

Большот Ю.К.¹, Карпенко А.В.¹, Шварацька О.В.¹, Братусь О.В.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна²Лікувально-діагностичний центр медичної академії, м. Дніпро, Україна

Стан місцевого захисту та особливості мікробної колонізації слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:450-8. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107625

Резюме. Актуальність. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є одними з найбільш частих захворювань дитячого віку. Відомо, що певний контингент дітей при ГРВІ схильний до розвитку повторних бактеріальних ускладнень; така схильність може підтримуватись у тому числі порушеннями локальної імунної відповіді. Інфекційна респіраторна патологія на даний час розглядається комплексно в аспекті вірусно-бактеріально-імунної взаємодії, тож дослідження зв'язків між мікробіологічними й імунологічними факторами може сприяти розробці цільових терапевтичних і профілактичних заходів, що можуть підвищувати ефективність ведення таких пацієнтів. **Мета дослідження.** Вивчення стану місцевої резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей, які схильні до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, у зв'язку з етіологічною структурою таких ускладнень та особливостями мікробної колонізації слизових оболонок верхніх відділів респіраторного тракту. **Матеріали та методи.** Обстежено 214 дітей віком від 3 до 18 років, хворих на ГРВІ з розвитком гострого гнійного середнього отиту (ГСО) або гострого бактеріального риносинуситу (ГРС). До I групи ввійшло 128 дітей з епізодичними бактеріальними ускладненнями ГРВІ в анамнезі, у II групу включено 86 дітей із рецидивним перебігом бактеріальних ускладнень. Було виконано мікробіологічне дослідження ексудату з вогнища запалення, а також визначення рівнів лізоциму, лактоферину, людського кателіцидину hCap-18/LL-37 та секреторного імуноглобуліну A в ротоглотковому секреті двічі протягом дослідження та після одужання. Як група контролю виступили 36 дітей із неускладненою ГРВІ, референтні значення отримані у 30 клінічно здорових дітей. **Результати.** У дітей із повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ, на відміну від дітей з епізодичними, була наявна дисфункція природженої місцевої імунної відповіді у вигляді зниження рівнів людського кателіцидину протягом захворювання, лактоферину на ранніх стадіях розвитку бактеріального процесу та лізоциму в усі досліджувані періоди. Характерно, що рівні кателіцидину та лактоферину в обох групах перевищували під час хвороби як контрольні, так і референтні рівні, тоді як вміст лізоциму у дітей II групи був нижчим за рівень здорових дітей як на початку ГСО/ГРС, так і після одужання. Рівні протимікробних пептидів були обернено кореляційно пов'язані з тривалістю симптомів захворювання. У II групі частка невдач при виділенні основного патогену становила близько 35 проти 20 % в I групі ($p = 0,008$). Також у дітей II групи була нижчою частота виділення пневмококів і гемофіл та вищою — золотистих стафілококів і парагемофільних паличок (асоційована флора). Асоціації двох коагентів були виділені тільки у дітей II групи. Колонізація асоційованою флорою в цілому була пов'язана з низьким рівнем місцевих мукозальних протективних факторів, однак на тлі ГРВІ могла чинити тимчасовий активуючий вплив на локальну імуну

відповідь через ланки лізоциму та лактоферину. **Висновки.** Повторні бактеріальні ускладнення ГРВІ асоційовані з порушеннями місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та з підвищеною частотою колонізації *St.aureus* і *H.parainfluenzae*. Висока частота невдач при виділенні збудника ГСО/ГРС може бути відображенням гіпердіагностики бактеріальних ускладнень через затяжний перебіг захворювання, пов'язаний із локальною імунною дисфункцією та колонізацією асоційованою мікрофлорою. Таким чином, тривалість захворювання не повинна використовуватись як самостійний критерій діагностики бактеріальних ускладнень у цієї групи пацієнтів, оскільки це збільшує ризик діагностичних помилок і необґрунтованої антибіотикотерапії.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції; антимікробні пептиди; лізоцим; локальний імунний захист слизових оболонок; мікробна колонізація верхніх дихальних шляхів; діти

Вступ

При гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ) у дітей бактеріальні ускладнення у вигляді гострого гнійного середнього отиту (ГСО) або гострого риносинуситу (ГРС) можуть виникати, за даними багатьох досліджень, з частотою до одного випадку на кожні 5–10 випадків захворювання [1, 2]. Враховуючи загально високу поширеність ГРВІ в популяції [3], переважна більшість дітей переносить хоча б один епізод ускладненого перебігу ГРВІ протягом життя. Однак у деяких дітей частота бактеріальних ускладнень ГРВІ досягає 4 та більше випадків ГСО та/або ГРС протягом року, що, за міжнародними критеріями та вітчизняними нормативними документами, розглядається як рецидивний перебіг [2]. Така частота ускладнень завдає негативного впливу як самим дітям (які вимушено нерегулярно відвідують освітні заклади та приймають велику кількість лікарських засобів, включно з антибактеріальними, і таким чином зазнають підвищення ризику їх побічної дії), так і їх родинам і навіть суспільству в цілому через економічні збитки. Все це надає проблемі істотного медико-соціального значення.

