

# СТАН МІКРОПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ ПРИ СЕЗОННОМУ ГРИПІ ТИПУ А ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

А.С. Сидорчук, В.Д. Москалюк, Л.І. Сидорчук

**Резюме.** У статті наведені результати вивчення стану мікрофлори носоглотки та ротоглотки у хворих на сезонний грип типу А. Встановлено антагоністичну активність біоспорину та біфідумбактерину (біфіформу) щодо *S. aureus* та *S. pyogenes* як провідних збудників вторинних бактеріальних ускладнень даної інфекційної недуги, на підставі чого розроблено і запропоновано схему комплексної терапії грипу з включенням пробіотичних препаратів.

**Ключові слова:** мікропейзаж, носоглотка, ротоглотка, грип А, антагоністична активність, корекція.

Грип та гострі респіраторні захворювання вважаються найбільш розповсюдженими інфекційними хворобами. Стан біоценозу мікробіоти ротової порожнини є важливим у підтриманні рівноваги симбіонтів, порушується при вірусних інфекціях. Періодично зустрічаються одиничні повідомлення про застосування пробіотиків з метою впливу на імунний дисбаланс.

**Мета** – встановити стан мікрофлори слизових оболонок носоглотки і ротоглотки у хворих на сезонний грип типу А та з'ясувати можливості корекції виявлених змін за допомогою бактеріопрепарату біоспорину і пробіотика біфіформу.

## Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 109 хворих на грип (підтверджений серологічним дослідженням), віком 16–25 років (середній вік 21,7 років): 62 особи (56,88%) жіночої статі та 47 осіб (43,12%) – чоловічої. З них 77 (70,64%) мешкало в містах, 32 (29,36%) пацієнти – у сільській місцевості.

Діагноз грипу встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних: наявності контакту з хворим на грип у 53 (48,63%) випадках, короткого інкубаційного періоду (в середньому 36 год.), раптового початку з ознобу, швидкого розвитку типової клінічної картини та виникненням характерних синдромів у періоді розпалу хвороби.

На момент звертання (період розпалу хвороби) при огляді слизової оболонки твердого і м'якого піднебіння, дужок, задньої стінки глотки відмічали яскраву дифузну гіперемію в 71 (65,14%) випадку, із ціанотичним від-

тінком – у 38 (34,86%) хворих. Рівномірну обкладеність язика тонкими білими нашаруваннями виявляли у 101 (92,66%) пацієнта.

Всі хворі були звільнені від навчання, знаходилися в умовах амбулаторного лікування з ізоляцією від інших членів родини, проводився медичний патронаж. Пацієнтам призначені ліжковий режим, рясне (до 2 літрів на добу) пиття у вигляді малинового, липового або шипшинового чаю, соків та загальноприйнята терапія: з перших днів римантадин – 0,1 г кожні 12 годин 2 дні, амізон по 0,25 г тричі на добу впродовж тижня, аскорутин по 1 таблетці двічі на день. За високої температури ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) призначались жарознижуючі (парацетамол по 0,5 г на добу), при утрудненому носовому диханні – місцеві судинозвужуючі краплі, за необхідності – протикашльові (лібексин по 1 таб 2 рази на добу) і муколітики (ацетилцистеїн 200 по 1 порожку, розчиненого у 100 мл теплої кип'яченої води двічі на добу).

Методом випадкової вибірки була сформована репрезентативна за віковою та статеву структуру контрольна група (31 практично здорова молода людина: 16 осіб – жіночої, 15 – чоловічої статі), яка впродовж останніх 4–6 місяців не хворіла на гострі і не мала хронічних захворювань, не приймали медикаментозних, імунобіологічних препаратів, харчових добавок та знаходилися на традиційному харчуванні.

Хворі на грип А розподілені методом випадкової вибірки на дві групи залежно від лікування. I групу становило 10 пацієнтів, яким проводилась виключно загальноприйнята терапія. Хворим II групи (10 осіб) до стандартної терапії було включено біоспорин (ВАТ «Дніпрофарм», Україна) та біфіформ («Ferrosan», Данія).

Основу біоспорину (патент України № 689 і патент Російської Федерації № 1722502) складають два штами аеробно-спороутворювальних транзиторних бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis* 3 та *B. licheniformis* 31), ліофільно висушені в сахарозо-желатиновому середовищі. Одна доза сухої речовини біоспорину містить  $1-10 \times 10^9$  живих мікробних клітин, з них: *B. subtilis* –  $1-8 \times 10^9$ , *B. licheniformis* –  $0,1-2 \times 10^9$ .

Варто зазначити, що *B. subtilis* та *B. licheniformis* різняться за своїми властивостями, доповнюючи один одного в антагоністичній активності щодо патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів [1, 2].

Біоспорин (вміст ампули у 2 дози попередньо розводили 5 мл 0,9% розчину хлориду натрію) вводили стерильною піпеткою по 1 краплі в кожний носовий хід у сидячому положенні. Хворому пропонували запрокинути голову назад та одночасно наносили 3 краплі на ділянку піднебінних мигдаликів. У такому положенні хворий перебував 2–3 хвилини. Процедуру проводили після сніданку, обіду та вечері – тричі на день впродовж 7 діб.

З метою корекції та відновлення мікроекологічного балансу слизових оболонок ротоглотки і кишечника також використаний пробіотик на основі фізіологічно корисних біфідобактерій, що складають 85–90% облігатної мікрофлори товстої кишки, – біфіформ (фірми Фероссан, Данія). До його складу входять біфідобактерії (*Bifidobacterium longum*) та ентерококи (*Enterococcus faecium*) – по 10 000 000 бактерій, а також суха лактулоза, желатин, соєва олія та ацетильовані моногліцериди.

Загальноклінічні лабораторні та спеціальні дослідження у хворих на грип проводили двічі: при зверненні (на початку захворювання) та на 10 день від початку комплексного лікування (через 2–3 дні після його завершення).

Виділення анаеробних бактерій здійснювали в стаціонарному анаеростаті «CO<sub>2</sub>-incubator T-125» фірми ASSAB Medicin AB (Sweden) шляхом інкубації посівів 5–10 діб, бактерій з аеробним типом дихання – у термостаті за 37°C впродовж 1–2 діб. Після інкубації посівів на відповідних середовищах підраховували кількість однотипних колоній і вираховували їх популяційний рівень. Ідентифікацію виділених культур аеробних та анаеробних бактерій проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, а також за ознаками патогенності та антигенною структурою в орієнтованій та титрованій реакціях аглютинації і преципітації.

В окремих випадках для ідентифікації використовували систему API-20 E, API-Staph., яку отримували з лабораторії генетики вірулентності бактерій НДІ епідеміології та мікробіології ім. М.Ф. Гамалеї РАМН.

### Результати дослідження та їх обговорення

Із 109 зразків дослідного матеріалу на фоні персистенції вірусу грипу виділено та ідентифіковано 153 штами патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що належать до 11 таксономічних груп.

У хворих на грип відмічена елімінація із носо- та ротоглотки фізіологічно корисних автохтонних облігатних лактобактерій, біфідобактерій та слинного стрептокока, які у практично здорових осіб (контрольна група) становлять більшість і формують нормоценоз, попереджуючи дисбіотичні зсуви.

В основній групі на тлі глибокого дефіциту індигенних представників спостерігалася контамінація слизової оболонки ротоглотки патогенними (піогенний стрептокок, пневмокок, гемофільні бактерії) та умовно патогенними ентеробактеріями (ешерихіями та клебсієлами), стафілококами та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Крім того, вищеперераховані бактерії частіше (у 60,55% хворих) виявлялися у монокультурі, а також в асоціаціях, що склалися із двох видів (у

35,78% випадках) та трьох (у 2,75% пацієнтів) видів умовно-патогенних мікроорганізмів. У 23 хворих на грип умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми виявлялися в критичному популяційному рівні, що значно підсилювало потенційну здатність вірусу грипу сприяти розвитку бактеріальних ускладнень [5].

Однак як перед призначенням антимікробних препаратів, так і у випадку застосування пробіотиків з метою деконтамінації патогенних та умовно-патогенних мікробів, а також для корекції мікрофлори, на нашу думку, доцільним було встановити явище мікробного антагонізму стосовно потенційних збудників бактеріальних ускладнень у хворих на грип щодо окремих пробіотиків [3, 4].

Тому була проведена низка досліджень, направлених на вивчення чутливості виділених клінічних штабів константних бактерій, що можуть бути потенційними збудниками ускладнень за грипозної інфекції до пробіотиків.

Через 24 год сумісного інкубування мікробів-антагоністів та клінічних штабів мікроорганізмів, виділених від хворих на грип, визначено, що мікроби-антагоністи (*Bacillus subtilis* 3, *Bacillus licheniformis* 31) призводять до зниження популяційного рівня як свіжовиділених тест-штабів *S. aureus* ( $10,02 \pm 0,07$  lg КУО/мл) проти  $13,21 \pm 0,10$  lg КУО/мл у контролі, так і *S. pyogenes* ( $7,29 \pm 0,11$  lg КУО/мл) проти  $14,32 \pm 0,11$  lg КУО/мл у контролі відповідно.

Сумісне культивування мікробів-антагоністів з тест-штабами впродовж двох діб визначило посилення антагоністичної дії мікробів-антагоністів (біоспорину) на золотистий стафілокок і піогенний стрептокок.

Популяційний рівень стафілокока через 48 год, який культивувався в рідкому середовищі (м'ясо-пептонний бульйон), становив  $14,76 \pm 0,12$  lg КУО/мл. За цей період вищеназвані клінічні штаби за сумісного культивування в тих же умовах мали значно нижчий популяційний рівень –  $8,17 \pm 0,06$  lg КУО/мл, що свідчить про значну інгібуючу дію біоспорину на золотистий стафілокок через 48 годин.

Більш інтенсивна інгібуюча дія біоспорину на популяційний рівень *S. pyogenes* встановлена через дві доби спільної інкубації в цукрово-сироватковому бульйоні ( $5,77 \pm 0,07$  lg КУО/мл проти  $15,42 \pm 0,09$  lg КУО/мл у контролі).

При сумісному культивуванні біоспорину з клінічними тест-штабами впродовж трьох діб популяційний рівень стафілококів дорівнював, в середньому,  $6,22 \pm 0,07$  lg КУО/мл, а популяційний рівень у контрольних пробірках –  $15,15 \pm 0,07$  lg КУО/мл.

Постійна антагоністична активність біоспорину проявляється стосовно патогенного стрептокока вже через 24 год, поступово зростає і досягає максимального значення на третю добу –  $73,33 \pm 0,19\%$ .

Таким чином, значний вплив біоспорину стосовно зниження популяційного рівня бактерійних культур золотистого стафілокока та піогенного стрептокока, а також висока антагоністична активність препарату дозволяють рекомендувати його застосування з метою деконтамінації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори слизової оболонки носо-, ротоглотки у хворих на сезонний грип типу А.

**Практичні рекомендації.** Хворим на грип із встановленими змінами супутньої мікрофлори слизових оболонок носо-, ротоглотки з метою корекції та попередження бактеріальних ускладнень призначається комплексне лікування з включенням пробіотиків – біоспорину (вміст ампули 2 дози розводять у 5 мл 0,9% фізіологічного розчину з наступним застосуванням по 1 краплі в кожний носовий хід й одночасною аплікацією 3 крапель на поверхню піднебінних мигдаликів) та біфіформу (по 1 капсулі за 5–10 хв до вживання їжі тричі внутрішньо) впродовж 7 днів на базі стандартної терапії основного захворювання.

