

Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

О.И. Пикуза¹, Р.А. Файзуллина¹, А.М. Закирова¹, Е.А. Самороднова¹, Е.В. Волянюк²,
Э.Л. Рашитова¹, Е.В. Яздани¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Colonization resistance of buccal epitheliocytes as an indicator of mucosal immune homeostatic resources in children with recurrent respiratory diseases

O.I. Pikuza¹, R.A. Faizullina¹, A.M. Zakirova¹, E.A. Samorodnova¹, E.V. Volianiuk²,
E.L. Rashitova¹, E.V. Yazdani¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Особый интерес вызывает изучение колонизационной резистентности полости рта как физиологического феномена, отражающего способность микробиоты и макроорганизма в кооперации защищать экосистему полости рта от патогенов.

Цель исследования. Оценка значения показателей колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов как маркера гомеостатических ресурсов мукозального иммунитета при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей.

Материалы и методы. Обследованы 232 (5–16 лет) ребенка, в том числе 56 детей с острым бронхитом, 73 — с рецидивирующим бронхитом, 103 — с внебольничной пневмонией. Группа контроля включала 31 условно здорового ребенка аналогичного возраста и пола. Использованы общепринятые параклинические и лабораторно-инструментальные методы, этиологическая верификация вирусов и бактерий, индекс колонизации и искусственная колонизация буккальных эпителиоцитов, антиадгезивная активность слюны.

Результаты. 64,38% детей с рецидивирующим бронхитом и 72,82% с внебольничной пневмонией имели отягощенный перинатальный анамнез и уже в 3 мес имели признаки острых респираторных заболеваний. Вирусные антигены выявлены у 63,36% детей. Выявлена обратная зависимость между показателями искусственной колонизации и адгезией *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах: чем ниже значения искусственной колонизации, тем чаще регистрировались пневмония и рецидивирующий бронхит. Установлено существенное снижение антиадгезии слюны при рецидивирующем бронхите и внебольничной пневмонии, достоверно отличающееся не только от контроля, но и от таковой у пациентов с острым бронхитом. Пациенты с существенным снижением антиадгезии слюны оказываются в крайне неблагоприятных условиях по срыву адаптационных резервов мукозальной защиты организма.

Заключение. Снижение показателей индекса колонизации, антиадгезивной активности слюны на фоне возрастающих параметров искусственной колонизации у детей с рецидивирующим бронхитом и внебольничной пневмонией указывают на глубокий дисбиоз. Доказана высокая прогностическая значимость скрининговых подходов в оценке гомеостатических ресурсов мукозальной защиты полости рта при бронхолегочной патологии у детей.

Ключевые слова: дети, мукозальный иммунитет, колонизационная резистентность, экспресс-тесты.

Для цитирования: Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л., Яздани Е.В. Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 45–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-45-52

Of particular interest is the study of colonization resistance of the oral cavity as a physiological phenomenon that reflects the ability of the microbiota and macroorganism in cooperation to protect the ecosystem of the oral cavity from pathogens.

Purpose is to evaluate the significance of indicators of colonization resistance of buccal epithelial cells as a marker of homeostatic resources of mucosal immunity in recurrent respiratory diseases in children.

Material and methods. 232 (5–16 years old) children were examined, including 56 children with acute bronchitis, 73 with recurrent bronchitis, 103 with community-acquired pneumonia. The control group included 31 apparently healthy children of the same age and sex. Used: conventional paraclinical and laboratory-instrumental methods, etiological verification of viruses and bacteria, colonization index and artificial colonization of buccal epitheliocytes, antiadhesive activity of saliva.

Results. 64.38% of children with recurrent bronchitis and 72.82% of children with community-acquired pneumonia were born from an aggravated pregnancy and already at 3 months had signs of acute respiratory diseases. Viral antigens were detected in 63.36% of children. An inverse relationship was found between the indicators of artificial colonization and adhesion of *Candida albicans* on buccal epithelial cells — the lower the values of artificial colonization, the more often pneumonia and recurrent bronchitis were recorded. A significant decrease in saliva antiadhesion was found in recurrent bronchitis and community-acquired pneumonia, significantly different not only from the control, but also from patients with acute bronchitis. This contingent of patients finds itself in extremely unfavorable conditions due to the disruption of the adaptive reserves of the mucosal defense of the body.