Численні багаторічні дослідження схильності зазначеного контингенту дітей до повторних бактеріальних ускладнень виділили велику кількість різноманітних факторів, що можуть підтримувати цю схильність: так, серед них часто вказують на спадкові чинники, атопічні розлади, нутритивний статус, пасивне тютюнопаління, екологічно несприятливе місце проживання тощо [3–5]. Однак відомі фактори ризику не можуть повною мірою пояснити хронічні або рецидивні порушення стану респіраторного здоров'я у таких дітей [6]. Згідно з сучасними поглядами, інфекційна респіраторна патологія розглядається в аспекті вірусно-бактеріально-імунної взаємодії; парадигма «один збудник — одна хвороба» сприймається критично, і все більше дослідників вказують на комплексний вплив мікробіому респіраторного тракту та стану імунної резистентності на виникнення та розвиток хвороб дихальних шляхів [7, 8]. Так, доведено, що мікробіотичний профіль дихальних шляхів у ранньому дитинстві асоційований з ризиком, частотою та тяжкістю інфекційної респіраторної патології в подальшому житті; рання взаємодія інфекційних агентів, наприклад вірусів, з респіраторною мікробіотою модулює імунну відповідь дитини, що потенційно впливає

на перебіг респіраторних захворювань і майбутнє респіраторне здоров'я дитини [6]. Респіраторна мікробіота розглядається як «воротар», що забезпечує резистентність до колонізації патогенами, включена у процеси дозрівання та підтримання гомеостазу респіраторної фізіології та імунітету [9–11]. Отже, на наш погляд, найбільш цікавим для дослідження є кластер локальних імунологічних факторів. Слід також зазначити, що неспецифічна імунна резистентність та її розлади привертають останніми роками все більшу увагу [12]. Дослідження зв'язків між мікробіологічними й імунологічними факторами може допомогти стратифікувати ризики та сприятиме розробці цільових терапевтичних і профілактичних заходів, що можуть впливати на стан респіраторного здоров'я та підвищувати ефективність ведення таких пацієнтів.

Отже, **метою даного дослідження** стало вивчення стану місцевої резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей, які схильні до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, у зв'язку з етіологічною структурою таких ускладнень та особливостями мікробної колонізації слизових оболонок верхніх відділів респіраторного тракту.

Матеріали та методи

Наведене дослідження за характером є динамічним проспективним рандомізованим клінічним.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 214 дітей віком від 3 до 18 років, які хворіли на ГРВІ, ускладнену розвитком ГСО та/або ГРС.

Критерії включення в дослідження:

— діагноз ГРВІ та її ускладнень (ГСО, ГРС), встановлений згідно з чинними нормативними документами;

— можливість включення в дослідження не пізніше 1–2-ї доби від появи перших ознак розвитку бактеріальної інфекції;

— письмова інформаційна згода батьків та, за вікової можливості, пацієнтів на проведення запланованого обстеження.

Критерії виключення з дослідження:

— використання будь-яких системних або локальних антимікробних засобів протягом двох місяців, що передували дослідженню;

— наявність захворювань і станів, що створюють схильність до розвитку бактеріальних респіраторних інфекцій (муковісцидоз, первинні та вторин-

ні імунodefіцитні стани, хронічна патологія лор-органів тощо).

Медіана віку обстежених дітей становила 6,0 (3,9; 12,0) року. Серед пацієнтів, які були включені в дослідження, переважали діти дошкільного віку (51,9 %); 24,2 та 23,9 % — відповідно діти молодшого та старшого шкільного віку.

Хлопчиків серед пацієнтів було 108 (50,47 %), дівчат — 106 (49,53 %). В обстежених пацієнтів структура бактеріальних ускладнень ГРВІ відзначалась переважанням ГРС, який було діагностовано у 146 дітей (68,20 % випадків), що у дітей молодшого віку виникав у клінічній формі запалення носоглоткового мигдалика, а у старших дітей — у клінічній формі запалення придаткових пазух носа. Питома вага ГСО в структурі ускладнень становила 31,80 % (68 дітей).

Діти, які включені в дослідження, були стратифіковані на 2 групи за параметром частоти бактеріальних ускладнень ГРВІ протягом останнього року: у I групу дослідження ввійшло 128 дітей, частота задокументованих ГРВІ з ГСО та/або ГРС у яких становила менше 4 випадків на рік; у II групу включено 86 дітей із вищою їх частотою, тобто рецидивним перебігом бактеріальних ускладнень ГРВІ. Анамнестичні дані оцінювали за допомогою анкетування батьків та аналізу медичної документації дитини.

Усім дітям проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження, передбачене відповідними національними нормативними документами. Додатково до нього було виконано мікробіологічне дослідження, як досліджуваний матеріал при цьому використовували ексудат з середнього вуха або матеріал, взятий за допомогою назофарингеального мазка. Причинний бактеріальний агент визначали з урахуванням концентрацій виділених збудників у матеріалі.

Вивчення стану місцевої резистентності слизових оболонок ВДШ проводилось у 120 дітей, які були рандомізовані у I та II групи дослідження (відповідно 70 і 50 пацієнтів). У ротоглотковому секреті визначались концентрації імунозахисних пептидів, що належать до різних функціональних класів [13]: лізоцим — із групи травних ферментів [14]; лактоферин — з групи пептидів, що зв'язують цинк або залізо бактеріальної клітини [15]; людський кателіцидин hCap-18/LL-37 — із групи пептидів, що уражують цитозольну мішень клітини мікробного агента [16]. Імунозахисні пептиди належать до неспецифічної або природженої ланки імунітету, їх продукують епітеліальні клітини слизових оболонок ВДШ, тканинні та мігруючі фагоцити [13]. Крім цього, був досліджений рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) як маркера локальної специфічної гуморальної імунної резистентності [17].

Вміст названих факторів місцевої резистентності слизових оболонок ВДШ визначався в ротоглотковому секреті за допомогою методу імуноферментного аналізу тричі: при включенні в дослідження, наприкінці захворювання та після одужання.

Імунологічні та мікробіологічні дослідження виконувались в лабораторії Лікувально-діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії.

