

---

# ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

---

*Л. Н. Рогова, И. В. Фоменко, А. Н. Тимошенко*

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

УДК: 576.8.097.3:616.31:616.317-007.254-053.2

---

При ВРГН создаются благоприятные условия для увеличения колонизации энтеротоксичных микроорганизмов и микрофлоры полости носа в зубодесневых бороздках III и IV зубов, а также в области краёв расщелины нёба. Уровень энтеротоксичных бактерий вдоль расщелины почти в 6 раз выше, чем у детей без патологии. В СОПР базальная мембрана тонкая и недифференцированная, аморфное вещество более проницаемо, что создает благоприятные условия для распространения условно-патогенной микрофлоры. Возникающий феномен «ротового дыхания» приводит к гипосаливации и снижению выработки муцина, лизоцима, лактоферрина, sIgA и других факторов защиты слизистой полости рта. Также на фоне снижения местной иммунологической реактивности изменяется магний-кальциевый баланс, участвующий в механизмах резистентности и регенерации СОПР.

*Ключевые слова:* врожденная расщелина губы и нёба.

---

*L. N. Rogova, I. V. Fomenko, A. N. Timoshenko*

## **IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL PROFILE OF ORAL MUCOSA IN CHILDREN WITH CLEFT LIP AND PALATE (LITERATURE REVIEW)**

---

Cleft lip and palate creates favourable conditions for increased colonization of enterotoxic microorganisms and microflora of nasal cavity in the gingival sulci of III and IV of teeth, and in the area of the edges of the cleft palate. The level of enterotoxic bacteria along the cleft is nearly 6 times as high as that of children without the pathology. In the mucous membrane of oral cavity the basal membrane is thin and undifferentiated, amorphous substance is more permeable, which creates favourable conditions terms for the spread of opportunistic microflora. The emerging phenomenon of «mouth breathing» results in hyposalivation and decreased secretion of mucin, lysozyme, lactoferrin, sIgA and other defense factors of oral mucosa. Moreover, decreased local immunologic reactivity brings about changes in Mg-Ca balance involved in the mechanisms of resistance and regeneration of oral mucosa.

*Keywords:* cleft lip and palate

---

Врожденная расщелина губы и нёба (ВРГН) является одной из распространённых аномалий развития ЧЛО. По данным статистических исследований, сохраняется высокий уровень распространенности врожденной расщелины верхней губы и (или) нёба (ВРГН) у новорожденных (1–2 случая на 1 000 новорожденных) [2].

Иммунный ответ и характер микрофлоры полости рта у детей с ВРГН имеет свои характерные черты, которые в большей степени

обусловлены местными анатомо-функциональными особенностями тканей в целом и несостоятельностью иммунокомпетентных клеток в частности и вносящие существенный вклад в развитие и течение послеоперационного раневого процесса [1, 11].

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В качестве материала была использована современная научная литература.

---

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При полных двусторонних расщелинах верхней губы, альвеолярного отростка и нёба резцовая кость определяется как самостоятельное анатомическое образование, задние отделы которого переходят в сошник. Основание его располагается свободно и не связано с нёбными пластинками.

У таких детей резцовая кость обычно резко выстоит вперед, иногда повернута вокруг своей оси, боковые отделы альвеолярной дуги верхней челюсти смещены к средней линии.

На резцовой кости недоразвиты фильтрум и ткани кожно-хрящевого отдела перегородки носа. Расщелина альвеолярного отростка создаёт благоприятные условия для увеличения

колонизации зубодесневых борозд в области III и IV зубов.

Мягкое нёбо короткое, слаборазвитые нёбные мышцы не фиксированы между собой по средней линии. При сокращении мышц нёба поперечные размеры расщелины увеличиваются, что способствует расстройству речи и глотания.

Постоянное попадание жидкой и мягкой пищи из полости рта в носовую полость вызывает раздражение слизистой оболочки носа и носоглотки, что приводит к развитию в этой области стойких очагов хронического воспаления. Воспаление слуховой трубы, хронический средний отит часто ведут к понижению слуха. Неполноценность внешнего дыхания, очаги хронической инфекции в верхних дыхательных путях отрицательно сказываются на развитии ребенка в целом (см. табл.) [4, 10, 11].