Conclusion. A decrease in the index of colonization, antiadhesive activity of saliva against the background of increasing parameters of artificial colonization in children with recurrent bronchitis and community-acquired pneumonia indicate deep dysbiosis. The high significance of screening approaches in assessing the homeostatic resources of mucosal protection of the oral cavity in children with bronchopulmonary pathology has been proven.

Key words: children, mucosal immunity, colonization resistance, rapid tests.

For citation: Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Samorodnova E.A., Volyanyuk E.V., Rashitova E.L., Yazdani E.V. Colonization resistance of buccal epitheliocytes as an indicator of mucosal immune homeostatic resources in children with recurrent respiratory diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 45–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-45-52

В педиатрической науке и практике активно обсуждается вопрос использования неинвазивных методов диагностики заболеваний детского возраста и новых индикаторных приемов, направленных на выявление топических биомаркеров воспаления [1, 2]. В связи с этим большое значение приобретают разработка и внедрение в практическое здравоохранение экспресс-методов, на основе которых возможны дифференцированный подход к диагностике в течение короткого времени, оценка прогноза заболевания, определение тактики лечебных мероприятий, порой опережающей развитие клинической симптоматики патологического процесса [3, 4]. Главное преимущество тестов для экспресс-диагностики состоит в скорости получения результатов, а их простота выполнения определяет область применения [1, 2].

В последние годы установлено, что эпителиальные клетки слизистых оболочек занимают активную позицию в системе гуморального клеточного гомеостаза. Это справедливо для всех слизистых оболочек, в том числе для буккальных эпителиоцитов — одной из самых доступных для анализа категории клеток. Барьерная функция слизистых оболочек респираторного тракта, заключающаяся в предотвращении фиксации и проникновения патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма, осуществляется комплексом защитных механизмов: лизоцином, цитокиновой системой, факторами адаптивного иммунитета и др. Особый интерес вызывает изучение колонизационной резистентности полости рта, своеобразие которой состоит в том, что функционирующие в ротовой полости меха-

низмы защиты находятся под постоянным двойным влиянием как организма, так и окружающей среды. Колонизационная резистентность является физиологическим феноменом, отражающим способность микробиоты и макроорганизма в кооперации защищать экосистему полости рта от патогенов [5, 6]. Следовательно, изучая особенности данного биотопа, можно получить информацию о состоянии функционального резерва мукозальной защиты, снижение которого открывает доступ патологической микробиоте во внутреннюю среду, вызывая перестройку системного иммунитета и гомеостаза [7, 8]. В облигатной микробиоте ротоглотки доминируют оральные стрептококки: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*. Их протективный эффект реализуется через комплекс механизмов, связанных с метаболизмом представителей индигенной микробиоты эпителия слизистой оболочки полости рта, и служит интегральным отражением резистентности организма. Для характеристики функциональной перестройки мукозальных эпителиоцитов предложено исследование естественной колонизации буккальных эпителиоцитов и степени их адгезивности для *Candida albicans* [9]. Его суть заключается в регистрации нормобиоты ротовой полости с использованием экспресс-методов, требующих минимального количества материала и позволяющих получить полный ответ о состоянии мукозального статуса через 1–2 ч, что чрезвычайно ценно при внедрении их в лечебные учреждения для мониторинга прогноза течения инфекционно-воспалительных процессов в респираторном тракте [10, 11].

В структуре заболеваемости в детском возрасте одно из ведущих мест занимает класс болезней органов дыхания, который в количественном отношении формируется главным образом за счет острых респираторных инфекций. Именно данная патология служит, как правило, дебютом развития воспалительного поражения бронхов и легочной паренхимы [12–14]. Весьма перспективны поиск и раскрытие ведущих звеньев патогенеза воспалительного процесса в легочной паренхиме, на основе изучения которых возможны доклиническая диагностика, правильная оценка прогноза течения заболевания, выбор тактики лечения [10, 15]. К таким звеньям патогенеза относятся факторы, которые раньше всего включаются в развитие патологического процесса, определяют его направленность и наиболее ярко отражают состояние внутренней среды организма, а потому рассматриваются как универсальные эффекторы гомеостаза.

