



# Метаболическая активность микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и внебольничной пневмонией

Медведева Е.А.<sup>1</sup> • Мескина Е.Р.<sup>1</sup>

**Медведева Евгения Александровна** – науч. сотр. детского инфекционного отделения<sup>1</sup>

✉ 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3–4, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 269 24 01. E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

**Мескина Елена Руслановна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель детского инфекционного отделения<sup>1</sup>

**Актуальность.** Учитывая неуклонный рост количества детей, часто и повторно болеющих острыми респираторными инфекциями, для разработки методов реабилитации необходима оценка факторов неспецифической резистентности. **Цель** – изучить метаболическую активность микрофлоры ротоглотки у часто болеющих детей с бронхитом и внебольничной пневмонией на основании определения спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 60 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет, госпитализированных для стационарного лечения бронхита (n=30) и пневмонии (n=30). Проведено исследование микрофлоры ротоглотки классическим бактериологическим методом (в мазках со слизистой) и методом газожидкостной хроматографии с определением концентраций КЖК (в нестимулированной слюне). **Результаты.** Достоверных различий качественно-количественного состава микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и пневмонией не выявлено, но при исследовании ее метаболической функции эти различия

оказались существенными. У пациентов с бронхитом отмечены признаки гиперактивации микрофлоры с суммарной продукцией КЖК в среднем до 118,4% от референсного интервала на фоне преимущественной активации аэробных бактерий (анаэробный индекс 66,8%). У больных пневмонией микрофлора была угнетена (68,13% от нормы, различие с группой больных бронхитом статистически значимо –  $p < 0,05$ ), при этом преобладали строгие анаэробные бактерии (анаэробный индекс 110,35% от нормы). Общими для наблюдавшихся часто болеющих детей были преобладание бактериального протеолиза (70% пациентов) и дефицит концентрации масляной кислоты на уровне 63% от нормы при бронхите и 33% при пневмонии ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Полученные данные могут быть использованы для решения вопроса о необходимости применения антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, метаболическая активность, короткоцепочечные жирные кислоты, микрофлора ротоглотки

doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-72-78

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**О**стрые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей по-прежнему наиболее частая причина обращения к врачу. В структуре инфекционной патологии у детей ОРЗ составляют более 90%, в том числе более 80% приходится на особую группу диспансерного наблюдения – часто болеющих детей [1].

Установлено, что микрофлора, обеспечивая неспецифическую резистентность макроорганизма, принимает активное участие в формировании иммунитета и поддержании его в состоянии адекватного ответа на последующее инфицирование [2]. Микрофлора определяет вероятность

развития и прогрессирования инфекционного процесса в конкретном локусе макроорганизма [3]. В литературе представлено много публикаций, посвященных изучению микрофлоры при ОРЗ классическим бактериологическим методом. Тем не менее результаты бактериологического метода не отражают полной картины изменений микрофлоры, необходимы диагностические методы, позволяющие оценить ее функциональную активность.

Актуальность подобных исследований подчеркивается тем, что микрофлора слизистых организма человека функционирует как единая



экосистема или целостный метаболический орган. Микробиоценозы различных локусов, в том числе ротоглотки и кишечника, тесно взаимосвязаны [4]. В процессе обмена метаболитами как между самими микроорганизмами, так и между микроорганизмами и эпителием образуются сложные трофические и регуляторные связи [5]. В процессе жизнедеятельности микрофлора продуцирует газы ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ ,  $NH_3$ ,  $NO$ ), аминокислоты ( $\beta$ -аланин,  $\gamma$ -аминомасляная, глутаминовая,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислоты), циклические нуклеотиды (циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат), короткоцепочечные (летучие) жирные кислоты (КЖК) [5].