### Микробная флора полости рта в норме

| Микроорганизмы   | В слюне                |                   | Частота обнаружения в зубодесневых карманах, % |
|--|------------------------|-------------------|--|
|  | Частота обнаружения, % | Кол-во, в 1 мл    |  |
| <i>1. Аэробы и факультативные анаэробы:</i>              |                        |                   |  |
| <i>S. mutans</i>   | 100                    | $1,5 \times 10^5$ | 100  |
| <i>S. salivarius</i>                                     | 100                    | $10^7$            | 100  |
| <i>S. mitis</i>  | 100                    | $10^6-10^8$       | 100  |
| Сапрофитные нейссерии                                    | 100                    | $10^5-10^7$       | ++   |
| Лактобактерии  | 90                     | $10^3-10^4$       | +  |
| Стафилококки   | 80                     | $10^3-10^4$       | ++   |
| Дифтероиды   | 80                     | Не определяются   | +  |
| Гемофилы   | 60                     | Не определяются   | Не определяются                                |
| Пневмококки  | 60                     | Не определяются   | Не определяются                                |
| Другие кокки   | 30                     | $10^2-10^4$       | ++   |
| Сапрофитные микобактерии                                 | ++                     | Не определяются   | ++   |
| Тетракокки   | ++                     | Не определяются   | Не определяются                                |
| Дрожжеподобные грибы                                     | 50                     | $10^2-10^3$       | +  |
| Микоплазмы   | 50                     | $10^2-10^3$       | Не определяются                                |
| <i>2. Обязательные анаэробы:</i>                         |                        |                   |  |
| Вейллонеллы  | 100                    | $10^6-10^8$       | 100  |
| Анаэробные стрептококки                                  | 100                    | Не определяются   | 100  |
| Бактероиды   | 100                    | Не определяются   | 100  |
| Фузобактерии   | 75                     | $10^2-10^3$       | 100  |
| Нитевидные бактерии                                      | 100                    | $10^2-10^4$       | 100  |
| Актиномицеты и анаэробные дифтероиды                     | 100                    | Не определяются   | ++   |
| Спириллы и вибрионы                                      | ++                     | Не определяются   | ++   |
| Спирохеты (сапрофитные боррелии, трепонемы и лептоспиры) | +                      | Не определяются   | 100  |

Примечание: ++ обнаруживаются часто; + не очень часто.

При нарушениях физиологического состояния полости рта представители непостоянной флоры могут задерживаться в ней, размножаться и вызывать патологические процессы. Определенную роль при этом играют бактерии, входящие в микробиоценозы кишечника человека.

В норме в составе микрофлоры ротовой полости не должно быть представителей энтеробактерий, появляющихся там при данной аномалии. Уровень энтеротоксичных бактерий вдоль расщелины почти в 6 раз выше, чем у детей без патологии [1, 8]. Также при ВРГН могут быть

выделены представители четырех родовых таксонов кишечного семейства: *Escherichia*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*. К непостоянной микрофлоре полости рта также относятся бактерии, принадлежащие к роду *Clostridium*. Это грамположительные спорообразующие палочки, облигатные анаэробы. При этом наибольшую роль в патологии полости рта играет *Clostridium perfringens* [6].

При ВРГН, ввиду нетипичного ороназального сообщения, происходит смешение микрофлоры ротовой и носовой полостей. На слизистой носовых ходов индигенными обитателями являются коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. album*, *S. lentus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*) и грамположительные палочки рода *Corynebacterium*. Реже выделяются нейссерии (*N. subflava*, *N. sicca*), зеленящие и негемолитические стрептококки (*S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*), грамтрицательная палочка *Haemophilus influenzae*, грампозитивные кокки рода *Micrococcus* и палочки рода *Bacillus*. [4].