Все изложенное определило цель нашего исследования: оценить прогностическую значимость показателей колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов как маркера гомеостатических ресурсов мукозального иммунитета при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пикуза Ольга Ивановна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5332–8630 e-mail: azakirova@gmail.com

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7209–5737

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2976–0807

Самороднова Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2668–3746

Рашитова Элина Ленаровна — лаборант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1450–8254

Яздани Екатерина Вячеславовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0644–5142

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Волянюк Елена Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0003–2342–3092

420012 Казань, ул. Бутлерова, 36/Муштары 11, кор. 1

Характеристика детей и методы исследования

В детском стационаре ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани проведено пилотное одноцентровое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование. С января 2021 г. по январь 2022 г. обследованы 263 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет. Основную группу составили 232 пациента с острой бронхолегочной патологией (106 девочек и 126 мальчиков); контрольную группу — 31 ребенок (14 девочек и 17 мальчиков), проживающие в экологически неблагоприятных районах Казани. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Структура заболевания пациентов основной группы была следующей: с неосложненной внебольничной пневмонией — 103 человека, острым бронхитом — 56, рецидивирующим бронхитом — 73. Диагноз установлен в соответствии с действующими согласительными документами (протоколы МЗ РФ 2018–2022 гг.). Лечение пациентов с указанными заболеваниями проводили с учетом современных терапевтических стратегий.

Пациенты из группы риска (группа контроля) в течение 3 мес, предшествующих обследованию, не имели острых воспалительных заболеваний и были здоровы на момент осмотра, их физическое развитие соответствовало нормальным центильным величинам.

Критерии включения: возраст от 5 до 16 лет; подписание добровольного информированного согласия; отсутствие иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной терапии за 3 мес до включения в исследование; отсутствие специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на результаты исследования.

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний органов дыхания, хронической патологии ЛОР-органов, аллергических заболеваний; обострение хронической воспалительной патологии других органов и систем, а также наличие острой инфекционной патологии, лихорадки; применение иммуномодулиру-

ющей, противовирусной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до поступления в стационар.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией 2013 г. (Declaration Helsinki). Информированное согласие получено от пациентов в возрасте от 15 до 16 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом №323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

Для постановки диагноза всем детям были выполнены общеклиническое обследование с применением стандартных параклинических методов, а также лабораторно-инструментальных исследований. Исследования проводили в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Общеклинические методы включали сбор анамнеза по данным истории развития детей, выписке из медицинской карты стационарного пациента и опроса родителей/законных представителей; ежедневное наблюдение за детьми с момента поступления до выписки; оценку соматического здоровья. Параклинические и лабораторно-инструментальные методы обследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, определение насыщения (сатурации) крови кислородом.

Верификацию вирусной инфекции у госпитализированных пациентов осуществляли иммунофлуоресцентным методом обнаружения вирусных антигенов в эпителии носовых ходов с помощью препаратов стандартных флюоресцирующих антител, полученных в ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» при Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева. Серологические реакции — торможения гемагглютинации (РТГА) и непрямой гемагглютинации (РНГА) выполнены в лаборатории Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Таблица 1. Распределение обследуемых пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of study patients by sex and age

Группа	Пол				Возраст, годы			
	девочки	p	мальчики	p	5–9	p	10–16	p
Основная (n=232)	106 (45,69)	0,0012	126 (54,31)	0,0013	135 (58,19)	0,0023	97 (41,81)	0,0009
Внебольничная пневмония (n=103)	45 (43,69)	0,0367	58 (56,31)	0,0312	61 (59,22)	0,0325	42 (40,78)	0,0246
Острый бронхит (n=56)	27 (48,21)	0,0471	29 (51,79)	0,0416	33 (58,93)	0,0482	23 (41,07)	0,0372
Рецидивирующий бронхит (n=73)	34 (46,57)	0,0464	39 (53,43)	0,3942	41 (56,16)	0,0415	32 (43,84%)	0,0273
Группа контроля (n=31)	14 (45,16)		17 (54,84)		23 (74,19)		8 (25,81)	

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа (%). p — по отношению к контролю.