Як група контролю в дослідження включено 36 дітей (медіана віку — 6,0 (3,0; 13,0) року), також у період ГРВІ, але з неускладненим перебігом. Обидві групи дослідження та контрольна група отримували стандартне лікування ГРВІ та, за наявності, її ускладнень, що рекомендується відповідними чинними протоколами МОЗ України. Окрім цього, для отримання референтних значень імунологічних показників обстежено 30 клінічно здорових дітей, які не хворіли на ГРВІ протягом останнього місяця. Діти контрольної групи та практично здорові діти також не використовували протягом останніх двох місяців локальних або системних антимикробних засобів.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, реалізованих в пакеті прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Перевірка нормальності розподілу кількісних показників проводилась за допомогою критерію Шапіро — Уїлка з виправленням Ліллефорса. Оскільки переважна більшість отриманих даних характеризувалась типом розподілу, що відрізняється від нормального, при статистичному аналізі результатів дослідження розраховувались непараметричні показники: медіана (Me) та інтерквартильний розмах (IQR) — для кількісних даних; відносна частота ознаки (P) та її похибка (m_p) або довірчий інтервал (ДІ) — для якісних даних. Для оцінки вірогідності відмінностей між групами для кількісних ознак використовувався критерій Манна — Уїтні (U); вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Для визначення зв'язку між досліджуваними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена. Критичне значення рівня значимості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$).

Проведення дослідження дозволено комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Результати

Структура бактеріальних ускладнень ГРВІ в групах дослідження суттєво не відрізнялась: ГСО розвинувся у 27,34 % дітей I групи дослідження та 38,37 % дітей II групи, ГРС — у 72,66 та 61,63 % пацієнтів I та II груп дослідження відповідно ($\chi^2 = 2,89$; $p = 0,089$).

Результати першого (на початку розвитку бактеріального процесу) визначення вмісту факторів місцевого захисту слизових оболонок ВДШ у ротоглотковому секреті обстежених дітей, рандомізованих у I та II групи дослідження, наведено в табл. 1.

З наведених даних можна побачити, що у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ порівняно з їх однолітками, для яких типовим був епізодичний характер ускладнень, на по-

чатку розвитку бактеріального процесу спостерігалось зниження концентрацій усіх досліджуваних неспецифічних факторів місцевої резистентності, тоді як вміст секреторного імуноглобуліну А у них залишався подібним до такого у групі порівняння. При співставленні результатів дітей досліджуваних груп з контрольними показниками, отриманими в однолітків у перші дні захворювання на неускладнену ГРВІ (лактоферин — 7,44 (5,74; 9,06) мкг/мл; людський кателіцидин — 2,76 (0,91; 33,25) нг/мл; лізоцим — 22,91 (10,97; 34,66) пг/мл; sIgA — 217,24 (173,77; 243,86) мкг/мл), виявлено, що у дітей з бактеріальними ускладненнями ГРВІ незалежно від частоти їх виникнення рівні людського кателіцидину та лактоферину були вірогідно вищими за контрольні значення, тоді як рівень секреторного імуноглобуліну А, навпаки, у дітей з неускладненою вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів виявився вдвічі більшим ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні для всіх названих показників). Вміст лізоциму в ротоглотковому секреті у дітей II групи дослідження на початку розвитку бактеріального ускладнення та у дітей з неускладненим перебігом ГРВІ виявився подібним ($p = 0,588$ за U-критерієм Манна — Уїтні), а у дітей I групи дослідження вірогідно перебільшував контрольний показник ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні). Щодо референтних значень, отриманих від клінічно здорових дітей (лактоферин — 5,79 (3,99; 8,50) мкг/мл; людський кателіцидин — 1,27 (0,56; 5,60) нг/мл; лізоцим — 40,37 (33,99; 43,81) пг/мл; sIgA — 190,59 (145,95; 217,29) мкг/мл), то показники концентрацій людського кателіцидину та лактоферину в досліджуваних групах на початку розвитку бактеріально-

го ускладнення були суттєво вищими ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні для обох показників), а рівні sIgA істотно не відрізнялись. При цьому рівень лізоциму у дітей із рецидивними бактеріальними ускладненнями ГРВІ був удвічі нижчим, ніж у здорових ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні), а у дітей, які мали епізодичний характер ускладнень, — подібним ($p = 0,837$ за U-критерієм Манна — Уїтні).

У табл. 2 наведено результати аналізу стану муккозальної імунної відповіді верхніх відділів респіраторного тракту, отримані при другому дослідженні (наприкінці захворювання на ГРВІ, ускладнену розвитком ГРС або ГСО).

З наведених даних очевидно, що напрямки змін у динаміці показників під час розвитку захворювання у дітей із повторними й епізодичними бактеріальними ускладненнями ГРВІ були подібні, однак різним був ступінь змін, що і зумовило статистичні відмінності між результатами в групах. Так, концентрації лізоциму при другому дослідженні в обох групах перевищували результати, отримані при першому дослідженні, однак у II групі зберігалось вірогідне зниження цього показника порівняно з таким у I групі. Концентрації людського кателіцидину, навпаки, в обох групах дослідження наприкінці захворювання знизились відносно показників при першому вимірі, при цьому вірогідні відмінності між групами також збереглися: вміст hCap-18/LL-37 був вищим у ротоглотковому секреті дітей I групи, ніж II, — так само, як і на початку розвитку бактеріальних ускладнень. Рівень лактоферину, подібно до рівня людського кателіцидину, знизився в обох досліджуваних групах, при цьому вже не відмічалось ві-

Таблиця 1. Концентрації факторів місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ при першому визначенні, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I група (n = 70)	II група (n = 50)	W; p*	p**
Лактоферин, мкг/мл	64,77 (49,18; 76,44)	55,56 (39,12; 63,76)	0,817; 0,000	0,002
Людський кателіцидин hCap-18/LL-37, нг/мл	66,89 (36,12; 98,70)	34,02 (25,54; 64,70)	0,823; 0,000	0,009
Лізоцим, пг/мл	39,82 (26,49; 45,29)	21,86 (12,89; 28,72)	0,954; 0,001	< 0,001
sIgA, мкг/мл	117,50 (72,16; 172,43)	119,15 (87,56; 165,76)	0,970; 0,011	0,628

Примітки: тут та у табл. 2, 3: * — тест нормальності розподілу кількісних даних: критерій Шапіро — Уїлка W та його вірогідність p; ** — вірогідність відмінностей p, визначена за U-критерієм Манна — Уїтні.