КЖК образуются при ферментации углеводов (крахмала, олигосахаридов, пищевых волокон) бактериями разных групп [6]. При расщеплении углеводов образуются уксусная (С2), пропионовая (С3) и масляная (С4), при расщеплении растительных белков – валерьяновая (С5) и капроновая (С6) кислоты [7]. Значимым источником КЖК являются аминокислоты – валин, лейцин и изолейцин, из которых образуются соответственно изобутират (iC4), изовалериат (iC5) и 2-метилбутират (iC6) [8]. Кроме того, КЖК образуются при распаде липидов и нуклеиновых кислот. Существенным источником исходных субстратов брожения является сам организм, а именно гликопротеиды слизи, специфическая оболочка эпителия – гликокаликс, отмершие и отделившиеся от основного пласта клетки эпителия и остаточные белки [9].

Определение состава и количества метаболитов микрофлоры позволяет судить о составе микробиоты исследуемого локуса, об изменениях содержания определенных групп бактерий или отдельных микроорганизмов. Чувствительность и специфичность этих методов достигает 90% [5]. Широкое применение в клинической практике получил метод газожидкостной хроматографии, позволяющий определить спектр КЖК [10].

С помощью метода принято оценивать следующие показатели: абсолютные концентрации С2, С3, С4, iC4, С5, iC5, С6, iC6 [11]. Общий уровень КЖК – суммарное содержание КЖК – позволяет судить об интегральной активности микрофлоры, а его увеличение или снижение свидетельствует о соответствующих изменениях ферментативной активности и численности бактерий локуса. Оцениваются расчетные показатели – анаэробный индекс и индекс изокилот. Анаэробный индекс – отношение суммы концентраций всех КЖК к концентрации С2. Значение анаэробного индекса используют как показатель инфраструктуры

микробиоценоза – соотношения анаэробных и факультативно анаэробных (аэробных) микроорганизмов, так как источником С2 можно считать почти всю индигенную кишечную микрофлору, а более восстановленных метаболитов – только строгих анаэробов [10]. Индекс изокилот рассчитывается как суммарное соотношение суммы изокилот к нормальным кислотам и характеризует соотношение активности сахаролитической и протеолитической микрофлоры. В профиле КЖК принято определять относительные доли С2, С3, С4, характеризующие сбалансированность микрофлоры. При увеличении доли С2 говорят о сдвиге структуры микрофлоры в пользу аэробных бактерий, в том числе патогенных и условно-патогенных (уксуснокислый тип брожения). Увеличение доли пропионата свидетельствует о преобладании в структуре микрофлоры бактерий с пропионокислым типом брожения, бутирата – с маслянокислым типом [10].

Сегодня изучению метаболической активности микрофлоры уделяется все больше внимания [11, 12]. В основном исследования касаются определения КЖК в фекалиях у пациентов при патологии желудочно-кишечного тракта, онкологических, аллергологических заболеваниях [12, 13]. Спектр КЖК, продуцируемых бактериями в ротовой полости, почти не изучен. Представлены результаты единичных исследований в стоматологии, оториноларингологии у взрослых и подростков [14]. Результаты этих исследований противоречивы и не дают возможности составить полное представление об изменениях метаболической активности микрофлоры. Кроме того, в них не уделено должного внимания повторной респираторной заболеваемости.

Настоящее исследование предпринято с целью изучения метаболической активности микрофлоры ротоглотки у часто болеющих детей с бронхитом и внебольничной пневмонией на основании определения концентраций КЖК.

## Материал и методы

Исследование проведено в периоды сезонного подъема заболеваемости в 2013 г.<sup>1</sup> В него были включены 60 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет, госпитализированных для стационарного лечения не позднее 6-го дня от начала заболевания, в анамнезе которых отсутствовали указания на применение пребиотиков и пробиотиков до поступления в стационар. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных 30 детей с бронхитом (в 53,3% случаев диагностирован обструктивный бронхит)