В условиях гипосекреции муцина снижается бактерицидный барьер слизистой дна полости носа, что неминуемо ведет к распространению стафилококкового биотопа в область краёв расщелины нёба [6]. В 1–3 года в специализированном и покрывном типах эпителия, имеет место невысокий уровень гликогена и РНК. Базальная мембрана тонкая и недифференцированная, поэтому обладает повышенной проницаемостью, что создает благоприятные условия для распространения условно-патогенной микрофлоры. Дефект верхней губы и альвеолярного отростка, с одной стороны, и расщелина нёба – с другой, способствуют проявлению феномена «ротового дыхания», что приводит к гипосаливации и снижению выработки муцина в полости рта. Также на фоне снижения местной иммунологической реактивности наблюдается склонность к развитию хронического назофарингита и тонзиллита, что приводит к изменениям в обмене веществ, о чем свидетельствуют сдвиги в уровне активности протеолитических ферментов с общим и в особенности с ограниченным спектром действия, энзимов окислительно-восстановительных процессов, системы свертывания крови и фибринолиза, гиалуронидазы, лизоцима как в тканях патологически измененных нёбных миндалин и их функционально активных структурных компонентах – лимфоцитах, так и в периферической крови и секретах слюнных желез. Всё это, в свою очередь, ещё больше снижает выработку защитных факторов (муцин, лизоцим, лактоферрин, sIgA и др.), то есть формируется порочный круг [1, 10, 11].

Лизоцим (мураминидаза) – фермент, обладающий бактерицидной активностью. Вместе с другими компонентами слюны, такими как секреторные иммуноглобулины А (sLgA), он способствует уничтожению микроорганизмов в полости

рта, что позволяет ограничить их количество. Под влиянием лизоцима бактериальная клетка превращается в сферопласт, разрываемый осмотическим давлением.

Лактоферрин – белок, связывающий железо и обладающий бактериостатической активностью. Связывая железо, он делает его недоступным для бактериального метаболизма, что обуславливает остановку размножения микроорганизмов. При дефекте альвеолярного отростка из-за местного изменения метаболических процессов в маргинальном пародонте уменьшается секреция лактоферрина, содержащегося в выделениях десневой борозды и местно секретиремого полиморфноядерными нейтрофилами.

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) играет важную роль в местной иммунной защите слизистых оболочек. Он ингибирует способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхности эпителиального пласта, препятствуя повреждению тканевого барьера. Секретируются плазмочитами подслизистого слоя миндалин и клетками *lamina propria*. В слюне содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов: например, в слюне, выделяемой околоушными железами, соотношение IgA/IgG в 400 раз превышает таковое в сыворотке крови [5, 10].

Клеточные элементы неспецифической защиты полости рта – в основном полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги. При ВРГН в слюне обнаружены оба типа клеток. Макрофаги продуцируют некоторые факторы распространения воспалительного процесса или хемотаксиса для воспалительных агентов. Полиморфноядерные нейтрофилы запускают цепочку окислительно-восстановительных реакций (окислительный метаболизм), сопровождающуюся активацией кислородзависимых и кислороднезависимых киллинговых механизмов. В слюне обнаружены супероксидионы, гидроксидные радикалы и атомарный кислород, которые выделяются клетками в ходе иммунных конфликтов и поступают непосредственно в полость рта, где приводят к гибели захваченной фагоцитами чужеродной клетки. При этом может обостриться местный воспалительный процесс и/или снизиться регенераторная способность слизистой полости рта, что, безусловно, будет сказываться на качестве формирующегося послеоперационного рубца [1, 6].

Производные Т-лимфоцитов-хелперов (CD4) стимулируют специфический и неспецифический иммунитет полости рта, выделяя ряд цитокинов. Так, интерферон  $\gamma$  – активный воспалительный агент, способствующий образованию на мембранах антигенов гистосовместимости класса II, необходимых для взаимодействия иммунокомпетентных клеток (система HLA). Установлено, что выделение интерлейкина-2 стимулирует местный иммунитет, повышая секрецию иммуноглобулинов. Т-лимфоциты-хелперы и цитокины могут многократно усиливать местные клеточные защитные реакции [9].