Таблиця 2. Концентрації факторів місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ при другому визначенні, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I група (n = 70)	II група (n = 50)	W; p*	p**
Лактоферин, мкг/мл	13,44 (9,99; 22,49)	12,44 (10,02; 15,58)	0,748; 0,000	0,168
Людський кателіцидин hCap-18/LL-37, нг/мл	9,95 (6,34; 24,56)	8,63 (3,47; 11,92)	0,753; 0,000	0,022
Лізоцим, пг/мл	65,39 (55,93; 76,52)	47,27 (36,29; 56,20)	0,966; 0,162	< 0,001
sIgA, мкг/мл	402,23 (307,49; 506,18)	371,10 (297,38; 459,70)	0,957; 0,060	0,426

рогідних відмінностей між дітьми з різною частотою бактеріальних ускладнень ГРВІ. Вміст секреторного імуноглобуліну А наприкінці захворювання у дітей обох груп дослідження підвищився, вірогідних відмінностей між групами не з'явилося. Усі досліджувані фактори локальної мукозальної резистентності ВДШ у дітей I і II груп дослідження вірогідно при другому вимірі перевищували наведені вище референтні значення, отримані у клінічно здорових дітей ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні для всіх порівнянь, окрім рівня лізоциму II групи, де за тим самим критерієм $p = 0,0063$).

У періоді між захворюваннями спостерігались дещо інші співвідношення між показниками стану місцевого захисту слизових оболонок ВДШ у досліджуваних групах (табл. 3).

Характерно, що в періоді поза захворюванням концентрації всіх досліджуваних факторів мукозального місцевого захисту в обстежених дітей знизились порівняно з результатами виміру, що був проведений у періоді реконвалесценції. При цьому між досліджуваними групами вже не виявлено вірогідних відмінностей у рівнях усіх показників, окрім лізоциму, який так само залишався нижчим у дітей із рецидивним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ порівняно з дітьми з епізодичним патерном ускладнень. Слід відмітити, що рівні людського кателіцидину та лактоферину в досліджуваних групах після одужання були значно нижчими, ніж у тих самих дітей при першому вимірі, на початку розвитку ГСО або ГРС; вміст секреторного імуноглобуліну А, навпаки, в період між захворюваннями залишався відносно високим щодо показника першого виміру; а ось концентрації лізоциму при першому і третьому вимірах у II групі були подібні, у I — дещо нижчі при вимірі в здоровому стані. Порівняно з референтними показниками клінічно здорових дітей виявлено, що у дітей, які перенесли бактеріальне ускладнення ГРВІ, незалежно від попередньої частоти таких ускладнень, вірогідно знижений вміст лактоферину ($p < 0,00001$ — для I групи, $p = 0,0132$ — для II групи за U-критерієм Манна — Уїтні) та лізоциму ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні для обох груп); рівень sIgA у I групі дослідження вірогідно перевищує референтні значення ($p < 0,00001$ за U-критерієм Манна — Уїтні); рівень sIgA у II групі та вміст hCap-18/LL-37 в обох групах дослідження подібні до них.

Загальна тривалість захворювання у дітей II групи дослідження вірогідно перевищувала таку в I групі (12,0 (8,0; 14,0) проти 7,5 (5,5; 14,0) дня відповідно ($p = 0,0001$ за U-критерієм Манна — Уїтні)) за рахунок подовження як інтоксикаційного (4,0 (3,0; 4,0) дня в I групі проти 4,0 (3,0; 5,0) дня в II групі; $p = 0,0042$ за U-критерієм Манна — Уїтні), так і катарального синдромів (5,0 (4,0; 5,0) дня в I групі проти 7,0 (6,0; 8,0) дня в II групі; $p = 0,0001$). Виявлені обернені кореляційні зв'язки середньої сили між низкою клінічних показників і рівнем певних факторів місцевого захисту слизових оболонок ВДШ: тривалістю інтоксикаційного синдрому та вмістом sIgA в періоді поза захворюванням ($R = -0,30$; $p = 0,039$); тривалістю риніту та рівнями sIgA в періоді реконвалесценції ($R = -0,30$; $p = 0,040$) та лактоферину на початку розвитку бактеріальних ускладнень ($R = -0,31$; $p = 0,029$); тривалістю болю у горлі та концентрацією лактоферину наприкінці хвороби ($R = -0,73$; $p = 0,027$); тривалістю болю у вусі при ГСО та вмістом лактоферину при першому вимірі тощо ($R = -0,51$; $p = 0,039$).

Аналіз мікробіологічного профілю дітей із рецидивним та епізодичним патерном бактеріальних ускладнень ГРВІ встановив, що у перших значно нижчою була частка успішних випадків виділення культури: 65,12 проти 81,25 % у I групі ($\chi^2 = 7,10$; $p = 0,008$). При ГСО у дітей з II групи дослідження порівняно з I відмічена тенденція до зменшення в мікробному пейзажі частки *Str.pneumoniae* (47,4 проти 58,1 %; $p > 0,05$) та *H.influenzae* (21,1 проти 35,5 %; $p > 0,05$). Проте вірогідно вищою у дітей II групи дослідження була частка випадків, коли причинно-значущі патогени взагалі не були виділені, а замість них як домінуючий патоген виділялась *H.parainfluenzae* (21,05 проти 0 % у I групі; $\chi^2 = 5,82$; $p = 0,016$). Частка останньої в мікробіологічному профілі дітей II групи була подібна до такої гемофіл, які розглядаються як один з основних збудників ГСО.