<sup>1</sup> Дизайн и протокол исследования утверждены независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол заседания № 4 от 17.10.2013.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп детей с бронхитом и пневмонией

| Показатель   | Частота регистрации признаков, абс. (%) |                              |
|--|---|------------------------------|
|  | пациенты с бронхитом (n=30)             | пациенты с пневмонией (n=30) |
| Возраст, годы  |   |                              |
| от 3 до 4  | 13 (43,3)                               | 17 (56,7)                    |
| от 4 до 7  | 17 (56,7)                               | 13 (43,3)                    |
| Пол  |   |                              |
| мальчики   | 18 (60,0)                               | 23 (76,7)                    |
| девочки  | 12 (40,0)                               | 7 (23,3)                     |
| Отягощенное преморбидное состояние                           | 19 (63,3)                               | 16 (53,3)                    |
| Пищевая и лекарственная аллергия                             | 20 (66,6)                               | 16 (53,3)                    |
| Хроническая гастроэнтерологическая патология                 | 16 (53,3)                               | 9 (30,0)                     |
| Хронический тонзиллит  | 13 (43,3)                               | 9 (30,0)                     |
| Сопутствующие заболевания                                    |   |                              |
| атопический дерматит   | 2 (6,6)                                 | 5 (16,7)                     |
| инфекция мочевыводящих путей                                 | 1 (3,3)                                 | –                            |
| кандидоз слизистой полости рта                               | 2 (6,6)                                 | 1 (3,3)                      |
| анемия легкой степени  | 2 (6,6)                                 | 2 (6,6)                      |
| Антибактериальная терапия в течение 2 месяцев до заболевания | 8 (26,6)                                | 10 (33,3)                    |
| Острое респираторное заболевание до госпитализации           | 18 (60)                                 | 19 (63,3)                    |

Межгрупповые различия статистически не значимы

**Таблица 2.** Среднее содержание и частота обнаружения бактерий на слизистой ротоглотки у детей с бронхитом и пневмонией

| Показатель  | Пациенты с бронхитом (n=30)       |                                    | Пациенты с пневмонией (n=30)      |                                    |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|   | среднее содержание*,<br>lg КОЕ/мл | частота встречаемости,<br>абс. (%) | среднее содержание*,<br>lg КОЕ/мл | частота встречаемости,<br>абс. (%) |
| <i>Streptococcus viridans</i>                               | 6,58 ± 0,14                       | 29 (96,7)                          | 6,37 ± 0,16                       | 28 (93,3)                          |
| <i>Neisseria</i> spp.                                       | 6,57 ± 0,19                       | 26 (86,6)                          | 6,33 ± 0,1                        | 25 (83,3)                          |
| <i>Staphylococcus</i> spp.,<br>в том числе <i>S. aureus</i> | 4,61 ± 0,22<br>4,54 ± 0,20        | 7 (23,3)<br>6 (20,0)               | 4,35 ± 0,18<br>4,35 ± 0,18        | 3 (10,0)<br>3 (10,0)               |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                   | 4,75 ± 0,19 <sup>†</sup>          | 10 (33,3)                          | 4,21 ± 0,15 <sup>†</sup>          | 8 (26,6)                           |
| <i>Candida albicans</i>                                     | 4,31 ± 0,18                       | 9 (30,0)                           | 4,32 ± 0,15                       | 10 (33,3)                          |

\* Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка (±m)

† Статистически значимое различие – p ≤ 0,05

и 30 пациентов с пневмонией, подтвержденной рентгенологически.

За всеми детьми было установлено динамическое наблюдение с оценкой состояния. Для диагностики этиологии ОРЗ исследовали мазок из преддверья носа методом полимеразной цепной реакции с определением нуклеиновых кислот вирусов (респираторно-синцитиального, гриппа, парагриппа, метапневмовируса, аденовируса). Пациентов обследовали в 1-е сутки госпитализации, в среднем на 4,86 ± 0,16 и 5,82 ± 0,18 дня

болезни в группах больных бронхитом и пневмонией соответственно.

Проведено качественно-количественное исследование микробиоты слизистой ротоглотки в мазках, взятых со слизистых оболочек задней стенки глотки и миндалин классическим бактериологическим методом. Результаты оценивались при сравнении с известными нормативами [15]. Профиль КЖК изучен в нестимулированной слюне методом газожидкостной хроматографии с использованием аппаратно-программного комплекса для



медицинских исследований на базе хроматографа Хроматек-Кристалл 5000. Метаболическая активность микробиоты ротоглотки оценивалась при сопоставлении с возрастными референсными интервалами [16].

