



Влияние карбоцистеина на выраженность кашля и компоненты местного иммунитета слизистых оболочек на фоне ОРВИ у детей

Н.А. Геппе¹, М.Д. Великоретская¹, И.В. Озерская¹✉, Т.Н. Кожевникова², Р.М. Файзуллина³, С.И. Шаталина¹, Н.К. Зискина¹, Е.А. Сидерко¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, г. Тула

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние карбоцистеина на течение кашля и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне у детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и наличие корреляции между уровнем sIgA в слюне и суммарным индексом кашля.

Дизайн: многоцентровое наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 156 детей старше 2 лет ($4,4 \pm 1,2$ года) с ОРВИ. Все пациенты получали карбоцистеин в возрастной дозировке. Суммарный индекс кашля и концентрацию sIgA в слюне измеряли на 1–2-е и на 7–10-е сутки от начала ОРВИ.

Результаты. Суммарный индекс кашля значимо уменьшился у 98,7% пациентов к 7–10-му дню заболевания. Уровень sIgA в слюне исходно составлял 26,49 (8,94; 56,51) мкг/мл, в динамике — 30,07 (8,52; 60,40) мкг/мл (значимые различия не выявлены). Прирост уровня sIgA в динамике отмечен у 43,6% пациентов, при этом у подавляющего большинства он был существенным и составил 20% и более от исходного значения. Снижение концентрации sIgA в динамике наблюдалось у 55,8% пациентов, у одного (0,6%) ребенка динамика отсутствовала. Выявлена значимая корреляция между концентрациями sIgA в слюне на первом и втором визитах ($p < 0,001$). Значимая корреляция между суммарным индексом кашля и уровнем sIgA не найдена.

Заключение. На фоне приема карбоцистеина отмечена существенная положительная динамика кашля. Концентрация sIgA в слюне и в норме, и на фоне ОРВИ варьирует в широких пределах. Изменения уровня sIgA в слюне в динамике у детей с ОРВИ были разнонаправленными. Дальнейшее изучение механизмов местного мукозального иммунитета может помочь в разработке подходов к лечению и профилактике ОРВИ.

Ключевые слова: карбоцистеин, секреторный иммуноглобулин А в слюне, острая респираторная вирусная инфекция у детей, кашель, мукозальный иммунитет.

Для цитирования: Геппе Н.А., Великоретская М.Д., Озерская И.В., Кожевникова Т.Н., Файзуллина Р.М., Шаталина С.И., Зискина Н.К., Сидерко Е.А. Влияние карбоцистеина на выраженность кашля и компоненты местного иммунитета слизистых оболочек на фоне ОРВИ у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):32–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-32-39



Carbocysteine Influence on Cough Severity and Local Mucosal Immunity in Acute Respiratory Viral Infections in Children

N.A. Geppе¹, M.D. Velikoretskaya¹, I.V. Ozerskaya¹✉, T.N. Kozhevnikova², R.M. Faizullina³, S.I. Shatalina¹, N.K. Ziskina¹, E.A. Siderko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Tula State University; 92 Lenin Ave., Tula, Russian Federation 300012

³ Bashkir State Medical University; 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of carbocysteine on cough and the level of secretory immunoglobulin A (sIgA) in saliva in children with acute respiratory viral infections (ARVI) and the presence of a correlation between the level of sIgA in saliva and the total cough index.

Design: Multicentre observational study.

Materials and methods. 156 children older than 2 years (4.4 ± 1.2 years) with ARVI were included in the study. All patients received carbocysteine at the age dosage. The total cough index and the concentration of sIgA in saliva were measured on days 1–2 and on days 7–10 from the onset of ARVI.

Results. The total cough index significantly decreased in 98.7% of patients by the 7–10th day of illness. The level of sIgA in saliva was initially 26.49 (8.94; 56.51) $\mu\text{g}/\text{ml}$, in dynamics — 30.07 (8.52; 60.40) $\mu\text{g}/\text{ml}$ (no significant differences were found). An increase in the level

✉ Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

of sIgA in dynamics was noted in 43.6% of patients, and in the vast majority of them the increase was significant — 20% or more. A decrease in the concentration of sIgA in dynamics was noted in 55.8% of patients. A significant correlation was found between sIgA concentrations in saliva at the first and second visits ($p < 0,001$). There was no significant correlation between the total cough index and sIgA levels.

Conclusion. A significant positive dynamic of cough was noted in patients with ARVI during treatment with carbocysteine. The concentration of sIgA in saliva varies within a wide range. A multidirectional change in the level of sIgA in saliva over time was noted in children with ARVI. Further study of the mechanisms of local mucosal immunity can help in the development of new approaches to the treatment and prevention of ARVI.

Keywords: carbocysteine, secretory immunoglobulin A in saliva, acute respiratory viral infections in children, cough, mucosal immunity.

For citation: Geppe N.A., Velikoretskaya M.D., Ozerskaya I.V., Kozhevnikova T.N., Faizullina R.M., Shatalina S.I., Ziskina N.K., Siderko E.A. Carbocysteine influence on cough severity and local mucosal immunity in acute respiratory viral infections in children. Doctor.Ru. 2023;22(3):32–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-32-39

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания занимают первое место как в общей структуре детской заболеваемости, так и среди всех инфекционных болезней. Возбудителями острых заболеваний респираторного тракта преимущественно становятся вирусы (> 200 групп, 6 семейств, 10 родов). Респираторный эпителий является не только входными воротами для возбудителей инфекций — именно там запускается каскад воспаления и формируется активный противовирусный ответ [1].

Местные факторы защиты слизистой оболочки респираторного тракта помогают предотвратить инфицирование и развитие клинически выраженного воспаления. Один из главных защитных механизмов респираторного тракта — система мукоцилиарного клиренса: реснички на поверхности эпителиальных клеток совершают синхронные биения в перичилиарном слое секрета, продвигая слизь к выходу из респираторного тракта [2]. По данным разных авторов, частота биения ресничек у детей достигает 10–15 Гц [3, 4].