В работе использовали флуоресцирующие иммуноглобулины к вирусам гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальному, рино- и аденовирусам.

Мукозальный иммунитет у обследованных детей изучали, исследуя колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта, ее устойчивость к заселению «посторонними» бактериями на буккальном эпителии. О естественной колонизации судили по числу клеток *S. salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Результаты оценивали по балльной системе с пересчетом на индекс колонизации. Индекс колонизации буккального эпителия вычисляли по методу А.Н. Маянского, основанному на подсчете оральных стрептококков [9]. Для изучения искусственной колонизации буккального эпителия в соскоб со слизистой оболочки щек добавляли *C. albicans*, штамм которого получали из коллекции Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профилактики Минздрава Российской Федерации. После приготовления мазков просматривали 50 эпителиоцитов и высчитывали среднее количество грибов, адгезированных на одной клетке. Реакцию ставили по методу D. Goldman и E. Goetzel в модификации А.Н. Маянского (1987) [16]. Определение антиадгезивной активности проводили по методу J. Ofek и E. Beachey в модификации И.В. Маянской и соавт. (1987) [17]. Принцип методики заключается в оценке способности слюны больного предотвращать адгезию микробных клеток на буккальные эпителиоциты донора. Полученные результаты выражали в условных единицах (усл. ед.).

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7,0 (StatSoft, США) for Windows. При проверке выборки на нормальность для количественных признаков выборки были рассчитаны стандартизованная асимметрия (standardized skewness) и стандартизованный эксцесс (standardized kurtosis). Если эти рассчитанные значения стандартизованной асимметрии и стандартизованного эксцесса выходили за пределы диапазона от -2 до $+2$, то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Данные представлены для показателей, имеющих ненормальное распределение, в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1; Q3$ — первый и третий квартили; для показателей, имеющих нормальное распределение в виде $M \pm \delta$, где M — среднее значение, δ — стандартное отклонение. Различия между двумя группами определяли с использованием критерия t Стьюдента для сравнения средних значений двух выборок (для выборок, имеющих нормальное распределение) и с использованием критерия W Вилкоксона для сравнения медиан двух выборок (для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального). Взаимосвязь между количественными данными оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. При коэффициенте корреляции $\leq 0,19$ корреляция была очень слабой,

при $0,20-0,29$ — слабой, при $0,30-0,49$ — умеренной, при $0,50-0,69$ — средней, при коэффициенте $>0,70$ — сильной. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование пилотное, расчет объема выборки не проводили.

Результаты

Пациенты с острым и рецидивирующим бронхитом были госпитализированы в среднетяжелом состоянии на 3–5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела в 44 (34,11%) случаях, боль в горле в 58 (44,96%) случаях, частый навязчивый сухой кашель — 81 (62,79%), кашель с отхождением мокроты — в 48 (37,21%) и симптомы интоксикации — в 37 (28,68%) случаях. Дети с внебольничной пневмонией были госпитализированы на более поздних сроках (5–9-й день), что мы рассматривали, как малосимптомное течение процесса в легких на фоне острых респираторных заболеваний с последующей манифестацией. При поступлении интоксикационный синдром регистрировался у 100 (97,08%) пациентов, респираторный синдром был представлен сухим кашлем — у 44 (42,72%), влажным — у 54 (52,43%) пациентов. Обращала внимание скудность физикальных изменений легких у 53 (51,46%) детей: отсутствие типичных аускультативных признаков, торпидность течения болезни, отсутствие выраженной воспалительной реакции в гематологических анализах.