Все материалы исследования подвергались статистической обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [17] с применением программ STATISTICA 6.0, Microsoft Office Excel 2007. Достоверно значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по основным клиническим показателям, в том числе возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, догоспитальной терапии (табл. 1). Этиология респираторной инфекции была расшифрована в трети случаев (33,3%). Риновирусная инфекция диагностирована у 15%, респираторно-синцитиальная – у 8,3%, метапневмовирусная – у 5%, аденовирусная, грипп А и грипп В с равной частотой – в 3,3% наблюдений, парагрипп – у 1,7% детей. Микст-инфекция регистрировалась в 5% случаев. Достоверных различий этиологии ОРЗ в группах не выявлено.

Учитывая, что пневмония представляет собой воспаление не только слизистой оболочки бронхиального дерева, как при бронхите, но и альвеолярных пространств и интерстиция, при сопоставлении клинических данных закономерно отмечены достоверно более длительные сроки регистрации ее основных клинических симптомов в сравнении с бронхитом. Так, при пневмонии одышка ( $2,75 \pm 0,18$  против  $1,62 \pm 0,11$  дня,  $p \leq 0,01$ ) и аускультативные изменения в легких ( $7,11 \pm 0,23$  против  $4,12 \pm 0,15$  дня,  $p < 0,010$ ) сохранялись дольше, и чаще была назначена инфузионная терапия (30 против 9,9%,  $p = 0,041$ ). Следует отметить, что гиперемия ротоглотки у детей с бронхитом встречалась достоверно чаще: в 100% наблюдений против 73,3% при пневмонии ( $p = 0,01$ ).

Результаты бактериологического метода исследования свидетельствовали о нарушениях состава микрофлоры ротоглотки у 86,7% пациентов с бронхитом и 93,3% с пневмонией. Статистически значимых различий качественно-количественного состава микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и пневмонией не обнаружено. Выявлена тенденция к более высокому среднему содержанию энтеробактерий в группе больных бронхитом. В целом микрофлора задней стенки глотки характеризовалась умеренной частотой снижения облигатных микроорганизмов за счет угнетения роста

**Таблица 3.** Частота низких и высоких концентраций короткоцепочечных жирных кислот в слюне у детей с бронхитом и пневмонией

| Показатель        | Частота, абс. (%)           |                              |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                   | пациенты с бронхитом (n=30) | пациенты с пневмонией (n=30) |
| Общий уровень КЖК |                             |                              |
| менее 70%         | 14 (46,7)                   | 15 (50)                      |
| более 130%        | 9 (30)                      | 6 (20)                       |
| Анаэробный индекс |                             |                              |
| менее 70%         | 9 (30)                      | 3 (10)                       |
| более 130%        | 1 (3,3)                     | 8 (26,7)                     |
| Индекс изокислот  |                             |                              |
| менее 70%         | 2 (6,7)                     | 2 (6,7)                      |
| более 130%        | 21 (70)                     | 22 (73,3)                    |
| Уксусная          |                             |                              |
| менее 70%         | 14 (46,7)                   | 16 (53,3)                    |
| более 130%        | 9 (30)                      | 7 (23,3)                     |
| Пропионовая       |                             |                              |
| менее 70%         | 16 (53,3)                   | 16 (53,3)                    |
| более 130%        | 5 (16,7)                    | 6 (20)                       |
| Масляная          |                             |                              |
| менее 70%         | 19 (63,3)                   | 16 (53,3)                    |
| более 130%        | 5 (16,7)                    | 6 (20,0)                     |
| Изомасляная       |                             |                              |
| менее 70%         | 3 (10)                      | 2 (6,7)                      |
| более 130%        | 15 (50)                     | 18 (60)                      |
| Валериановая      |                             |                              |
| менее 70%         | 12 (40)                     | 15 (50)                      |
| более 130%        | 6 (20)                      | 5 (16,7)                     |
| Изовалериановая   |                             |                              |
| менее 70%         | 17 (56,7)                   | 17 (56,7)                    |
| более 130%        | 3 (10)                      | 9 (30)                       |
| Капроновая        |                             |                              |
| менее 70%         | –                           | 1 (3,3)                      |
| более 130%        | 29 (96,7)                   | 22 (73,3)                    |
| Изокапроновая     |                             |                              |
| менее 70%         | –                           | –                            |
| более 130%        | 29 (96,7)                   | 29 (96,7)                    |

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

Ни по одному из показателей различия не достигли уровня статистической значимости –  $p > 0,05$

нейссерий. Частота выделения микробов добавочной группы была несколько ниже, чем у здоровых детей, и составила 23,3 и 10% соответственно (табл. 2). Полученные данные сопоставимы с результатами аналогичных исследований [15].