Помимо реснитчатых клеток, в эпителиальном пласте имеются и бокаловидные клетки, продуцирующие слизь. Эффективность мукоцилиарного клиренса зависит как от координированной работы ресничек, так и от продукции адекватной по количеству и вязкости слизи [5].

Каскад воспаления в ответ на инфицирование приводит к повреждению респираторного эпителия. Происходят гибель и слущивание реснитчатых клеток, повреждение и потеря ресничек, снижение частоты биений и синхронности работы ресничек. При острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) отмечается значительное и длительное (до 32 дней) нарушение функции мукоцилиарного клиренса. Кроме того, за счет повышения проницаемости сосудов развивается отек слизистой оболочки [1].

На фоне воспаления увеличивается количество бокаловидных клеток, усиливается работа бронхиальных желез, что приводит к гиперпродукции слизи. Меняются и реологические свойства слизи в сторону повышения ее вязкости, что вносит дополнительный вклад в нарушение мукоцилиарного клиренса [6]. Мукоцилиарная недостаточность создает благоприятные условия для колонизации слизистой оболочки патогенными микроорганизмами.

В секрете слизистой оболочки респираторного тракта содержатся такие местные факторы защиты, как лизоцим, α - и β -дефензины, кателицидин, лактоферрин, ингибиторы протеаз, пептидазы, муцины, а также секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [5, 7, 8]. sIgA является основным классом иммуноглобулинов секретов слизистых оболочек и играет ключевую роль в их защите от проникновения патогенов (мукозальный иммунитет) [5, 9].

sIgA вырабатывается плазматическими клетками в слизистой оболочке. Сывороточный IgA существует преимущественно в форме мономера, в то время как секреторный

IgA представлен полимерными молекулами, в основном в форме димера [5, 10]. Такой димер sIgA представляет собой два соединенных мономера IgA и дополнительный полипептид, который называется секреторным компонентом. Образованный плазматическими клетками sIgA связывается с рецептором pIgR на базолатеральной поверхности эпителия, затем происходит эндоцитоз комплекса «рецептор — sIgA» и его транспорт в везикулах через эпителий на поверхность слизистой оболочки [10, 11].

Концентрация sIgA на поверхности слизистых зависит от наличия и функциональной активности эпителиального рецептора pIgR, который участвует в транспорте sIgA на поверхность слизистых [12]. Экспрессия pIgR может изменяться под действием провоспалительных цитокинов, поэтому воспаление слизистой оболочки иногда сопровождается локальным повышением секреции IgA [13]. На синтез иммуноглобулинов могут воздействовать многие факторы, такие как стресс, неполноценное питание, нарушение сна, а также инфекционные и неинфекционные заболевания [14]. На синтез IgA способны влиять и микробиота слизистой оболочки, и пробиотики [14, 15]. Так, например, показано, что *Lactobacillus paragasseri* sp. nov. (LG2055) стимулирует синтез и сывороточного IgA, и sIgA в слюне и предотвращает вирусные инфекции [14].

Молекулярная стабильность и выраженные противовоспалительные свойства sIgA обеспечивают защиту слизистых оболочек от микроорганизмов [16]. sIgA связывается с микроорганизмами, блокируя их адгезию на слизистых оболочках [5, 17], а также препятствует репликации вирусов в эпителии, нейтрализуя их путем слияния эндосом, транспортирующих sIgA от базальной части эпителия к апикальной, и эндосом с вирусом из апикальной части эпителия [13]. Внутриклеточная нейтрализация с помощью IgA показана при таких респираторных вирусах, как грипп и парагрипп [9].

Уровень sIgA может служить показателем местного мукозального иммунитета. В связи со сложностью и/или инвазивностью сбора назального и бронхиального секрета чаще всего в исследованиях определяют концентрацию sIgA в слюне [18–20].

Еще одним защитным механизмом респираторного тракта является кашель. У детей раннего возраста вследствие анатомо-физиологических особенностей (узость дыхательных путей, относительно густой бронхиальный секрет, затруднение его эвакуации из респираторного тракта, недоразвитие мышечной оболочки бронхов, слабый кашлевой рефлекс) кашель на фоне респираторных инфекций часто бывает неэффективным [21, 22].

Действие мукоактивных препаратов направлено на изменение реологических свойств слизи и стимуляцию выведения вязкого секрета из дыхательных путей. Представителем мукоактивных препаратов, относящихся к группе

мукорегуляторов, является карбоцистеин. Карбоцистеин изменяет состав продуцируемого секрета за счет активации фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов — сиаловой трансферазы. Регуляция соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета нормализует вязкость слизи и облегчает ее выведение.

Карбоцистеин снижает количество и активность бокаловидных клеток, регулируя выработку слизи. Изменения качественного состава слизи происходят без увеличения ее объема, что имеет большое значение в педиатрической практике [23].

Цель исследования: оценить влияние карбоцистеина на течение кашля и уровень sIgA в слюне у детей с ОРВИ и наличие корреляции между уровнем sIgA в слюне и суммарным индексом кашля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. было проведено многоцентровое наблюдательное исследование по оценке уровня sIgA в слюне у детей с ОРВИ на фоне терапии карбоцистеином. Центрами исследования стали Университетская детская клиническая больница ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва — профессор Геппе Н.А.), поликлиника № 1 Городской клинической больницы № 2 им. Е.Г. Лазарева (г. Тула — к. м. н. Кожевникова Т.Н.), Городская детская клиническая больница № 17 (г. Уфа — профессор Файзуллина Р.М.), Детская городская клиническая больница № 1 (г. Тверь — к. м. н. Ермакова И.Н.).