При анализе клинико-анамнестических данных наблюдаемых пациентов основной и контрольной групп мы учитывали факторы социального анамнеза (тип семьи пациентов, жилищно-бытовые условия, организацию отдыха детей), из медико-биологических факторов наибольшее внимание уделили состоянию здоровья родителей, течению пренатального периода и раннего детства пациентов. Наиболее существенно выделялись пациенты с рецидивирующим бронхитом и внебольничной пневмонией. Именно у них отрицательные социальные и медико-биологические факторы в сочетании с ранней социализацией регистрировались в 2 раза чаще, чем у детей с острым бронхитом. Так, по анамнестическим данным, 47 (64,38%) детей с рецидивирующим бронхитом и 75 (72,82%) с внебольничной пневмонией имели отягощенный перинатальный анамнез, в 40 (54,79%) и 72 (69,9%) случаев соответственно находились на искусственном вскармливании, уже с 3-го месяца имели первые признаки острых респираторных заболеваний. В более раннем возрасте начали посещать детский сад 36 (49,32%) пациентов с рецидивирующим бронхитом и 15 (14,56%) — с внебольничной пневмонией.

Положительный анализ на антигены исследуемых вирусов имелся в 147 (63,36%) случаях. В антигенной структуре в исследуемой группе преобладали аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, а также их сочетание (табл. 2).

Оценка индекса естественной колонизации буккальных эпителиоцитов и искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов у детей представлена в табл. 3.

В зависимости от топики воспалительного поражения респираторного тракта отмечена неоднородность колонизации буккальных эпителиоцитов оральными стрептококками. В наибольшей степени страдала колонизационная резистентность у пациентов с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом. Дефицит показателей адгезии облигатной микробиоты полости рта отражает низкий потенциал колонизационной резистентности мукозальной защиты у детей. Это подтверждено в настоящем исследовании увеличением количества условно-патогенной флоры, тестируемой нами в реакции искусственной колонизации с *C. albicans*. Путем корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость между показателями искусственной колонизации и адгезией *C. albicans* на буккальных эпителиоци-

тах. Так, чем ниже были показатели искусственной колонизации, тем чаще регистрировались воспалительные поражения паренхимы легких и рецидивирующий бронхит, что подтверждается наличием прямой корреляции между показателями антиадгезивной активности слюны и индексом колонизации (табл. 4). Чем ниже были параметры антиадгезивной активности, тем больше был выражен дефицит облигатной микробиоты. Из приведенных данных следует, что пациенты с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом имеют низкий адаптационный резерв мукозальной защиты.

Обсуждение

Респираторная патология доминирует в структуре общей заболеваемости во всех возрастных группах. В последние годы отмечена трансформация течения заболеваний органов дыхания за счет снижения доли фатальных и тяжелых форм болезни на фоне нарастающего числа пациентов с вялотекущими,

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от выделенных вирусных антигенов

Table 2. Distribution of patients depending on the isolated viral antigens

Этиологический агент	Острый бронхит (n=56)	Рецидивирующий бронхит (n=73)	Внебольничная пневмония (n=103)	p
	1	2	3	
Аденовирусный	6 (10,71)	15 (20,55)	7 (6,79)	$p_{1-2}=0,0367$ $p_{1-3}=0,0481$ $p_{2-3}=0,0224$
Респираторно-синцитиальный	3 (5,36)	25 (34,25)	9 (12,33)	$p_{1-2}=0,0738$ $p_{1-3}=0,0274$ $p_{2-3}=0,0368$
Парагриппозный	10 (17,86)	2 (2,74)	4 (3,88)	$p_{1-2}=0,0232$ $p_{1-3}=0,0383$ $p_{2-3}=0,0749$
Риновирусный	19 (33,93)	1 (1,37)	1 (0,97)	$p_{1-2}=0,0085$ $p_{1-3}=0,0039$ $p_{2-3}=0,0597$
Сочетанные вирусные антигены	21 (37,5)	23 (31,51)	1 (0,98)	$p_{1-2}=0,0429$ $p_{1-3}=0,0037$ $p_{2-3}=0,0061$
Всего	59 (40,13)	66 (44,89)	22 (14,96)	

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа (%).

Таблица 3. Показатели колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов у обследованных детей, усл. ед.