При исследовании метаболической активности микрофлоры ротовой полости в периоде разгара клинических проявлений отмечен значительный индивидуальный разброс общего уровня КЖК от 2,08 до 3824,8 ммоль/мл у пациентов как с бронхитом, так и с пневмонией.

**Таблица 4.** Средние концентрации короткоцепочечных жирных кислот в слюне у детей с бронхитом и пневмонией

| Показатель  | Средняя концентрация, % отклонений от референсных значений |                                |
|---|--|--------------------------------|
|   | пациенты с бронхитом (n = 30)                              | пациенты с пневмонией (n = 30) |
| <b>Абсолютные концентрации кислот, % от нормы</b> |  |                                |
| общий уровень КЖК                                 | 118,39 (64,12–467,34)*                                     | 68,13 (23,5–101,11)*           |
| уксусная (C2)                                     | 127,56 (58,92–367,44)*                                     | 64,11 (25,18–104,68)*          |
| пропионовая (C3)                                  | 74,79 (54,2–128,2)   | 58,16 (16,23–101,44)           |
| масляная (C4)                                     | 62,76 (9,17–102,43)  | 36,67 (9,12–98,12)             |
| изомасляная (iC4)                                 | 200,14 (77,15–304,13)*                                     | 160,11 (87,18–310,25)*         |
| валериановая (C5)                                 | 80,12 (31,96–104,28)                                       | 70,23 (41,55–96,19)            |
| изовалериановая (iC5)                             | 66,67 (24,19–96,54)*                                       | 5,02 (3,18–56,98)*             |
| капроновая (C6)                                   | 400,87 (181,14–616,25)†                                    | 300,61 (189,22–617,91)†        |
| изокапроновая (iC6)                               | 600,18 (102,18–787,91)†                                    | 1032,51 (400,03–2011,78)†      |
| сумма изоокислот (iCn)                            | 132,14 (32,19–514,48)                                      | 125,32 (36,58–204,94)          |
| <b>Расчетные индексы, единицы</b>                 |  |                                |
| анаэробный индекс                                 | 66,86 (14,30–97,11)*                                       | 110,35 (64,24–304,31)*         |
| индекс изоокислот                                 | 152,17 (62,34–202,13)†                                     | 279,71 (83,87–406,52)†         |
| относительное содержание C4                       | 66,67 (33,34–91,33)  | 62,57 (27,15–98,29)            |
| относительное содержание C3                       | 64,71 (47,06–105,24)*                                      | 105,88 (52,94–123,53)*         |
| относительное содержание C2                       | 108,57 (69,78–122,56)                                      | 101,25 (57,58–118,73)          |
| iC4/C4  | 260,12 (106,39–382,4)†                                     | 421,97 (120,86–605,76)†        |
| iC5/C5  | 83,33 (34,75–182,16)                                       | 72,22 (38,21–106,96)           |
| iC6/C6  | 140,12 (79,96–278,19)*                                     | 190,46 (131,9–315,61)*         |

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

Данные представлены в виде медианы (Me), в скобках указаны нижний и верхний квартили

\* Статистически значимое различие –  $p < 0,05$ † Статистически значимое различие –  $p < 0,01$ 

Частота обнаружения низких и высоких показателей представлена в табл. 3, из данных которой видно, что у половины пациентов концентрации основных кислот (C2–C4) были ниже нормы, но продукция изоформ КЖК (главным образом iC4 и iC6) превышала 130% от нормы у большинства пациентов (70–73%). Это свидетельствовало о преобладании протеолитических бактерий над сахаролитическими.