Плазмоциты (и В-лимфоциты), играющие важную роль в синтезе и секреции иммуноглобулинов (IgG; IgM; IgA), эффективны только в присутствии Т-хелперов [1, 3, 8, 9]. Важную роль в механизмах резистентности (включая иммунологическую) играет магний-кальциевый баланс. Известно, что магний активирует более 300 ферментов, участвующих в энергообразовании и энергопотреблении, синтезе белков; прямо или косвенно влияет на механизмы регенерации тканей. Кальций является вторичным мессенджером, регулируя метаболизм и функциональную активность клеток, их способность к пролиферации и репарации тканей [3, 5, 7, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при врожденных расщелинах губы, альвеолярного отростка и нёба на фоне изменения метаболических процессов, гипосекреции защитных факторов слюны, увеличении проницаемости базальной мембраны и основного вещества слизистой оболочки полости рта, происходит изменение микробиоценоза в области краёв расщелин с преобладанием энтеротоксичных бактерий.

Снижение активности местного специфического и неспецифического иммунитета при ВРГН, первично обусловленной параллельным влиянием тератогенных факторов в период внутриутробного развития на формирование иммунной системы, вторично усугубляется гипосекрецией слюнных желёз. Однако в доступной литературе мы не нашли конкретные механизмы возникновения гипосаливации, нарушения минерального обмена в тканях маргинального пародонта, в изменении местного клеточного и гуморального иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 25-летний опыт комплексного лечения детей с расщелиной губы и нёба в условиях Волгоградского центра диспансеризации детей с врождённой патологией лица. / И. В. Фоменко, В. И. Исмаилова, А. Л. Касаткина и др. // Актуальные вопросы стоматологии: материалы науч.-практич. конф., посвящённой 75-летию проф. В. Ю. Миликевича. – Волгоград: ВолгГМУ, 2007. – С. 6–10.

2. К вопросу об эффективности применения материала «Биоосс» в комплексном лечении пациентов с врождённой расщелиной верхней губы альвеолярного отростка и нёба / А. Е. Нестерова, А. Н. Тимошенко, И. В. Фоменко; под ред. к. м. н., проф. РАЕ Н. Е. Старченковой // Международный студенческий научный вестник. – № 2.

3. Концентрация магния и кальция в биологических средах и репарация тканей ЖКТ у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс с экспериментальными язвами желудка до и после применения магнийсодержащей лекарственной композиции / Л. Н. Рогова, Н. В. Григорьева, В. В. Ермилов и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2 (46). – С. 28–31.

4. Манак Т. Н. Микробиота полости рта и ее роль в развитии заболеваний пародонта // Стоматол. журн. – 2012. – Т. XIII, № 3. – С. 178–181.

5. Поветкина В. Н., Рогова Л. Н. Особенности магниевого баланса у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс и его роль в механизмах формирования ацетатной и стрессовой язвы желудка // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 2. – С. 83–85.

6. Правосудова Н. А., Мельников В. Л. Микробиология полости рта: учеб.-метод. пособие. – Пенза: ГОУ ВПО ПГУ, 2011.

7. Рогова Л. Н., Шестернина Н. В., Старавойтов В. А. Влияние магнийсодержащей композиции на магниевый баланс, интенсивность пероксидации и активность антиоксидантных ферментов у крыс с ацетатной язвой желудка // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 89–91.

8. Старавойтов В. А., Рогова Л. Н., Стаценко М. Е. Регенерация экспериментальной язвы желудка: роль магниевого баланса // Вестник Российского университета дружбы народов (серия медицина). – 2008. – № 7. – С. 532–535.

9. Цитокиновые маркёры эффективности ортопедического лечения пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом / Е. И. Губанова, В. И. Шемонаев, И. А. Фастова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 242–244.

10. Энтеротоксигенность грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из области врождённых расщелин нёба у детей / З. О. Вадачкория, Т. Г. Габисония, Т. Я. Пхакадзе и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 10. – С. 30–31.

11. Periodontal condition and microbiological profile of cleft lip and palate patients / Papaioannou W., Perdikogianni H. M., Nakou M. K., et al. // European Archives of Paediatric Dentistry; Abstracts of EAPD Congress. – 2008. – P. 25.