Table 3. Indicators of colonization resistance of buccal epitheliocytes in the examined children, standard units

Группа	Индекс колонизации	p	Искусственная колонизация	p	Коэффициент корреляции r	p
Основная (n=232)						
Острый бронхит (n=56)	1,86±0,07	0,0489*	7,21±0,8	0,0672*	0,26	0,0498
Рецидивирующий бронхит (n=73)	1,28±0,09	0,0312*	13,87±0,48	0,0117*	0,65	0,0015
Внебольничная пнев- мония (n=103)	0,89±0,11	0,0173*	14,55±1,21	0,0093*	0,73	0,0009
Группа контроля (n=31)	2,03±0,02	—	6,34±0,67	—	—	—

Примечание. * — p по отношению к контролю.

Таблица 4. Показатели антиадгезивной активности слюны в зависимости от нозологии бронхолегочного процесса у обследованных детей, усл. ед.

Table 4. Indicators of antiadhesive activity of saliva depending on the nosology of the bronchopulmonary process in the examined children, arb. units

Нозология	Антиадгезивная активность слюны	<i>p</i>	Индекс колонизации	<i>p</i>	Коэффициент корреляции <i>r</i>	<i>p</i>
Острый бронхит (<i>n</i> =56)	0,51±0,03	0,0672*	1,86±0,07	0,0489*	0,54	0,0498
Рецидивирующий бронхит (<i>n</i> =73)	0,36±0,04	0,0117*	1,28±0,09	0,0312*	0,62	0,0015
Внебольничная пневмония (<i>n</i> =103)	0,27±0,05	0,0093*	0,89±0,11	0,0173*	0,71	0,0009
Группа контроля (<i>n</i> =31)	0,69±0,05		2,03±0,02			

Примечание. * — *p* по отношению к контролю.

затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов с частичной эрадикацией возбудителя, с отсутствием полного клинико-иммунологического и рентгенологического завершения воспалительного процесса. Такие пациенты в дальнейшем пополняют группу часто болеющих детей, которые составляют до 65,1% в детской популяции и имеют особенности в течении, лечении и реабилитации после перенесенного заболевания [18–21].

Поскольку входными воротами для патогенов при заболеваниях респираторного тракта служат оболочки полости рта, первый и необходимый этап инициации патологического процесса — преодоление колонизационной резистентности. Именно нормальная микробиота ротоглотки играет роль биологического барьера у организма, препятствующего заселению патогенных микроорганизмов на буккальном эпителии [22–24]. Мукозальный иммунитет изучали с использованием экспресс-методов оценки искусственной колонизации, индекса колонизации и антиадгезивной активности слюны, требующих минимального количества затрат времени и неинвазивного забора биологического материала [2, 6, 17, 25]. Присутствие менее типичных для данного биотопа микроорганизмов (в наших исследованиях *C. albicans*) отражает ослабление колонизационной резистентности, сигнализируя о дестабилизационных процессах, сфокусированных на уровне слизистых оболочек. Отмечена неоднородность уровня колонизации буккального эпителия оральными стрептококками в зависимости от топики воспалительного поражения респираторного тракта. В наибольшей степени страдала коло-

низационная резистентность у пациентов с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом. Пациенты с рекуррентными респираторными заболеваниями оказываются в крайне неблагоприятных условиях вследствие дефицита адаптационных резервов мукозальной защиты организма ребенка.

Пролиферация условно-патогенной флоры (в наших исследованиях *C. albicans*) и патогенных микроорганизмов на фоне дефицита нормобиоты отражает снижение функционального потенциала мукозальной защиты при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей, дестабилизация которой более выражена при воспалительном поражении легочной ткани и рецидивирующем течении хронического бронхита в отличие от острого бронхита. Это требует пристального внимания педиатра для персонализированного подхода к назначению терапии детям и последующей реабилитации.

Выводы

1. Установлен дефицит адаптационной устойчивости слизистых оболочек полости рта у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в виде снижения индекса колонизации буккальных эпителиоцитов и антиадгезивной активности слюны, степень выраженности которой зависит от нозологии заболевания респираторного тракта.