Средние концентрации КЖК и других показателей газожидкостной хроматографии

приведены в табл. 4. Несмотря на наличие общих признаков в обеих группах исследования, отмечены значительные статистические различия метаболической функции микрофлоры. У детей с бронхитом в среднем обнаруживалась высокая метаболическая активность микрофлоры. Выявлены высокие концентрации C2, нормальные – C3 и низкие – C4, что указывает на преобладание аэробных бактерий (на фоне угнетения продуцентов C4), подтверждается повышением удельного веса C2 в профиле КЖК и низкими значениями анаэробного индекса. У детей с пневмонией отмечено подавление активности всех популяций бактерий на слизистой ротоглотки, структура микрофлоры была иной. Наблюдалось более значительное подавление продукции масляной кислоты по сравнению с другими КЖК. В среднем умеренное преобладание анаэробных бактерий было обусловлено продуцентами C3 и изоокислот. Кроме того, при пневмонии концентрации изоокислот были значительно выше, чем при бронхите, что подтверждено также более высокими значениями индекса изоокислот ( $p = 0,0001$ ).

## Выводы

1. Не выявлено существенных различий микрофлоры ротоглотки при использовании классического бактериологического метода у детей с бронхитом и пневмонией за исключением тенденции к более высокой обсемененности энтеробактериями при бронхите.
2. Исследование метаболической функции микрофлоры ротоглотки позволило установить наличие общих закономерностей: глубокого дефицита маслянокислого брожения (признак повреждения эпителия) и активации строгих протеолитических анаэробов (следствие изменения состава субстратов бактериального брожения на фоне воспаления).
3. С помощью метода газожидкостной хроматографии с определением КЖК удалось обнаружить существенные различия в состоянии микрофлоры ротоглотки при бронхите и пневмонии.
4. У детей с бронхитом наблюдались признаки гиперактивации аэробных бактерий, что сочеталось с обсемененностью энтеробактериями на фоне гиперемии ротоглотки при осмотре.
5. У детей с пневмонией отмечен существенный дефицит метаболической функции микрофлоры с преобладанием в структуре микрофлоры строгих анаэробов и существенной активацией бактериального протеолиза, что косвенно



отражает глубину поражений дыхательной системы и выраженность воспалительной реакции.

- Дефицит метаболической активности микрофлоры и главным образом С4, являясь признаком выраженной воспалительной реакции,

может быть принят во внимание (при обязательном учете клинической картины болезни) в качестве критерия для решения вопроса о необходимости применения антибактериальной терапии, что особенно важно у пациентов с бронхитом. ☺