При ГРС частка випадків, коли виділені були лише асоційовані бактерії, у II групі становила 48,65 %, а в I — 12,33 % ($\chi^2 = 17,49$; $p < 0,0001$). Як наслідок, у дітей II групи спостерігалась тенденція до зменшення частки гемофільної палички (37,9 проти 50,1 %; $p > 0,05$) та вірогідне зниження частки пневмококів (13,5 проти 37,0 %; $\chi^2 = 6,56$; $p = 0,010$) в етіологічно значущих концентраціях порівняно з дітьми I групи дослідження. Золотисті стафілококи

Таблиця 3. Концентрації факторів місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у ротоглотковому секреті дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ в період між захворюваннями, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I група (n = 70)	II група (n = 50)	W; p*	p**
Лактоферин, мкг/мл	3,80 (3,02; 5,68)	4,51 (3,08; 7,25)	0,858; 0,000	0,326
Людський кателіцидин hCap-18/LL-37, нг/мл	0,97 (0,55; 2,47)	1,37 (0,61; 3,89)	0,691; 0,000	0,205
Лізоцим, пг/мл	26,58 (17,43; 34,98)	19,19 (16,80; 22,88)	0,954; 0,045	0,002
sIgA, мкг/мл	201,51 (176,15; 229,75)	197,84 (174,47; 254,73)	0,896; 0,000	0,682

та парагемофіли, навпаки, були ізольовані у дітей II групи в суттєво більшій кількості випадків (18,9 проти 9,6 % — у I групі та 29,7 проти 2,7 % — у II групі; $\chi^2 = 17,16$; $p = 0,001$).

Також характерно, що як при ГСО, так і при ГРС асоціації *Str.pneumoniae* та *H.influenzae* визначались тільки у дітей з епізодичним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ, а асоціації *H.parainfluenzae* палички та *St.aureus* без виділення основного патогену — тільки у дітей з рецидивним патерном таких ускладнень.

Загалом діти з більш низькими в періоді між захворюваннями та на тлі хвороби концентраціями досліджуваних факторів місцевого захисту слизових оболонок ВДШ були схильні до розвитку стафілококових і парагемофільних асоціацій, а діти з більш високими — до домінування пневмококів і гемофіл. Однак відмічено, що у дітей з епізодичними бактеріальними ускладненнями ГРВІ розвиток парагемофільної інфекції був асоційований з підвищенням рівня лактоферину в ротоглотковому секреті в динаміці: так, наприкінці захворювання у дітей з колонізацією *H.parainfluenzae* рівень лактоферину становив 51,78 (41,31; 62,26) мкг/мл, без парагемофільної інфекції — 12,12 (9,88; 17,50) ($p = 0,020$ за U-критерієм Манна — Уїтні); у періоді між захворюваннями — 9,94 (8,60; 11,29) мкг/мл проти 3,67 (2,71; 4,59) мкг/мл ($p = 0,029$ за U-критерієм Манна — Уїтні). Подібна закономірність виявлена і у дітей II групи для стафілококової інфекції та рівнів лізоциму: діти з колонізацією *St.aureus* мали вірогідно вищі рівні лізоциму на початку розвитку ГСО або ГРС (29,27 (19,34; 33,45) пг/мл проти 17,85 (11,59; 21,96) пг/мл у дітей тієї ж групи дослідження без стафілококової інфекції, $p = 0,039$) та наприкінці захворювання (55,91 (49,04; 63,32) пг/мл проти 38,20 (33,92; 48,82) пг/мл, $p = 0,048$).

Обговорення

Узагальнюючи викладені вище дані, можна стверджувати, що динаміка показників місцевого захисту слизових оболонок ВДШ у дітей з епізодичним і рецидивним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ є подібною. Імунна відповідь на розвиток бактеріальної інфекції характеризується швидким приростом рівнів людського кателіцидину та лактоферину, який фіксується вже в перші дні виникнення ГСО або ГРС та істотно перевищує рівень, що реєструється у дітей у здоровому стані або у відповідь на неускладнену респіраторну вірусну інфекцію. Концентрації лізоциму та секреторного імуноглобуліну А підвищуються повільніше і досягають максимуму вже наприкінці захворювання, у той час як рівні людського кателіцидину та лактоферину вже знижуються, хоча й ще не досягають рівня, характерного для клінічно здорових дітей. Після перенесеної бактеріальної інфекції у дітей реєструються знижені базові концентрації лізоциму та лактоферину порівняно з референтною здоровою групою, що може бути відображенням впливу меди-

каментозного лікування [13]. При цьому це зниження значно більше виражене у дітей із повторними бактеріальними ускладненнями. Відмінності між дітьми з різною частотою бактеріальних ускладнень ГРВІ також проявляються у тому, що при розвитку інфекції у дітей із рецидивним характером таких ускладнень приріст показників природженої резистентності відбувається до вірогідно меншого рівня, ніж у дітей з епізодичними ГСО/ГРС, що можна розглядати як недостатність місцевого захисту. Амплітуда змін секреторного імуноглобуліну А при цьому виявляється подібною при будь-якій попередній частоті ускладнень.

У літературі останніх років дисфункціональну відповідь неспецифічних факторів місцевого захисту слизових оболонок ВДШ пов'язують із рецидивним перебігом бронхіту (α -дефензини 1-3) [18], схильністю до частих гострих респіраторних інфекцій та хронічного тонзиліту (дефензини- β 1-3, лактоферин, лізоцим, sIgA) [19, 20], розвитком хронічного запалення ретроназального мигдалика тощо (людський кателіцидин LL-37) [21].