В исследование включены 156 детей старше 2 лет (средний возраст — $4,4 \pm 1,2$ года) с ОРВИ, сопровождавшейся кашлем. Длительность ОРВИ на момент включения в исследование не превышала 48 ч. Все пациенты имели показания к назначению муколитической терапии и получали карбоцистеин (Флюдитек) в возрастной дозировке в соответствии с утвержденной инструкцией по применению.

В ходе исследования определяли:

- суммарный индекс кашля и его изменение на фоне терапии карбоцистеином;
- число пациентов, выздоровевших к 7–10-му дню от начала заболевания;
- уровень sIgA в слюне и его изменение на фоне приема карбоцистеина;
- корреляцию между изменением уровня sIgA слюны и суммарным индексом кашля на фоне терапии карбоцистеином.

Суммарный индекс кашля оценивали дважды: при включении пациента в исследование (1–2-й день от начала заболевания) и через 7–10 дней от начала ОРВИ. Суммарный индекс кашля — сумма дневного и ночного индексов кашля. Он отражает оценку выраженности кашля пациентом и/или его родителями в баллах от 0 до 5.

Дневной индекс кашля:

0 баллов — кашель отсутствует;

1 балл — единичные эпизоды кашля;

2 балла — кратковременные эпизоды кашля более 2 раз;

3 балла — частый кашель, не влияющий на дневную активность;

4 балла — частый кашель, снижающий дневную активность;

5 баллов — тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность.

Ночной индекс кашля:

0 баллов — кашель отсутствует;

1 балл — кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля;

2 балла — кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз;

3 балла — кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз;

4 балла — частый кашель почти всю ночь;

5 баллов — кашель в течение большей части ночи, мешающий сну.

Уровень sIgA в слюне оценивали дважды: при включении пациента в исследование (1–2-й день от начала заболевания) и через 7–10 дней. За 30 минут до сбора слюны ребенок не пил и не принимал пищу. Стерильный ватный тампон помещали в ротовую полость на 2–3 минуты для пропитывания слюной. Затем тампон клали в специальную пробирку Salivette, закрывали крышкой и помещали в морозильную камеру. Концентрацию sIgA в слюне определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Законные представители всех детей подписывали добровольное информированное согласие на их участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Stata 14 и BioStat Pro 7.6.5. Применялись стандартные методы описательной статистики. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При отсутствии нормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25%; 75%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна — Уитни. Сравнение нескольких групп проводилось с помощью теста Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ выполняли при помощи коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития ОРВИ в анамнезе у включенных в исследование пациентов составляла от 1 до 8 раз в год (3,4 ± 1,4 раза в год). Отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 38 (24,4%) больных. На момент обследования у 25 (16%) детей имелись сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, хронический артрит, дискинезия желчевыводящих путей и др.). При включении в исследование у 20 (12,8%) участников диагностирована легкая ОРВИ, у 113 (72,5%) — средней тяжести, у 23 (14,7%) — тяжелая.

Повышение температуры тела наблюдалось у 76 (48,7%) пациентов, средняя продолжительность — $1,6 \pm 0,5$ дня. Сухой кашель был у 101 (64,7%), влажный — у 55 (35,3%) детей. Суммарный индекс кашля имел следующие значения: 2 балла — 32 (20,5%), 3 балла — 83 (53,2%), 4 балла — 13 (8,3%), 5 баллов — 20 (12,8%), 6 баллов — 8 (5,2%) пациентов. Ринит отмечен у 119 (76,3%) больных.

Поскольку исследование было наблюдательным, врачи, помимо карбоцистеина, могли также назначить другую терапию, кроме муколитиков (назальные солевые растворы, деконгестанты, противовирусные, при необходимости — антибактериальные препараты и др.).

На момент второго визита (7–10-й день от начала заболевания) 132 (84,6%) ребенка выздоровели, у остальных 24 (15,4%) зафиксированы нормализация температуры тела и положительная динамика кашля. Длительность ОРВИ у выздоровевших составила от 4 до 12 дней, средняя продолжительность — $8,0 \pm 1,4$ дня.

Суммарный индекс кашля на втором визите уменьшился у 154 (98,7%) больных и имел следующие значения: 0 баллов — 110 (70,5%), 1 балл — 34 (21,8%), 2 балла — 9 (5,8%), 3 балла — 3 (1,9%). Средняя продолжительность кашля — $6,5 \pm 1,8$ дня.

Выявлено статистически значимое снижение суммарного индекса кашля к 7–10-му дню заболевания ($p < 0,0001$) (табл. 1, рис. 1).

Уровень sIgA в слюне на первом визите (при включении пациентов в исследование) составил от 0,24 до 553,12 мкг/мл, медиана — 26,49 (8,94; 56,51) мкг/мл, на втором визите (7–10-й день заболевания) — от 0,12 до 408,20 мкг/мл, медиана — 30,07 (8,52; 60,40) мкг/мл. Значимые различия в концентрациях sIgA в слюне в начале заболевания и на 7–10-е сутки не выявлены ($p = 0,823$) (рис. 2).

Прирост уровня sIgA в динамике отмечен у 68 (43,6%) детей: у 16 он составил $< 20\%$, у 12 — от 20 до $< 50\%$, у 12 — от 50 до $< 100\%$, у 28 — 100% и более.

Таким образом, у 52 (76,5%) детей из этой группы прирост содержания sIgA был существенным и составил 20% и более от исходного значения. Медиана прироста — 15,59 (5,83; 31,29) мкг/мл.

Снижение концентрации sIgA в динамике произошло у 87 пациентов (55,8%): у 31 — на $< 20\%$, у 31 — от 20 до $< 50\%$, у 25 — от 50 до $< 100\%$. Медиана снижения: $-10,01$ ($-4,98$; $-21,02$) мкг/мл.