## Литература

- Ковтун ТА, Усенко ДВ, Тутельян АВ, Шабалина СВ. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 2012;10(1):74–9.
- Bauman R. Microbiology with Diseases by Body System. 3<sup>rd</sup> ed. Pearson Education, Benjamin Cummings; 2011. 928 p.
- Lamont RJ, Jenkinson HF. Oral Microbiology at a Glance. Wiley-Blackwell; 2010. 85 p.
- Ott SJ, Musfeldt M, Timmis KN, Hampe J, Wenderoth DF, Schreiber S. In vitro alterations of intestinal bacterial microbiota in fecal samples during storage. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(4):237–45.
- Амерханова АМ, Воронина ОЛ, Жиленкова ОГ, Алешкин АВ, Лисунова СА, Зубкова ЕС, Романова АА, Субботина МЕ, Кунда МС. Роль бифидофлоры в жизнеобеспечении организма ребенка и факторы, определяющие ее формирование. *Вопросы детской диетологии*. 2010;8(3):22–9.
- Ceci A, Kierans M, Hillier S, Persiani AM, Gadd GM. Fungal bioweathering of mimitite and a general geomycological model for lead apatite mineral biotransformations. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(15):4955–64. doi: 10.1128/AEM.00726-15.
- Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;222:3–9.
- Захарова ИН, Ардатская МД, Свиницкая ВИ, Сугян НГ, Елезова ЛИ, Гадзова ИС. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего BIFIDOBACTERIUM BB-12, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5 и фруктоолигосахарид. *Педиатрия*. 2011;90(3): 118–24.
- Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, La Gamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells – possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014;9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740.
- Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008;22(7):2416–26. doi: 10.1096/fj.07-102723.
- Бабин ВН, Домарадский ИВ, Дубинин АВ, Кондракова ОА. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал*. 1994;38(6):66–78.
- Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyachi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):8030–5. doi: 10.1073/pnas.1016088108.
- Бочкарева НМ, Гасилина ЕС, Мескина ЕР, Борисова ОВ. Микроэкологические нарушения у детей с отягощенным преморбидным состоянием при инфекционных диареях. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;5(2):668–73.
- Усенко ДВ, Погорелова ОО, Горелов АВ, Вартамян ИМ, Ардатская МД. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией. *Фарматека*. 2010;(4):72–6.
- Феклисова ЛВ, Мескина ЕР, Целипанова ЕЕ, Савицкая НА, Бочкарева НМ, Середина ЕЮ, Пожалостина ЛВ, Воропаева ЕА, Галкина ЛА. Клинико-лабораторные показатели у больных инфекционными кишечными и респираторными заболеваниями при включении в терапию пробиотиков. *Инфекционные болезни*. 2011;9(4):21–8.
- Елизарова ВМ, Горелов АВ, Ардатская МД, Дикая АВ. Состояние микробиоценоза полости рта у детей в норме и при патологии по результатам изучения микробных метаболитов слюны. *Российский стоматологический журнал*. 2009;(2):12–8.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459 с.

## References

- Kovtun TA, Usenko DV, Tutel'yan AV, Shabalina SV. Sovremennaya terapiya ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey [Modern therapy of acute respiratory infections in children]. *Infeksionnye bolezni*. 2012;10(1):74–9 (in Russian).
- Bauman R. Microbiology with Diseases by Body System. 3<sup>rd</sup> ed. Pearson Education, Benjamin Cummings; 2011. 928 p.
- Lamont RJ, Jenkinson HF. Oral Microbiology at a Glance. Wiley-Blackwell; 2010. 85 p.
- Ott SJ, Musfeldt M, Timmis KN, Hampe J, Wenderoth DF, Schreiber S. In vitro alterations of intestinal bacterial microbiota in fecal samples during storage. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(4):237–45.
- Amerkhanova AM, Voronina OL, Zhilenkova OG, Aleshkin AV, Lisunova SA, Zubkova ES, Romanova AA, Subbotina ME, Kunda MS. Rol' bifidoflory v zhizneobespechenii organizma rebenka i faktory, opredelyayushchie ee formirovanie [The role of bifidoflora in vital sustenance of a child's organism and factors determining its formation]. *Voprosy detskoy dietologii*. 2010;8(3):22–9 (in Russian).
- Ceci A, Kierans M, Hillier S, Persiani AM, Gadd GM. Fungal bioweathering of mimitite and a general geomycological model for lead apatite mineral biotransformations. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(15):4955–64. doi: 10.1128/AEM.00726-15.
- Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;222:3–9.
- Zakharova IN, Ardatskaya MD, Svintsitskaya VI, Sugyan NG, Elezova LI, Gadzova IS. Metabolicheskaya aktivnost' kishечноy mikroflory u detey na fone primeneniya sinbiotika, sodержashchego BIFIDOBACTERIUM BB-12, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5 i fruktoooligosakharid [Metabolic activity of gut microflora