Виходячи з викладеного, стан місцевого захисту у дітей із повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ можна характеризувати як приховано дисфункціональний, коли дисфункція є відносно компенсованою в періоді між епізодами захворювань (з нормальним рівнем неспецифічних локальних захисних факторів, окрім лізоциму), але реалізується при розвитку бактеріального процесу. Враховуючи, що дослідження вказують на широку функціональну активність неспецифічних факторів місцевої резистентності (протівірусну, антибактеріальну, модуляторну відносно до локальної імунної відповіді, регенераторну тощо [13, 15, 22]), перспективним для подальших досліджень є визначення у даній категорії пацієнтів динаміки цих факторів з самого початку розвитку ГРВІ.

Слід відмітити і той факт, що колонізація слизових оболонок ВДШ умовно-патогенними бактеріями, такими як *H.parainfluenzae* або *St.aureus*, може змінювати типове динаміку імунної відповіді на розвиток гострої респіраторної вірусно-бактеріальної інфекції. За даними нашого дослідження, загалом така колонізація була асоційована з більш низькими рівнями факторів місцевого захисту: золотистий стафілокок і парагемофільна паличка є патогенами, що не розглядаються як причинно-значущі для виникнення ГСО або ГРС [23], але супроводжують розвиток хронічних запальних процесів, що є більш типовими для дітей зі зниженою місцевою мукозальною резистентністю [20, 24]. Колонізацію *St.aureus* у соматично здорових дітей інші дослідники також пов'язували з порушеннями мукозального імунітету у вигляді пролонгованої низькорівневої запальної Th1-асоційованої відповіді та зниження sIgA [25]. Однак при розвитку ГСО або ГРС на тлі ГРВІ ця колонізація асоціювалась з персистенцією підвищених рівнів лактоферину (парагемофільна інфекція у дітей з епізодичними бактеріальними ускладнення-

ми ГРВІ) або більш швидким і вираженим зростанням вмісту лізоциму (стафілококова колонізація у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ), що може відображати активацію захисних процесів у відповідь на активацію хронічного патогену. Проте згодом, імовірно, відбувалось виснаження функціонального резерву, особливо помітне в періоді після захворювання у дітей із рецидивним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ.

У дітей, які схильні до розвитку частих бактеріальних ускладнень ГРВІ, тенденція до пролонгованого перебігу респіраторної інфекції, що, імовірно, пов'язана з недостатністю місцевої імунної відповіді у таких дітей, реєструється сумісно з високою долею невдач щодо виділення при мікробіологічному обстеженні причинно-значущого патогену при ГСО та ГРС (пневмокока, гемофільної палички, мораксели) з одночасною ізоляцією асоційованої мікрофлори (стафілокока, парагемофіл). Це ставить питання щодо диференційованого використання клінічних критеріїв діагностики бактеріальних ускладнень у цієї групи пацієнтів. Так, в рекомендаціях Американської асоціації педіатрів 2013 року [2] вказується, що лікар має підозрювати розвиток гострого бактеріального риносинуситу у дітей при тривалості симптомів більш ніж 10 днів. Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха» рекомендує класифікувати ГРС тривалістю більш ніж 10 днів як поствірусний, якщо немає інших критеріїв бактеріального процесу. Так чи інакше, затяжний перебіг захворювання в клінічній практиці часто є підставою для призначення антибактеріальної терапії, яка у дітей з повторними ускладненнями ГРВІ може не завжди виявитись обґрунтованою через те, що у них частина випадків ГРС, які тривають більш за 10 днів, можуть бути пов'язані з недостатньою мукозальною імунною відповіддю та активацією колонізуючих агентів. Таким чином, питання диференційованого підходу до діагностики бактеріальних ускладнень у таких дітей також ще потребує подальшого вивчення. Однак вже можна стверджувати, що для цієї категорії пацієнтів тривалість захворювання не може використовуватись як самостійний критерій розвитку бактеріального процесу, а також для них особливо актуальними є рекомендації, що наведені в двох цитованих вище регуляторних документах: за відсутності чітких критеріїв бактеріальної інфекції і наявності лише пролонгованих клінічних симптомів захворювання є сенс відкласти призначення антибактеріальної терапії на 2–3 доби для додаткового спостереження.

Висновки

1. У дітей із бактеріальними ускладненнями ГРВІ стан місцевого захисту слизових оболонок ВДШ відрізняється залежно від попередньої частоти таких

ускладнень: у дітей, які схильні до рецидивного їх перебігу, існує недостатність неспецифічної мукозальної імунної відповіді, що реєструється в періоді між захворюваннями (у формі знижених концентрацій лізоциму) та поглиблюється на тлі розвитку бактеріального процесу (недостатній приріст лактоферину, людського кателіцидину, лізоциму).

2. Діти, які схильні до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, характеризуються високою частотою колонізації слизових оболонок ВДШ асоційованими мікроорганізмами (*H.parainfluenzae*, *St.aureus*), яка може бути пов'язана з недостатністю локальної імунної функції, але також може відігравати певну активуючу роль для місцевого імунного захисту при розвитку ГРВІ, що відображається у підвищеній амплітуді змін рівнів лізоциму та лактоферину.

3. Суттєво високою (близько третини випадків) у дітей із рецидивним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ є частка невдач мікробіологічного визначення причинно-значущого патогену при клінічно діагностованому бактеріальному ГСО або ГРС. Враховуючи, що діти з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ також схильні до затяжного перебігу захворювання, для цієї категорії пацієнтів існує підвищений ризик діагностичних помилок і необґрунтованого використання антибактеріальної терапії, що потребує особливо уважного та диференційованого використання критеріїв діагностики бактеріальних ускладнень ГРВІ у них.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора

Большот Ю.К. — концепція дослідження.

Карпенко А.В. — дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, написання тексту.

Шварацька О.В. — обробка матеріалів, написання тексту.