У одного (0,6%) ребенка динамика отсутствовала.

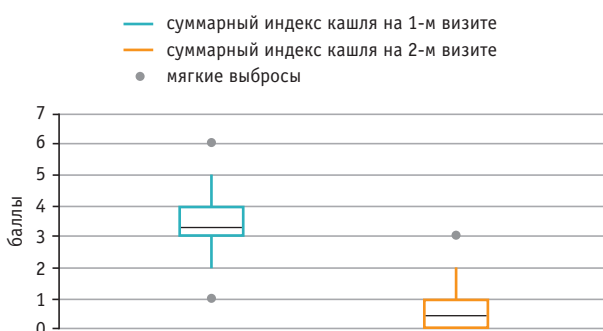
Таблица 1 / Table 1

Динамика суммарного индекса кашля, баллы
Changes in the total cough index, points

Значения	Визит 1 (1–2-й день болезни)	Визит 2 (7–10-й день болезни)
Min — Max	1–6	0–3
Медиана (Q1; Q3)	3 (3; 4)	0 (0; 1)
P	$< 0,0001$	

Рис. 1. Динамика суммарного индекса кашля, баллы

Fig. 1. Changes in the total cough index, points



При сравнении уровней sIgA в разных подгруппах не найдены статистически значимые различия этого показателя при легкой, среднетяжелой и тяжелой ОРВИ, а также у детей с наличием или отсутствием аллергологического анамнеза. Не выявлены и различия по суммарному индексу кашля между большими, у которых отмечен прирост содержания sIgA в динамике или его снижение/отсутствие динамики.

Обнаружена значимая корреляция между концентрациями sIgA в слюне на первом и втором визитах (коэффициент корреляции Спирмена — 0,7624, $t = 14,6208$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Значимая корреляция между суммарным индексом кашля и уровнем sIgA отсутствовала. Не найдена также корреляция между частотой ОРВИ в анамнезе и содержанием sIgA, между степенью тяжести ОРВИ и уровнем sIgA, между продолжительностью ОРВИ и изменением концентрации sIgA.

В данном исследовании зарегистрированы 7 эпизодов нежелательных явлений у 7 (4,5%) пациентов, в том числе ушиб, рвота, диарея, головная боль, крапивница, расцененные как не связанные с приемом карбоцистеина. Все нежелательные явления были легкими, не потребовали отмены препарата и завершились выздоровлением детей.

Рис. 2. Динамика концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне

Fig. 2. Changes in saliva secretory immunoglobulin A (sIgA) concentration

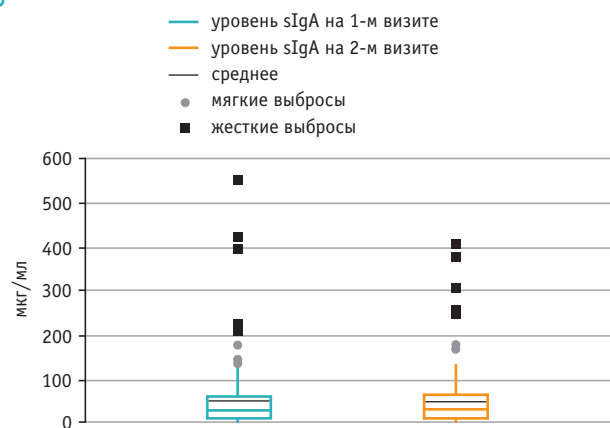
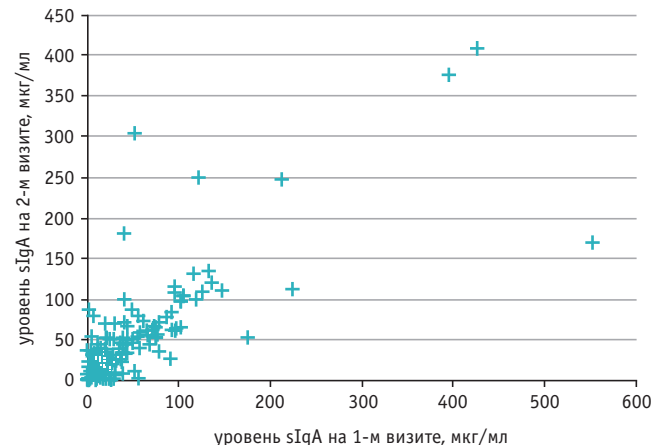


Рис. 3. Корреляция между уровнями секреторного иммуноглобулина А (sIgA) на первом и втором визитах

Fig. 3. Correlation between secretory immunoglobulin A (sIgA) levels at first and second visits

Scatter plot (Pearson R = 0,7635, n = 156)



ОБСУЖДЕНИЕ

Карбоцистеин оказывает положительное влияние на мукоцилиарный клиренс благодаря нормализации реологических свойств бронхиального секрета и стимуляции работы ресничек эпителия, преимущественно за счет увеличения амплитуды биения ресничек. Такой эффект достигается путем повышения внутриклеточного pH и усиления транспорта ионов хлора, что способствует уменьшению внутриклеточной концентрации ионов хлора [24, 25].

Кроме основного мукорегуляторного действия, карбоцистеин обладает важными дополнительными свойствами — антиоксидантным и противовоспалительным, что снижает возможность прикрепления бактерий к слизистой оболочке и репликации вирусов. Показано, что карбоцистеин уменьшает концентрации провоспалительных цитокинов (иммуноглобулинов 1, 6, 8) в респираторном эпителии в ответ на инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом, а также экспрессию рецептора в эпителии для риновируса. Карбоцистеин снижает адгезию на эпителии таких патогенов, как *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* [26].

По данным литературы, карбоцистеин оказывает положительное влияние на факторы местной иммунной защиты, усиливая выработку sIgA, лизоцима и сульфгидрильных групп компонентов слизи, регулирует фагоцитоз [27, 28]. При совместном использовании с антибиотиками при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей карбоцистеин повышает их эффективность вследствие разрушения бактериальных биопленок [27].

Клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость карбоцистеина подтверждены в ранее проведенных клинических исследованиях у детей с острыми респираторными заболеваниями: препарат значимо сокращал продолжительность кашля, длительность влажных хрипов в легких, выраженность бронхообструктивного синдрома, сроки госпитализации, а также способствовал уменьшению количества назального секрета, отечности слизистой носа, нормализации носового дыхания [23, 27, 29, 30]. В результате проведенного нами исследования также показано значительное уменьшение длительности кашля у детей с ОРВИ на фоне терапии карбоцистеином, что подтверждает его эффективность.

По данным клинических исследований, карбоцистеин имеет высокий профиль безопасности. В систематическом Кокрейновском обзоре, который включал 34 исследования с участием 2064 детей, подтверждена безопасность карбоцистеина при использовании у детей старше 2 лет с острыми респираторными инфекциями [31].

В ходе нашего исследования зарегистрированы всего 7 эпизодов нежелательных явлений легкой степени у 7 (4,5%) пациентов на фоне приема карбоцистеина, расцененных как не связанные с приемом препарата. Это свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата у детей старше 2 лет. У детей младше 2 лет широкое применение муколитиков, в том числе карбоцистеина, на фоне острых респираторных заболеваний не рекомендуется [32].

Местные защитные факторы слизистых респираторного тракта играют существенную роль в восприимчивости к инфекциям и тяжести течения респираторных заболеваний. Одним из ключевых показателей местного иммунитета слизистых является sIgA. Для оценки местного иммунитета широко используется исследование уровня sIgA в слюне. В нашем исследовании мы определяли содержание sIgA

в слюне, так как это неинвазивный и технически простой метод, подходящий для детей раннего возраста [20].

Получение назальных смывов для исследования уровня sIgA в назальном секрете вызывает неприятные ощущения у детей и требует активной кооперации, что трудно осуществить, особенно с детьми младшего возраста. Кроме того, наличие ринита (например, аллергического) будет влиять на концентрацию sIgA в назальном секрете [33]. Получение мокроты затруднено у детей младшего возраста, и кроме того, образец может содержать примесь слюны.

Уровень sIgA в слюне варьирует в норме в широких пределах, что затрудняет оценку нормальных значений (табл. 2) [18, 34–37]. Это связано как с естественными межличностными различиями, так и с применением различных методов сбора образцов слюны, их обработки, хранения и анализа.

На уровень sIgA в слюне могут влиять такие факторы, как возраст (в течение первой недели жизни sIgA в слюне практически отсутствует, а у детей младше 7 лет концентрация sIgA в слюне существенно ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых) [18, 38–42], а также скорость секреции слюны (чем она выше, тем ниже концентрация sIgA) [18, 36, 43].

Изучению местного мукозального иммунитета и его роли в патогенезе различных заболеваний уделяется сейчас пристальное внимание. В настоящее время даже обсуждается положение о том, что более важной ролью sIgA является не блокирование патогенных микроорганизмов на поверхности слизистых, а экскреция (выведение) антигенов из эпителия и подэпителиального пространства. Своевременная элиминация чужеродных антигенов из подэпителиального пространства предотвращает инфильтрацию иммунными клетками и развитие воспаления [50].

На данный момент опубликованы результаты множества исследований по оценке мукозального иммунитета в норме и при различных заболеваниях. Их результаты не всегда согласуются между собой.

Существует теория о нарушении базального уровня секреции IgA как о причине частых респираторных заболеваний.

Таблица 2 / Table 2

Концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне у детей разного возраста, по данным разных авторов [34, 44–49]
Saliva secretory immunoglobulin A (sIgA) concentration in children of various age, according to various sources [34, 44–49]

Исследование	Возраст, годы	Уровень sIgA в слюне, мкг/мл
de Farias D.G., Bezerra A.C. (2003) [44]	1–4	32,5 ± 21,0
Chawda J.G. и др. (2011) [45]	4–8	243,6 ± 48,7
Salvaggio J. и др. (1973) [34]	4–8	80,3 ± 30,8
Pandey S. и др. (2018) [46]	5–14	214,0 ± 27,6
Doifode D., Damle S. (2011) [47]	8–10	107,4 ± 15,2
Jagadesh Babu B. и др. (2017) [48]	8–12	183,8 ± 19,4
Lo Giudice G. и др. (2019) [49]	4–16	167,0 ± 45,0

Показано снижение содержания sIgA в слюне у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, но не имеющих очевидных признаков иммунодефицита. Более низкие уровни sIgA у таких детей могут быть в том числе и по причине его деградации микробными протеазами [36].

Отмечена существенная обратная корреляция между уровнем sIgA в слюне в здоровом состоянии и количеством перенесенных инфекций в год у детей 6 мес — 6 лет [20]. Показано также, что повышение концентрации sIgA в слюне сопровождалось снижением частоты ОРВИ (такие данные выявлены у спортсменов в восстановительном периоде после интенсивных тренировок и соревнований) [51, 52].

В других исследованиях связь низкого базального уровня sIgA в слюне и частой заболеваемости отсутствовала. Например, в исследовании у детей 6 мес — 4 лет не найдена корреляция между уровнем sIgA в назальном секрете в здоровом состоянии и числом ОРВИ в год. Аналогично корреляции не было и для IgA в сыворотке. Однако отмечено, что дети, у которых в ответ на ОРВИ продуцировались более высокие концентрации sIgA, имели меньше эпизодов ОРВИ в год [53].

Опубликованы данные и о том, что уровень sIgA в слюне у детей, страдавших рекуррентными респираторными заболеваниями, не отличался от показателей здоровых детей, когда они не болели [35, 54]. На фоне ОРВИ у часто болеющих детей отмечалось повышение содержания sIgA до 10 раз. При этом у детей контрольной группы (без частых рекуррентных ОРВИ) на фоне ОРВИ также увеличивалось содержание sIgA, хотя и не так значительно, как у детей с частыми ОРВИ [20, 54].

На фоне острых респираторных заболеваний также отмечено увеличение концентрации sIgA и в назальном секрете, и в мокроте [55, 56]. Вероятно, уровень sIgA в гораздо большей степени зависит не от концентрации IgA в сыворотке, а от стимуляции его выработки инфекционными агентами.

Защитная функция слизистых повышается при более выраженной продукции sIgA в ответ на инфекцию. С другой стороны, есть и исследования, в которых не было существенных изменений содержания sIgA при острых или хронических респираторных заболеваниях [35, 57].

С учетом большого разброса показателей sIgA в слюне у здоровых детей, по данным литературы, и зависимости этого показателя от множества факторов представляется сложным оценить исходные уровни sIgA в слюне у пациентов, включенных в наше исследование. Поэтому более важна, на наш взгляд, оценка динамики данного показателя на фоне течения заболевания и терапии.

В литературе описана стимуляция выработки sIgA карбоцистеином. Так, например, отмечено существенное увеличение уровня sIgA в назальном секрете у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне приема карбоцистеина начиная с 7-го дня терапии [58]. В нашем исследовании динамика уровня sIgA в слюне на фоне ОРВИ была разнонаправленной: у 43,6% пациентов выявлен прирост показателя (причем более чем у трети этих больных он составил более 100% от исходных показателей), а у 56,4% пациентов — снижение или отсутствие динамики.

Найдена значимая корреляция между исходным уровнем sIgA и его концентрацией в динамике. Однако какой формы эта корреляция, установить в рамках проведенного статистического анализа не удалось. Возможно, например, что у пациентов с исходно низким уровнем sIgA фиксируется более выраженный прирост, а у пациентов с исходно высоким уровнем sIgA может отмечаться отсутствие прироста или снижение показателя. Требуется дальнейшие исследования, в том числе с учетом других факторов, оказывающих влияние на уровень sIgA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе клинических исследований и рутинной педиатрической практики карбоцистеин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный мукоактивный препарат, что позволяет применять его для лечения острой, рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии у детей. Помимо мукорегуляторного действия, карбоцистеин способен влиять и на местные защитные факторы слизистых оболочек, участвовать в регуляции процессов воспаления, что повышает его эффективность в лечении ОРВИ. Дальнейшее изучение механизмов местного мукозального иммунитета может помочь в разработке подходов к лечению и профилактике ОРВИ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Геппе Н.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Великорецкая М.Д., Кожевникова Т.Н., Файзуллина Р.М. — отбор, обследование и лечение пациентов; Озерская И.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Шаталина С.И., Зискина Н.К., Сидерко Е.А. — написание текста рукописи, подбор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Geppe, N.A. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Velikoretskaya, M.D., Kozhevnikova, T.N., Faizulina, R.M. — selection, examination and treatment of patients; Ozerskaya, I.V. — processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Shatalina, S.I., Ziskina, N.K., Siderko, E.A. — writing the text of the manuscript, selection of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Публикация поддержана ООО «ИННОТЕК», что не повлияло на собственное мнение авторов.

The publication of the article was supported by Innotech LLC, which did not affect the authors own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Законные представители всех детей подписывали добровольное информированное согласие на их участие в исследовании.

The study was approved by the Local Ethics Committee at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Independent Interdisciplinary Committee for Ethics Examination of Clinical Studies. Legal representatives of all children signed a voluntary Informed Consent Form for participation in the study.

Об авторах / About the authors

Геппе Наталья Анатольевна / Geppе, N.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Великорещкая Марина Дмитриевна / Velikoretskaya, M.D. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8657-6781. <https://orcid.org/0000-0001-6592-0121>. E-mail: marvek57@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaya, I.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

Кожевникова Татьяна Николаевна / Kozhevnikova, T.N. — к. м. н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ТулГУ. 300012, Россия, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92. eLIBRARY.RU SPIN: 8527-8969. E-mail: pulmo71@yandex.ru

Файзуллина Резеда Мансафоновна / Faizullina, R.M. — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6706-3639. E-mail: fayzullina@yandex.ru

Шаталина Светлана Игоревна / Shatalina, S.I. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7308-2768. <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>. E-mail: svetlanashatalina@mail.ru

Зискина Надежда Константиновна / Ziskina, N.K. — студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1.

Сидерко Екатерина Александровна / Siderko, E.A. — студентка 5-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl.S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
- Lee S.L., O'Callaghan C., Lau Y.L., Lee C.D. Functional analysis and evaluation of respiratory cilia in healthy Chinese children. *Respir. Res.* 2020;21(1):259. DOI: 10.1186/s12931-020-01506-w
- Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax*. 2003;58(4):333–8. DOI: 10.1136/thorax.58.4.333
- Smith C.M., Djakow J., Free R.C., Djakow P. et al. CiliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. *Cilia*. 2012;1:14. DOI: 10.1186/2046-2530-1-14
- Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. М.: Липпинг; 2017. Т. 1. 640 с. Chuchalin A.G., ed. *Respiratory medicine: manual: in 3 vol. M.: Lippincott; 2017. Vol. 1. 640 p. (in Russian)*
- Deng Y., Herbert J.A., Robinson E., Ren L. et al. Neutrophil-airway epithelial interactions result in increased epithelial damage and viral clearance during respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 2020;94(13):e02161–19. DOI: 10.1128/JVI.02161-19
- Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):14–20. Geppе N.A., Ozerskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):14–20. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20
- Hijano D.R., Siefker D.T., Shrestha B., Jaligama S. et al. Type I interferon potentiates IgA immunity to respiratory syncytial virus infection during infancy. *Sci. Rep.* 2018;8(1):11034. DOI: 10.1038/s41598-018-29456-w
- Kok T.W., Izzo A.A., Costabile M. Intracellular immunoglobulin A (icIgA) in protective immunity and vaccines. *Scand. J. Immunol.* 2023;97(4):e13253. DOI: 10.1111/sji.13253
- Woof J.M., Kerr M.A. The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 2006;208(2):270–82. DOI: 10.1002/path.1877
- Moldt B., Saye-Francisco K., Schultz N., Burton D.R. et al. Simplifying the synthesis of sIgA: combination of dIgA and rhSC using affinity chromatography. *Methods*. 2014;65(1):127–32. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.06.022
- Uren T.K., Johansen F.E., Wijburg O.L., Koentgen F. et al. Role of the polymeric Ig receptor in mucosal B cell homeostasis. *J. Immunol.* 2003;170(5):2531–9. DOI: 10.4049/jimmunol.170.5.2531
- Strugnell R.A. When secretion turns into excretion — the different roles of IgA. *Front. Immunol.* 2022;13:1076312. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1076312
- Kobatake E., Iwama Y., Arai T., Shioya N. et al. Intake of *Lactobacillus paragasseri* SBT2055 improves subjective symptoms of common cold during winter season in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparative study. *Front. Nutr.* 2022;9:1063584. DOI: 10.3389/fnut.2022.1063584
- Takeuchi T., Ohno H. IgA in human health and diseases: potential regulator of commensal microbiota. *Front. Immunol.* 2022;13:1024330. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1024330
- Snoeck V., Peters I.R., Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet. Res.* 2006;37(3):455–67. DOI: 10.1051/vetres:2006010
- Armitage C.W., O'Meara C.P., Harvie M.C., Timms P. et al. Evaluation of intra- and extra-epithelial secretory IgA in chlamydial infections. *Immunology*. 2014;143(4):520–30. DOI: 10.1111/imm.12317
- Kugler J., Hess M., Haake D. Secretion of salivary immunoglobulin A in relation to age, saliva flow, mood states, secretion of albumin, cortisol, and catecholamines in saliva. *J. Clin. Immunol.* 1992;12(1):45–9. DOI: 10.1007/BF00918272
- Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J. Oral Microbiol.* 2013;5. DOI: 10.3402/jom.v5i0.20401
- Isaacs D., Webster A.D., Valman H.B. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.* 1984;58(2):335–40.
- Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Гребенева И.В. Кашель у детей: тактика педиатра в отношении диагностики и лечения. *Практическая пульмонология*. 2021;3:46–52. Malakhov A.B., Kolosova N.G., Grebeneva I.V. Cough in children: pediatrician tactics in relation to diagnosis and treatment. *Practical Pulmonology*. 2021;3:46–52. (in Russian). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12420
- Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Новые подходы к выбору муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;1:779–82. Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A., Muratova Zh.K. New approaches to the choice of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Vestnik KasNMU*. 2020;1:779–82. (in Russian)
- Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Эффективность применения карбоцистеина в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с осложнениями у детей до 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):299–300. Ermakova I.N., Mizernitskiy Yu.L. Carbocysteine efficacy in the management of flu and other complicated acute respiratory viral infections in children under