### Висновки

1. Сезонний грип типу А у молодих осіб супроводжується елімінацією зі слизової оболонки ротоглотки автохтонних облигатних анаеробних лактобактерій, біфідобактерій та слинного стрептокока, а також контамінацією цього біотопу аллохтонними патогенними (піогенним стрептококом, пневмококом і гемофілами) та умовно-патогенними (стафілококами; стрептококом, що зеленить; ентеробактеріями; дріжджоподібними грибами роду *Candida*) мікроорганізмами.

2. Персистенція цих мікроорганізмів проходить у вигляді монокультури (у 60,6% пацієнтів) і в асоціаціях, що складаються з двох (у 35,8% хворих) та трьох видів (у 2,8% випадків) умовно-патогенних мікроорганізмів.

3. Біфідумбактерин (біфіформ) і біоспорин сприяють зниженню популяційного рівня клінічних штамів *S. aureus* та *S. pyogenes*, виділених із носо-, ротоглотки хворих на грип. Виявлено більш ефективне інгібування тест-штамів золотистого стафілокока та піогенного стрептокока у випадку спільного культивування з біоспорином у рідкому живильному середовищі, внаслідок чого відсоток бактерійних культур з пригніченням росту і розмноження досяг максимального значення через 72 год інкубації, становлячи 58,94% для *S. aureus* та 73,33% – *S. pyogenes* відповідно від вихідного популяційного рівня клінічних штамів.

## Література

1. Бойко Н. В. Антагонистическое действие культур *Bacillus subtilis* на бактерии рода *Klebsiella* / Н.В. Бойко, А.И. Туряница, Е.П. Попович, В.А. Выюницкая // Микробиол. журн. – 1989. – Т. 51, № 1. – С. 87–91.
2. Дослідження здатності екзолектину *Bacillus subtilis* модулювати дію антибіотиків на ріст мутантів цих бактерій // Микробиол. журн. – 2006. – Т. 68, № 4. – С. 40–47.
3. Alvarez-Olmos M. I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy / M.I. Alvarez-Olmos, R.A. Oberhelman // Clin. Infect. Diseases. – 2001. – Vol. 32. – P. 1567–1576.
4. Salminen S. Demonstration of safety of probiotics – a review / Salminen S., von Wright A., Morelli I. [et al.] // Int. J. Food Microbiol. – 1998. – V. 44. – P. 93–106.
5. Short K.R. Increased nasopharyngeal bacterial titers and local inflammation facilitate transmission of *Streptococcus pneumoniae* / K. Short, P. Reading, N. Wang [et al.] // MBio. – 2012. – Vol. 25, № 3 (5). – P. 221–228.

### СОСТОЯНИЕ МИКРОПЕЙЗАЖА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НОСО- И РОТОГЛОТКИ ПРИ СЕЗОННОМ ГРИППЕ ТИПА А И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

А.С. Сидорчук, В.Д. Москалюк, Л.И. Сидорчук

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения состояния микрофлоры носоглотки и ротоглотки у больных с сезонным гриппом типа А. Установлено антагонистическую активность биоспорина и бифидумбактерина (бифиформа) относительно *S.aureus* и *S.pyogenes* как ведущих возбудителей вторичных бактериальных осложнений данной инфекционной болезни, на основании чего разработано и предложено схему комплексной терапии гриппа с включением пробиотических препаратов.

**Ключевые слова:** микропейзаж, носоглотка, ротоглотка, грипп А, антагонистическая активность, коррекция.

### THE STATE OF MICROBIAL VIEW OF MUCOUS MEMBRANES OF NASOPHARYNX AND THROAT AT THE SEASONAL FLU TYPE A AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

A.S. Sydorчук, V.D. Moskaliuk, L.I. SYDORCHUK

**Summary.** It has been presented the results of the study of microflora state of nasopharynx and throat in patients with seasonal flu type A. It has been established the antagonistic activity of biosporin and bifidumbacterin (bifiform) according to *S.aureus* and *S.pyogenes* as the leading pathogens of secondary bacterial complications of current infectious disease. Thereupon it has been worked out and proposed the scheme of holiatry therapy of the influenza with inclusion of probiotic preparations.

**Key words:** microbial view, nasopharynx, throat, influenza A, antagonistic activity, correction.