Братусь О.В. — лабораторні дослідження, обробка матеріалів.

References

- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131:e964-e999. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e262-e280. doi: 10.1542/peds.2013-1071.
- Nesterova IV. The problems of treatment of viral-bacterial respiratory infections in immunocompromised children with the tendency to frequent URTIs. *Lechashchiy vrach*. 2009; 6:40-3. (In Russian).
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2007;20(Suppl 20):1-136. PMID: 17844873.
- Lopez Campos X, Alvarez Castillo M, Massip J. 256 risk factors of recurrent upper respiratory infections in children under 5 years. *World Allergy Organ J*. 2012 Feb;5(Suppl 2):S101. doi: 10.1097/01.WOX.0000412013.14727.54.

6. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *J Infect.* 2017 Jun;74 Suppl 1:S84-S88. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30196-2.
7. Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation. *JACI.* 2017 Jun;139(6):1849-60.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.019.
8. Bosch A, Levin E, van Houten M, et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine.* 2016;9:336-45. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031.
9. Man WH, de Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology.* 2017 March;15(5):259-70. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
10. Russel CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews.* 2017 April;30(2):481-502. doi: 10.1128/CMR.00090-16.
11. Wouter AA, de Steenhuijsen P, Heinonen S, Hasrat R, Meijias A. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016 May;194(9). doi: 10.1164/rccm.201602-0220OC.
12. Dudnyk VM, Zaichko NV, Fedchyshen OP. Activity of antimicrobial peptides and 25-hydrocholecalciferol in children with asthma. *Perinatologiya i pediatriya.* 2017;1(69):121-5. doi: 10.15574/PP.2017.69.121. (In Ukrainian).
13. Schroder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2006;63:469-86. doi: 10.1007/s00018-005-5364-0.
14. Massa HM, Lim DJ, Kurono Y, Cripps AW. Middle ear and eustachian tube mucosal immunology. *Mucosal Immunology.* 2015;2:1923-42. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00101-4.
15. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Current Pharmaceutical Design.* 2009;15(17):1956-73. PMID: 19519436. PMCID: PMC2915836.
16. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cellular Immunology.* 2012;280(1):22-35. doi: 10.1016/j.celimm.2012.11.009.
17. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annual Review of Immunology.* 2011;29:273-93. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101317.
18. Lezhenko GA, Abaturon AY, Pashkova EYe, Gladun KV. The content of antimicrobial proteins in children with inflammatory diseases of the respiratory tract. *Zdorov'ye Rebenka.* 2017;12(3). (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104219.
19. Marushko JuV, Zelena NA, Mel'nikov OF, Movchan OS. State of local immunity in children with frequent respiratory infections. *Aktual'naya Infektologiya.* 2013;1(1). (In Ukrainian). doi: 10.22141/2312-413x.1.01.2013.82609.
20. Marushko JuV, Movchan OS. Characteristics of local humoral factors of nonspecific resistance in children with recurrent respiratory diseases. *Zdorov'ye Rebenka.* 2014;12(3):9-13. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.2.53.2014.75938.
21. Lezhenko GO, Abaturon OE, Pashkova OE. The role of endogenous antimicrobial peptides in the bacterial colonization of the nasopharynx in children with hyperplasia of the pharyngeal tonsil. *Zdorov'ye Rebenka.* 2016;74(6):74-82. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82136.
22. Kuroda K, Okumura K, Isogai H, Isogai E. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 and mimics are potential anticancer drugs. *Front Oncol.* 2015;5:144. doi: 10.3389/fonc.2015.00144.
23. Krivopustov CP. Acute otitis media in children: pediatrician's opinion about the problem. *Dityachiy likar.* 2010;1:12-8. (In Russian).
24. Shcheplyagina LA, Kruglova IV. Age characteristics of immunity in children. *Russian Medical Journal.* 2009;23:1564. (In Russian).
25. Visochina IL. Immune status of healthy children of school age from orphanages and its features, depending on the state of bacterial colonization of the upper airway mucous membranes. *Zdorov'ye Rebenka.* 2012;40(5):45-9. (In Ukrainian).

Отримано 20.05.2017

Большот Ю.К.¹, Карпенко А.В.¹, Шварацкая О.В.¹, Братусь Е.В.²¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина²Лечебно-диагностический центр медицинской академии, г. Днепр, Украина

Состояние местной защиты и особенности микробной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей с бактериальными осложнениями ОРВИ

Резюме. Актуальность. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одними из наиболее частых заболеваний детского возраста. Известно, что определенный контингент детей при ОРВИ склонен к развитию повторных бактериальных осложнений; такая предрасположенность может поддерживаться в том числе нарушениями локального иммунного ответа. Инфекционная респираторная патология в настоящее время рассматривается комплексно в аспекте вирусно-бактериально-иммунного взаимодействия, поэтому исследование связей между микробиологическими и иммунологическими факторами может способствовать разработке целевых терапевтических и профилактических мероприятий, которые могут повышать эффективность ведения таких пациентов. **Цель исследования.** Изучение состояния местной резистентности слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей, склонных к повторным бактериальным осложнениям

ОРВИ, в связи с этиологической структурой таких осложнений и особенностями микробной колонизации слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта. **Материалы и методы.** Обследовано 214 детей в возрасте от 3 до 18 лет, болеющих ОРВИ с развитием острого гнойного среднего отита (ОСО) или острого бактериального синусита (ОПС). В I группу вошло 128 детей с эпизодическими бактериальными осложнениями ОРВИ в анамнезе, во II группу включено 86 детей с рецидивирующим течением бактериальных осложнений. Было выполнено микробиологическое исследование экссудата из очага воспаления, а также определение уровней лизоцима, лактоферрина, человеческого кателицидина hCap-18/LL-37 и секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете дважды в течение исследования и после выздоровления. В качестве группы контроля выступило 36 детей с неосложненной ОРВИ, референтные значения получе-