2. Полученные данные о перестройке функционального потенциала мукозальной защиты свидетельствуют об информативности представленных скрининговых индикаторных тестов в оценке прогноза течения бронхолегочного процесса в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Генералова Е.В. Современные возможности индикации гомеостатических резервов при бронхитах у детей. Казанский медицинский журнал 2016; 97(1): 41–47. [Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Generalova E.V. Modern possibilities of indication of homeostatic reserves in bronchitis in children. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2016; 97(1): 41–47. (in Russ.)]
2. Пикуза О.И., Закирова А.М., Мороз Т.Б. Клиническая эффективность скринингового подхода к дифференцированному назначению антибактериальной терапии детям с острым тонзиллофарингитом. Казанский медицинский журнал 2020; 101(6): 805–811. [Pikuza O.I., Zakirova A.M., Moroz T.B. Clinical efficacy of a screening approach to the differentiated prescription of antibiotic therapy in children with

- acute tonsillopharyngitis. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2020; 101(6): 805–811. (in Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020–805
3. Кошкаркина Е.А., Ковалишениа О.В., Саперкин Н.В., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Чеканина О.М. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний. Фундаментальная и клиническая медицина 2020; 5(4): 21–29. [Koshkarina E.A., Kovalisheniya O.V., Saperkin N.V., Krasnov V.V., Zubarov P.G., Chekanina O.M. Assessment of current laboratory diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina 2020; 5(4): 21–29. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2020–5–4–21–29
4. Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А. Ю., Межидов К. С., Дохиужаева Ж.И. Иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов ротавируса и аденовируса в дифференциальной диагностике острых болей в животе у детей на догоспитальном этапе. Педиатрическая фармакология 2018; 15(3): 212–217. [Romanova E.A., Namazova-Baranova L.S., Dyakonova E.Yu., Romanov A. Yu., Mezhdov K. S., Dohshukaeva Zh.I. Express Immunochromatographic Detection of Rotavirus and Adenovirus Antigens in Pre-Hospital Differential Diagnosis of Acute Abdominal Pain in Children. Pediatricheskaya farmakologiya 2018; 15(3): 212–217. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v15i3.1900
5. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвицкий Ю.В., и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. Иммунология 2015; 36 (5): 290–295. [Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Nesvizhsky Yu.V. et al. Microflora, mucosal colonization resistance and mucosal immunity. Immunologiya 2015; 36(5): 290–295. (in Russ.)]
6. Новое в физиологии мукозального иммунитета. Под ред. А.В. Караулова, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, Ю.В. Несвицкого. М.: Изд-во Первого Моск. гос. мед. ун-та им. И.М. Сеченова, 2015; 167. [New in the physiology of mucosal immunity. Edited by A.V. Karaulova, V.A. Aleshkina, S.S. Afanasieva, Yu.V. Nesvizhskogo. M.: Publishing House of the First Moscow State Medical University. THEM. Sechenova, 2015; 167. (in Russ.)]
7. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей. Лечащий врач 2017; 11: 55–56. [Galimova L.F., Pikuza O.I., Suleimanova Z.Ya., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. The indicating role of cellular content in nasal secretions in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children. Lechashchii vrach 2017; 11: 55–56. (in Russ.)]
8. Маланicheva Т.Г., Мизерницкий Ю.Л., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Состояние мукозального иммунитета у детей с внебольничной пневмонией на фоне сниженной резистентности организма. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(6): 105–111. [Malanicheva T.G., Mizernitskiy Yu.L., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. The state of mucosal immunity in children with community-acquired pneumonia against the background of reduced body's resistance. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99(6): 105–111. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–105–111
9. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003; 272. [Mayansky A.N. Lectures on immunology. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2003; 272. (in Russ.)]
10. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. Медицина экстремальных ситуаций 2017; 61(3): 8–24. [Khaitov M.R., Ilyina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies. Meditsina ekstremal'nykh situatsii 2017; 61(3): 8–24. (in Russ.)] URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=30453716
11. Parsons A., Matero P., Adams M., Yeh K.B. Examining the utility and readiness of mobile and field transportable laboratories for biodefence and global health security-related purposes. Global Security: Health, Science and Policy. 2018; 3(1): 1–13. DOI:10.1080/23779497.2018.1480403
12. Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А., Закирова А.М. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения внебольничной пневмонии у детей школьного возраста. Казанский медицинский журнал 2018; 99(4): 606–610. [Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Samorodnova E.A., Zakirova A.M. Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2018; 99(4): 606–610. (in Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018–606
13. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(1): 9–21. [Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(1): 9–21. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21
14. Лесина О.Н., Баранова И.П., Коннова О.А., Сосновский А.Е. Преморбидные, клинические и лабораторные предикторы тяжести внебольничных пневмоний у детей. Теоретические и прикладные аспекты современной науки 2015; 9–3: 44–48. [Lesina O.N., Baranova I.P., Konnova O.A., Sosnovsky A.E. Premorbid, clinical and laboratory predictors of the severity of community-acquired pneumonia in children. Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki 2015; 9–3: 44–48. (in Russ.)]
15. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Доктор.ру 2015; 13(114): 28–30. [Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. Doktor.ru 2015; 13(114): 28–30. (in Russ.)]
16. Маянский А.Н., Воробьева О.И., Малышева Э.Ф., Малышев Ю.В. Взаимоотношения между естественной колонизацией и адгезией бактерий к буккальному эпителию у человека. Журнал микробиологии 1987; 2: 18–20. [Mayansky A.N., Vorobieva O.I., Malysheva E.F., Malyshev Yu.V. The relationship between natural colonization and adhesion of bacteria to buccal epithelium in humans. Zhurnal mikrobiologii 1987; 2: 18–20. (in Russ.)]
17. Маянская И.В., Малышева Э.Ф., Салина Е.В., Власова И.Н. Антиадгезивные свойства слюны у здоровых детей. Педиатрия 1987; 12: 47–49. [Mayanskaya I.V., Malysheva E.F., Salina E.V., Vlasova I.N. Anti-adhesive properties of saliva in healthy children. Pediatriya 1987; 12: 47–49. (in Russ.)]
18. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003; 179. [Albitskiy V.Yu., Baranov A.A., Kamaev I.A. Frequently ill children. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2003; 179. (in Russ.)]
19. Пикуза О.И., Закирова А.М. Новые пути к повышению качества лечения очаговых вариантов острых пневмоний у детей школьного возраста. Казанский медицинский журнал 2006; 87(приложение): 100 [Pikuza O.I., Zakirova A.M. New ways to improve the quality of treatment of focal variants of acute pneumonia in school-age children. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2006; 87(app): 100. (in Russ.)]
20. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. М.: 2006; 304. [Pulmonology of childhood: problems and solutions. Edited by Yu.L. Mizernitskiy, A.D. Tsaregorodtsev. M.: 2006; 304. (in Russ.)]