- 6 years of age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):299–300. (in Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018
24. Ikeuchi Y., Kogiso H., Hosogi S., Tanaka S. et al. Carbocysteine stimulated an increase in ciliary bend angle via a decrease in [Cl⁻] I in mouse airway cilia. *Pflugers Arch*. 2019;471(2):365–80. DOI: 10.1007/s00424-018-2212-2
 25. Inui T.A., Yasuda M., Hirano S., Ikeuchi Y. et al. Enhancement of ciliary beat amplitude by carbocysteine in ciliated human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*. 2020;130(5):E289–97. DOI: 10.1002/lary.28185
 26. Pace E., Cerveri I., Lacedonia D., Paone G. et al. Clinical efficacy of carbocysteine in COPD: beyond the mucolytic action. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1261. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061261
 27. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике. Лечащий врач. 2018;9:42–5. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Carbocysteine in outpatient paediatric practice. *Lechashi vrach*. 2018;9:42–5. (in Russian)
 28. Carlevato M.T., Battaglio S., Galeazzi E., Bussi M. Local immunity following treatment with S-carboxymethylcysteine-lysine in tracheotomy patients. *Acta Otorhinolaryngol. Ital*. 1992;12(2):127–34.
 29. Бальянская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флюдитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(4):45–9. Balyasinskaya G.L., Timakov E.Yu. Experience with fluditec used in the treatment of acute obstructive bronchitis in infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(4):45–9. (in Russian)
 30. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin. Med. Insights Ear Nose Throat*. 2019;12:1179550618821930. DOI: 10.1177/1179550618821930
 31. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;5:CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4
 32. Mallet P., Mourdi N., Dubus J.C., Bavoux F. et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS One*. 2011;6(7):e22792. DOI: 10.1371/journal.pone.0022792
 33. Dilek F., Ozkaya E., Gultepe B., Yazici M. et al. Nasal fluid secretory immunoglobulin A levels in children with allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2016;83:41–6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.01.018
 34. Salvaggio J., Lopez M., Arquembourg P., Waldman R. et al. Salivary, nasal wash, and sputum IgA concentrations in atopic and nonatopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1973;51(6):335–43. DOI: 10.1016/0091-6749(73)90072-9
 35. Ring B., Hein J., Seyfarth M. Bestimmungen des sekretorischen Immunoglobulin A im Speichel von Kindern mit rezidivierenden und chronischen Atemwegserkrankungen während eines Klimakuraufenthaltes [Determination of secretory immunoglobulin A in the saliva of children with recurrent and chronic respiratory tract diseases during a stay at a health resort]. *Kinderarztl. Prax*. 1991;59(7–8):225–30.
 36. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007;1098:288–311. DOI: 10.1196/annals.1384.012
 37. Wu Z., Gong Y., Wang C., Lin J. et al. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: an updated meta-analysis. *Biosci. Rep*. 2020;4(12):BSR20203208. DOI: 10.1042/BSR20203208
 38. Sonesson M., Hamberg K., Wallengren M.L., Matsson L. et al. Salivary IgA in minor-gland saliva of children, adolescents, and young adults. *Eur. J. Oral Sci*. 2011;119(1):15–20. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2010.00794.x
 39. Manzke H., Groh S., Glienicke C. Sekretorisches Immunoglobulin A im Speichel von gesunden Kindern und Kindern mit Atemwegserkrankungen [Secretory immunoglobulin A in saliva of healthy children and children with airway diseases]. *Klin. Padiatr*. 1991;203(3):149–54. DOI: 10.1055/s-2007-1025420
 40. Jafarzadeh A., Sadeghi M., Karam G.A., Vazirinejad R. Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender. *Braz. Oral Res*. 2010;24(1):21–7. DOI: 10.1590/s1806-83242010000100004
 41. Khan S.F., Katti G., Baba I., Khan N. Age-related changes of salivary IgA among healthy subjects. *J. Indian Acad. Oral Med. Radiol*. 2015;27(2):203–6. DOI: 10.4103/0972-1363.170138
 42. Gleeson M., Cripps A.W., Clancy R.L. Modifiers of the human mucosal immune system. *Immunol. Cell Biol*. 1995;73(5):397–404. DOI: 10.1038/icb.1995.62
 43. Booth C.K., Dwyer D.B., Pacque P.F., Ball M.J. Measurement of immunoglobulin A in saliva by particle-enhanced nephelometric immunoassay: sample collection, limits of quantitation, precision, stability and reference range. *Ann. Clin. Biochem*. 2009;46(5):401–6. DOI: 10.1258/acb.2009.008248
 44. de Farias D.G., Bezerra A.C. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries. *Clin. Oral Investig*. 2003;7:154–7. DOI: 10.1007/s00784-003-0222-7
 45. Chawda J.G., Chaduvula N., Patel H.R., Jain S.S. et al. Salivary sIgA and dental caries activity. *Indian Pediatr*. 2011;48:719–21. DOI: 10.1007/s13312-011-0113-y
 46. Pandey S., Goel M., Nagpal R., Kar A. et al. Evaluation of total salivary secretory immunoglobulin A and MIFans-specific sIgA among children having dissimilar caries status. *J. Contemp. Dent. Pract*. 2018;19(6):651–5.
 47. Doifode D., Damle S. Comparison of salivary IgA levels in caries free and caries active children. *Int. J. Clin. Dent. Sci*. 2011;2:10–14.
 48. Jagadeh Babu B., Venugopal Reddy N., Thimma Reddy B.V., Daneswari V. et al. Comparative evaluation of salivary IgA levels and dental caries in obese and non-obese children. *Int. J. Adv. Res*. 2017;5:766–72.
 49. Lo Giudice G., Nicita F., Miliati A., Bertino R. et al. Correlation of s-IgA and IL-6 salivary with caries disease and oral hygiene parameters in children. *Dent. J. (Basel)*. 2020;8(1):3. DOI: 10.3390/dj8010003
 50. Makary C.A., Purnell P.R., O'Brien D., Chaiban R. et al. Antibody deficiencies are more common in adult versus pediatric recurrent acute rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol*. 2021;42(5):103004. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103004
 51. Moreira A., Mortatti A.L., Arruda A.F., Freitas C.G. et al. Salivary IgA response and upper respiratory tract infection symptoms during a 21-week competitive season in young soccer players. *J. Strength Cond. Res*. 2014;28(2):467–73. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31829b5512
 52. Antualpa K., Aoki M.S., Moreira A. Intensified training period increases salivary IgA responses but does not affect the severity of upper respiratory tract infection symptoms in prepubertal rhythmic gymnasts. *Pediatr. Exerc. Sci*. 2018;30(2):189–97. DOI: 10.1123/pes.2017-0079
 53. Yodfat Y., Silvan I. A prospective study of acute respiratory tract infections among children in a kibbutz: the role of secretory IgA and serum immunoglobulins. *J. Infect. Dis*. 1977;136(1):26–30. DOI: 10.1093/infdis/136.1.26
 54. Lepore L., Longo F., Mascarin M., Toscano C. Salivary IgA in a group of children with recurrent respiratory infections. *Minerva Pediatr*. 1989;41(4):205–8.
 55. Wiersbitzky S., Pester R. Die Kinetik der humoralen und sekretorischen IgA-Produktion im Beginn eines akuten respiratorischen Infektes (A.R.E.) im Säuglings- und Kleinkindesalter [The kinetics of the humoral and secretory IgA-production at the beginning of an acute respiratory disease (A.R.D.) in infants (author's transl)]. *Allerg. Immunol. (Leipz)*. 1977;23(4):268–72.
 56. Del Castillo Aguas G., García Hernández G., Villa Asensi J.R., Ferriz J. et al. Secretory IgA and infantile respiratory pathology. *An. Esp. Pediatr*. 1988;29(6):428–30.
 57. Hofstötter H., Riedler J., Huber E.G. Immunoglobulin A in saliva of children: age dependence and effect of respiratory tract diseases. *Wien Klin. Wochenschr*. 1996;108(20):640–2.
 58. Henocq A., Moreau C., Mallet E., Sauger F. et al. Changes in IgA levels in nasal mucus after upper respiratory tract diseases in infants treated with carbocysteine. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac*. 1985;102(5):373–5. ■

Поступила / Received: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2023