ны у 30 клінічно здорових дітей. **Результати.** У дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ОРВИ в отличие от дітей з епізодическими присутствовала дисфункція вродженого місцевого імунного відповіді в виде зниження рівней людського кателіцидина в течение захворювання, лактоферрина на ранніх стадіях розвитку бактеріального процесу і лизоцима во все досліджуємі періоди. Характерно, що рівні кателіцидина і лактоферрина в обох групах перевищали во время болізни как контрольні, так і референтні рівні, тогда как содержание лизоцима у дітей II групи було нижче рівня здорових дітей как в начале ОСО/ОРС, так і после выздоровлення. Рівні противомікробних пептидів були обратнo кореляційно зв'язані з довготривалістю симптомів захворювання. Во II групі доля неуспіхів при виділенні основного патогена составила около 35 % против 20 % в I групі ($p = 0,008$). Також у дітей II групи була нижче частота виділення пневмококів і гемофіл і вище — золотистих стафілококів і парагемофілних паличок (асоційована флора). Асоціації двох коагентів були виділені тільки у дітей II групи. Колонізація асоційованої флорою в целом була зв'язана з низким

рівнем місних мукозальних протективних факторів, однак на фоні ОРВИ могла оказувати тимчасове активуюче впливання на локальний імунний відповідь через звеня лизоцима і лактоферрина. **Висновки.** Повторні бактеріальні ускладнення ОРВИ асоційовані з порушеннями місцевої захисти слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і підвищеною частотою колонізації *St.aureus* і *H.parainfluenzae*. Висока частота неуспіхів при виділенні возбудителя ОСО/ОРС может быть отражением гипердиагностики бактеріальних ускладнень из-за затяжного течения захворювання, зв'язанного з локальною імунною дисфункцією і колонізацією асоційованою мікрофлорою. Таким образом, довготривалість захворювання не должна использоваться как самостоятельный критерий диагностики бактеріальних ускладнень у этой групи пацієнтів, поскольку это увеличивает риск диагностических ошибок и необоснованной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции; антимікробні пептиди; лизоцим; локальна імунна захиста слизових оболонок; мікробна колонізація верхніх дихальних шляхів; діти

Ju.K. Bolbot¹, A.V. Karpenko¹, O.V. Shvarackaja¹, E.V. Bratus²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Medical and Diagnostic Center of Medical Academy, Dnipro, Ukraine

Local mucosal resistance state and microbial colonization of upper airways in children with complicated upper respiratory tract infections

Abstract. Background. Upper respiratory tract infections (URTIs) are one of the most common diseases of childhood. It is known that some children tend to have recurrent bacterial complications of URTIs; the liability mentioned might be linked to different factors including local mucosal immune resistance malfunction. Infectious respiratory pathology is currently being considered comprehensively in the aspect of viral-bacterial-immune interaction, consequently the study of microbiological and immunological factor relations may be helpful in promoting the development of targeted therapeutic and preventive measures that may improve the efficiency of the management of such patients. Thereby, the study objectives were to investigate the local mucosal resistance state, features of microbial colonization of upper airways along with etiological structure complications in children susceptible to repeated bacterial complications of URTIs. **Materials and methods.** We enrolled 214 children aged 3 to 18 years with URTIs complicated with acute otitis media (AOM) or acute bacterial rhinosinusitis (ARS). Rate of bacterial complications of URTIs in 128 children was low (group I) and in 86 children it met the criteria of recurrent course (group II). We performed microbiological examination of nasopharyngeal secretions or middle ear exudates as well as local mucosal immunology study: lysozyme, lactoferrin, human cathelicidin hCap-18/LL-37, secretory IgA concentrations in oropharyngeal discharge measured twice during the disease, and after recovery. The controls were 36 children with uncomplicated URTIs, and the reference values were obtained in 30 healthy children. **Results.** In children with recurrent (versus episodic) bacterial complications of URTIs malfunction of airway local protective innate mucosal immune mechanisms were present: reduction of human cathelicidin level during the whole period of disease, reduction of lactoferrin at the early stages of bacterial process, and

reduced concentrations of lysozyme at all phases of the study. It's noteworthy that concentrations of hCAP/LL-37 and lactoferrin during the disease exceeded control and referent values in both groups; while lysozyme levels obtained from children of the II group were significantly lower compared to referent patients both initially and after recovery. The levels of antimicrobial peptides demonstrated the inverse correlation with URTI symptoms duration. In the II group the level of negative microbiological results for causative pathogen of AOM/ARS was about 35 % vs. about 20 % in group I ($p = 0.008$). Also lower rate of *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae* (pathogenic bacteria), and higher rate of *Haemophilus parainfluenzae* and *Staphylococcus aureus* (associated agents) isolates occurred in group II. Furthermore, associations of two non-causative bacterial agents were obtained only in group II. Non-causative bacteria colonization in general was associated with lower levels of mucosal antimicrobial peptides, but on the background of URTI it might activate temporarily lysozyme and lactoferrin response. **Conclusions.** Recurrent bacterial complications of URTIs are associated with local mucosal resistance insufficiency, and higher rate of *St.aureus* and *H.parainfluenzae* colonization. High rate of microbiological failures in determining of causative agent of AOM/ARS may be related to over diagnostics of bacterial complications which might be linked to misinterpretation of prolonged course of the disease due to mucosal immune dysfunction and non-causative bacteria colonization. Thus, disease duration shouldn't be used as an independent criterion of bacterial process in this category of patients because it may lead to misdiagnose and antibiotic overuse.

Keywords: upper respiratory tract infections; antimicrobial peptides; lysozyme; local mucosal resistance; microbial colonization of airways; children