21. *Таточенко В.К.* К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций. Педиатрическая фармакология 2008; 5(4): 128–132. [*Tatochenko V.K.* On the issue of symptomatic treatment of acute respiratory infections. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2008; 5(4): 128–132. (in Russ.)]
22. *Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воронаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В.* Роль микробиоценоза и врожденного иммунитета в мукозальных защитных реакциях воспаления. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика 2013; 17(4): 3–10. [*Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Aleshkin A.V.* The role of microbiocenosis and innate immunity in mucosal protective reactions of inflammation. *Fiziologiya i patologiya immunoj sistemy. Immunofarmakogenomika* 2013; 17(4): 3–10. (in Russ.)]
23. *Матвеева Л.А.* Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993; 276. [*Matveeva L.A.* Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Publishing House Vol. un-ta, 1993; 276. (in Russ.)]
24. *Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю.* Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2015; 17(4): 4–13. [*Shabashova N.V., Danilova E.Yu.* Mucosal immunity and oral microbiota (review). *Problemy meditsinskoi mikologii* 2015; 17(4): 4–13. (in Russ.)]
25. *Маянский А.Н., Абаджиди М.А., Маянская И.В., Заславская М.И., Махрова Т.В.* Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 2004; 8: 31–34. [*Mayansky A.N., Abadjidi M.A., Mayanskaya I.V., Zaslavskaya M.I., Makhrova T.V.* Reactivity of buccal epitheliocytes: indication of local and general impairment in hemostasis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2004; 8: 31–34. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.