- in children treated with a symbiotic containing BIFIDOBACTERIUM BB-12, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5 and fructose oligosaccharide]. *Pediatrics*. 2011;90(3):118–24 (in Russian).
9. Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, LaGamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells – possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014;9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740.
  10. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008;22(7):2416–26. doi: 10.1096/fj.07-102723.
  11. Babin VN, Domaradskiy IV, Dubinin AV, Kondrakova OA. Biokhimicheskie i molekulyarnye aspekty simbioza cheloveka i ego mikroflory [Biochemical and molecular aspects of the symbiosis between the human host and its microflora]. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 1994;38(6):66–78 (in Russian).
  12. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyachi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):8030–5. doi: 10.1073/pnas.1016088108.
  13. Bochkareva NM, Gasilina ES, Meskina ER, Borisova OV. Mikroekologicheskie narusheniya u detey s otyagoshchennym premorbidnym sostoyaniem pri infektsionnykh diareyakh [Microecological violations of intestines at children with burdened premorbid state at infectious diarrheas]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014;5(2):668–73 (in Russian).
  14. Usenko DV, Pogorelova OO, Gorelov AV, Vartanyan IM, Ardatskaya MD. Novye podkhody k terapii ostrykh respiratornykh infektsiy u detey s khronicheskoy LOR-patologiyey [New approaches to therapy of acute respiratory infections in children with chronic ENT disorders]. *Pharmateka*. 2010;(4):72–6 (in Russian).
  15. Feklisova LV, Meskina ER, Tselipanova EE, Savitskaya NA, Bochkareva NM, Seredina EYu, Pozhalostina LV, Voropaeva EA, Galkina LA. Kliniko-laboratornye pokazateli u bol'nykh infektsionnymi kishhechnymi i respiratornymi zabolevaniyami pri vklyuchenii v terapiyu probiotikov [Clinico-laboratory values in patients with infectious enteric and respiratory diseases in probiotic-including therapy]. *Infektsionnye bolezni*. 2011;9(4):21–8 (in Russian).
  16. Elizarova VM, Gorelov AB, Ardatskaya MD, Dikaya AB. Sostoyanie mikrobiotsenoza polosti rta u detey v norme i pri patologii po rezul'tatam izucheniya mikrobnnykh metabolitov slyuny [Oral microbiocenosis in children under normal and pathological conditions assessed by a study of microbial salivary metabolites]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2009;(2):12–8 (in Russian).
  17. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (in Russian).

## The metabolic activity of the microflora of the oropharynx in children with bronchitis and community-acquired pneumonia

Medvedeva E.A.<sup>1</sup> • Meskina E.R.<sup>1</sup>

**Background:** Given a steady increase in the number of children with recurrent respiratory tract infections, to develop methods of their rehabilitation, it is necessary to evaluate factors of nonspecific resistance. **Aim:** To study metabolic activity of oropharyngeal microflora in children with recurrent bronchitis and community-acquired pneumonia, based on determination of spectrum of short-chain fatty acids (SCFA). **Materials and methods:** This prospective study included 60 children with recurrent respiratory tract infections aged from 3 to 7 years, hospitalized for inpatient treatment of bronchitis (n=30) and pneumonia (n=30). The oropharyngeal microflora was assessed by classical bacteriological method (in mucosal smears); SCFA levels in non-stimulated saliva were measured by gas liquid chromatography. **Results:** There was no significant difference in qualitative and quantitative composition of the oropharyngeal microflora between children with bronchitis and pneumonia. However, assessment of metabolic functions showed some significant differences. Children with

bronchitis showed signs of microflora hyperactivation with total SCFA production up to 118.4% (mean) from that of the reference range, with predominant activation of aerobic bacteria (anaerobic index 66.8%). In children with pneumonia, microflora was suppressed (68.13% of the normal range, the difference with the bronchitis group being significant,  $p < 0.05$ ), with predominance of strictly anaerobic bacteria (anaerobic index 110.35% from the normal range,  $p < 0.05$ ). Children with recurrent respiratory tract infections had the following common characteristics: prevalence of bacterial proteolysis (70% of patients) and butyric acid deficiency (63% from the normal level in bronchitis and 33% in pneumonia,  $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The data obtained could be used to make a decision on the necessity of antibacterial therapy.

**Key words:** recurrent respiratory tract infections, children, metabolic activity, short chain fatty acids, oropharyngeal microflora

doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-72-78

**Medvedeva Evgeniya A.** – Research Fellow, Children's Infections Disease Department<sup>1</sup>  
 ✉ 1/3–4 Rubtsovsko-Dvortsovaya ul., Moscow, 107014, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 269 24 01.  
 E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

**Meskina Elena R.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatric Infections<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation