовано виражену активну penetрацію бактерій в епітеліальні клітини [3].

За останніми даними [16], у хворих з інфекційним мононуклеозом *S. pyogenes* кількісно переважає над іншими представниками грампозитивної мікробіоти і виділяється практично у 95,5 % хворих. Перевищення кількісного показника виділення стрептокока (>105 КУО/мл) можна вважати маркером дефіциту клітинної ланки імунітету, який супроводжує перебіг хвороби від гострого початку до повної реконвалесценції [1, 2, 4]. У свою чергу, коагулазонегативний стафілокок виявляється переважно у половини обстежуваних, з яких лише 30 % припадає на колонізацію *S. aureus* [17]. Більш важкий перебіг хвороби спостерігається у дітей зі стрептококовою інфекцією. *Streptococcus pyogenes*, як етіологічний агент ексудативного тонзиліту, є більш характерним для пацієнтів із ІМ без підтвердження серологічною реакцією наявності збудника EBV [4, 8]. Іншими мікробіологічними чинниками тонзиліту виступають *Haemophilus spp.* та метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MSSA), яких також нерідко виявляють при ІМ [18]. Гемофільна паличка виявляє високу чутливість до препаратів цефотаксиму та азитроміцину [17, 18].

Мікробіота ротоглотки при ІМ, спричиненому ЕБВ (підгрупа I), характеризується більш широким спектром традиційних для запальних процесів ротоглотки грампозитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, а також золотистого стафілококу, чому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її [14, 19]. Лише у дітей вказаної підгрупи виявлено гемофільну паличку, а також грамнегативні палички інших таксонів – синьогнійну паличку та ентеробактерії, що свідчить про значне зниження колонізаційної резистентності і дисбіотичні зміни [3].

ВИСНОВКИ

Streptococcus pneumoniae частіше виділявся у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз з коінфекцією (Епштейн-Барр вірус та цитомегаловірус).

Staphylococcus aureus і *Streptococcus pyogenes* частіше виявлялися у дітей з гострим тонзилітом, ніж у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз.

При тонзиліті характерним є формування бактерійно-грибкових асоціацій, про що свідчить виділення дріжджеподібних грибів.

Streptococcus pyogenes виявляв більш високий рівень резистентності до β -лактамних антибіотиків (пеніцилінового ряду і цефалоспоринов III покоління) у дітей з коінфекцією, ніж у дітей з гострим тонзилітом.

Чутливість *Staphylococcus aureus* до всіх антибіотиків (крім пеніцилінів), менша у дітей з коінфекцією, ніж у дітей з гострим тонзилітом.

Більш високий рівень резистентних до антибіотиків штамів виявлено серед ізолятів *Enterococcus* spp.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Gevkaliuk N., Sydliaruk N., Pynda M., Pudiak V., Krupcy V. Condition of non-specific resistance of oral mucous membrane in children with viral influenza stomatitis in the concept of malt-system. *Georgian medical news*. 2018; (280-281): 34-40.
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204091/>
2. Zaytsev A.V., Boychenko O.N., Sidash Y.V., Kotelevska N.V., Nikolysyn A.K. Qualitative analysis of oral lactobacilli parameters at different stages of human life cycle and different caries indices. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2020; 73(6), 1207-10.
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723954/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/32723954>
URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202006124.pdf>
3. Nadraga A., Lutsyk A., Klymenko K., Khomyn O. The investigation of bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells in patient with infectious mononucleosis. *EUREKA: Health Sciences*. 2021; (3), 45-52. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.001835
View at: Publisher site: <http://journal.eu-jr.eu/health/article/view/1835>
4. Sudhakara P., Gupta A., Bhardwaj A., Wilson A. Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dentistry journal*. 2018; 6(2): 10. DOI: 10.3390/dj6020010
View at: Publisher site: <https://www.mdpi.com/2304-6767/6/2/10>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659479/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023521/>
5. Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *British journal of biomedical science*. 2021 Apr 14; 1-10. DOI: 10.1080/09674845.2021.1903683
View at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09674845.2021.1903683?journalCode=tbbs20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721513/>
6. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. [The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children]. *Georgian Medical News*. 2019 Feb; (287):51-6. [in Russian]
View at: [PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958288/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958288/)
7. Turk M., Mejanelle L., Šentjurs M., Grimalt J.O., Gunde-Cimerman N., Plemenitaš A. Salt-induced changes in lipid composition and membrane fluidity of halophilic yeast-like melanized fungi. *Extremophiles*. 2004; 8(1), 53-6. DOI: 10.1007/s00792-003-0360-5.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00792-003-0360-5>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064990/>
Europe PMC: <http://europepmc.org/article/MED/15064990>
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S23.
View at: Publisher site: https://eucast.org/url:https://clsi.org/media/3481/m100ed30_sample.pdf
9. Tompkins K., Juliano J.J., van Duin D. Antimicrobial Resistance in Enterobacterales and Its Contribution to Sepsis in Sub-saharan Africa. *Frontiers in medicine*. 2021; 8: 615649. DOI: 10.3389/FMED.2021.615649
View at: Publisher site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.615649/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575265/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7870712/>
10. Sebastian S., Tom A.A., Babu J.A., Joshy M. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from poultry environment and UTI patients in Kerala, India: A comparison study. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2021; 75: 101614. DOI: 10.1016/j.cimid.2021.101614.
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147957121000060?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517101/>
11. Giacomini E., Perrone V., Alessandrini D., Paoli D., Nappi C., Esposti L.D. Evidence of Antibiotic Resistance from Population-Based Studies: A Narrative Review. *Infection and drug resistance*. 2021; 14: 849-58. DOI: 10.2147/IDR.S289741
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33688220/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937387/>
12. Hasibi M., Zargarani M., Asadollahi-Amin A. Infectious Mononucleosis Complicated with Bilateral

- Peritonsillar Abscess and Splenic Infarction. Case reports in infectious diseases. 2021; 6623834. DOI: 10.1155/2021/6623834
View at: Publisher site: <https://www.hindawi.com/journals/criid/2021/6623834/>
13. Lu B., Yan Y., Dong L., Han L., Liu Y., Yu J., Chen J., Yi D., Zhang M., Deng X., Wang C., Wang R., Wang D., Wei H., Liu D., Yi C. Integrated characterization of SARS-CoV-2 genome, microbiome, antibiotic resistance and host response from single throat swabs. Cell discovery. 2021; 7(1): 19. DOI: 10.1038/s41421-021-00248-3
View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/s41421-021-00248-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785729/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8008776/>
 14. Konechnyi Yu., Skurativskiy Yu., Tymchuk I., Pidhirnyi Ya., Korniyuchuk O. [Microbiological profile of nosocomial infections]. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Science. 2019; 55(1): 56-64. [In Ukrainian].
View at: Publisher site: www.mspsss.org.ua
NBUV: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2019_55_1_6
 15. Fota-Markowska H., Rolla-Szczepańska R., Chudnicka A.M., Modrzewska R. [Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis]. Wiadomosci Lekarskie. 2002; 55(3-4): 150-7. [in Polish]
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181999/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/12181999>
 16. Bobruk S.V. [Lactoferrin, as an indicator of the inflammatory process in infectious mononucleosis in children]. Visnyk of Vinnytsia National Medical University. 2018; 22(1): 83-6. [in Ukrainian]
View at: Publisher site: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2018_22_1_18
 17. chaired by Jim O'Neill. Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2019.
View at: Publisher site: <https://amr-review.org/Publications.html>
 18. Nevejan L., Goegebuer T., Mast P., Lemmens A. Pyelonephritis and bacteremia caused by Haemophilus parainfluenzae: case-report of an unusual pathogen. Acta Clinica Belgica. 2021; 76:152-4. DOI:10.1080/17843286.2019.1671059.
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2019.1671059?journalCode=yacb20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545159/>
 19. Nadraga O.B., Klimenko K.P. Epstein-Barr and cytomegalovirus infection in children. Modern pediatrics. 2017; 7(87), 7-11. DOI: 10.15574/SP.2017.87.7 [in Russian]
View at: Publisher site: <http://sp.med-expert.com.ua/article/view/SP.2017.87.7>
URL: <https://med-expert.com.ua/journals/jepshtejn-barr-citomegalovirusnaja-infekcija-u-detej/>

Article history
Received: 01.06.2021
Revision requested: 12.06.2021
Revision received: 22.06.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

ВИДОВОЙ СПЕКТР МИКРОБИОТЫ РОТОГЛОТКИ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОУКЛЕОЗОМ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Надрага О.Б., Корнийчук А.П., Клименко Х.П.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

kristinkalnmu@gmail.com

Актуальность. Микробиота ротовой полости является индивидуальной, и постоянство ее состава обеспечивает протективную функцию, регулируется иммунной системой. Дисбиотические изменения в составе микробиоты приводят к нарушению местного иммунитета и развитию заболеваний. При активизации герпетической инфекции наблюдается угнетение иммунного ответа, что способствует повышению уровня колонизации бактериями слизистой, в частности при остром течении инфекционного мононуклеоза (ИМ).

Цель: изучить особенности видового состава микробиома ротовой полости и его чувствительность к антибактериальным препаратам у пациентов с ИМ.

Материалы и методы. Осмотрено 306 детей в возрасте от 7 до 236 месяцев. Основная группа (n = 280) – дети с ИМ. Группа сравнения (n = 26) – дети с диагнозом «острый тонзиллит». Основная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа I - 234 ребенка с ИМ, обусловленным вирусом Эпштейн-Барр (ЭБВ), и II подгруппа – 46 детей с коинфекцией вируса ЭБВ и цитомегаловируса (ЦМВ). Обследование проводили в соответствии с протоколом лечения: общий и биохимический анализ крови, определение антител класса IgM к ЭБВ и к ЦМВ, бактериологическое исследование слизи из ротоглотки с последующим определением чувствительности выявленных возбудителей к антибактериальным препаратам.

Результаты. У детей, больных ИМ с коинфекцией, более высокая частота выделения пневмококка. При определенных условиях это может приводить к генерализации бактериальной инфекции. У детей с острым тонзиллитом чаще выявлялся

Staphylococcus aureus и *Streptococcus pyogenes*. Это подтверждает привлечение бактериального фактора с возможным последующим развитием гнойно-воспалительного процесса. А также при тонзиллите высевались дрожжеподобные грибы и формировались бактериально-грибковые ассоциации. *S. pyogenes* имеет высокий уровень резистентности к β -лактамам антибиотикам у детей с коинфекцией. Чувствительность *Staphylococcus aureus* ко всем антибиотикам (кроме пеницилина) меньше у детей с коинфекцией, чем у детей с острым тонзиллитом. Более высокий уровень резистентных к антибиотикам штаммов выявлено среди изолятов *Enterococcus spp.*, особенно у детей с ИМ.

Выводы. Развитие ИМ сопровождается микрoэкологическим дисбиозом слизистых оболочек ротоглотки и миндалин, которые не обеспечивают достаточного уровня колонизационной резистентности, способствует распространению антибиотикорезистентности среди представителей как резидентной, так и транзитной микробиоты.

Ключевые слова: дети, микробиота, инфекционный мононуклеоз, Эпштейн-Барр вирус, антибиотикорезистентность.

THE OROPHARYNX MICROBIOME PROFILE OF CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS EPSTEIN-BARR VIRAL ETIOLOGY

Nadruga A.B., Korniychuk O.P., Klymenko Kh.P.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

kristinkalnmu@gmail.com

Relevance. The microbiota of the oral cavity is individual and the consistency of its composition provides a protective function that is regulated by the immune system. Dysbiotic changes in the oral microbiota composition lead to a devastation of local immunity and provide to the disease's development. Herpes virus infection activation suppresses the immune response which increases the level of oral mucosa bacteria colonization in particular during the acute course of infectious mononucleosis (IM).

Objective: to study the features of the oral microbiome composition and its sensitivity to antibacterial drugs in patients with infectious mononucleosis and acute tonsillitis.

Materials and methods. We examined 306 children aged 7 to 236 months. The main group (n = 280) – children with IM. Comparison group (n = 26) – children diagnosed with acute tonsillitis. The main group was divided into two subgroups: subgroup I – 234 children with MI caused by the Epstein-Barr virus (EBV), and subgroup II – 46 children with co-infection with the EBV virus and cytomegalovirus (CMV). The examination was performed according to the treatment protocol: general and biochemical analysis of blood, determination of IgM antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, bacteriological examination of oropharyngeal mucus, followed by determination of the sensitivity of the identified pathogens to antibacterial drugs.

The results. In oral microbiome of children with IM caused by EBV and CMV co-infection pneumococcus dominant. In children with acute tonsillitis, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes* infection, and yeast-like fungi were predominant. *S. pyogenes*, in children with co-infection, has a high level of resistance to β -lactam antibiotics. Higher levels of antibiotic-resistant strains were found among *Enterococcus spp.* Isolates, especially in children with EBV-induced MI and co-infection of EBV and CMV.

Conclusions. The development of MI is accompanied by microecological dysbiosis of the mucous membranes of the oropharynx and tonsils, which do not provide enough level of colonization resistance, contributing to the spread of antibiotic resistance among resident and transient microbiota.

Keywords: children, microbiome, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, antibiotic resistance.