

О. В. Кенс, Н. С. Лук'яненко, В. І. Бергтрам ВМІСТ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ З ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Комунальний заклад Обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», м. Львів

СОДЕРЖАНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Е. В. Кенс, Н. С. Лукьяненко, В. И. Бергтрам

Резюме

Цель исследования: установить содержание цитокинов интерлейкина-1бета, интерлейкина-4 и интерферона-гамма в сыворотке крови детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита для оценки цитокинового профиля.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей основной группы с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита (ООБ) (I группа) и 30 детей, которые болели острым бронхитом (ОБ), которые составили группу сравнения (II группа). Результаты лабораторных исследований сравнивали с данными 30 здоровых детей (III группа). Пациентам было проведено общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, определение уровня сатурации кислорода. Иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых детей определяли уровни IL-1β, IL-4, IFN-γ согласно инструкции фирмы-разработчика.

Результаты. У детей с повторными эпизодами ООБ концентрация в сыворотке крови интерлейкина-1β по частоте патологического признака была достоверно выше по сравнению с данными детей с ОБ и достоверно отличалась от данных в группе здоровых детей. Выявлена достоверно пониженная концентрация интерлейкина-4 у детей с повторными эпизодами ООБ как по сравнению с данными детей с ОБ, так и с данными здоровых детей. Доказано, что уровень сывороточного интерферона-γ был достоверно снижен у детей с повторными эпизодами ООБ и ОБ по сравнению со здоровыми детьми, однако у детей с ООБ он достоверно отличался от данных детей с ОБ. Установлено, что у детей с повторными эпизодами ООБ дисбаланс цитокинового профиля был выражен больше, чем у детей с ОБ, что свидетельствует о более значительных нарушениях регуляторной функции иммунной системы при ООБ.

Ключевые слова: дети, острый обструктивный бронхит, повторные эпизоды, цитокины, интерлейкин-1β, интерлейкин-4, интерферон-γ.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 2, С. 31–35.

Кенс Олена Володимирівна

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»

Відділення клінічної генетики

Молодший науковий співробітник

79008 м. Львів, вул. Лисенка, 31а.

Тел.: +38(097) 471-22-34, ovkens@gmail.com

THE CONTENT OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH RECURRENT EPISODES OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

O. V. Kens, N. S. Lukyanenko, V. I. Bergtravm

Abstract

The aim of the study: to determine the content of IL-1β, IL-4, IFN-γ in the blood serum of children with recurrent episodes of acute obstructive bronchitis to evaluate the cytokine profile.

Materials and methods: 50 children in the main group with repeated episodes of acute obstructive bronchitis (I-AOB) and 40 children with acute bronchitis (AB) as control group (II-AB) were examined. The results of laboratory tests were compared with data from 30 healthy children (III-HC). Patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examinations. Oxygen saturation level was taken. The levels of IL-1β, IL-4, IFN-γ were measured using immune enzyme analysis according to test manufacturer's manual.

Results: in children with repeated episodes of AOB, the concentration of serum of IL-1β was significantly higher than in children with AB and significantly differed from that of children in the control group. IL-4 was significantly lower in children with repeated episodes of AOB, than in children with AB and healthy children. It has been shown that IFN-γ was significantly lower in children with repeated episodes of AOB and AB compared with healthy children. There were significant difference of this index between I-AOB and II-AB groups. It has been established that in children with repeated episodes of AOB, the imbalance of the cytokine profile was more pronounced than in children with AB, indicating a more significant violation of the regulatory function of the immune system in AOB.

Key words: children, repeated episodes of acute obstructive bronchitis, acute bronchitis, cytokines, IL-1β, IL-4, IFN-γ.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:31–35.

Olena V. Kens

SI "Institute of hereditary pathology of NAMS of Ukraine"

Department of Clinical Genetics, Pediatrician

Junior Research Fellow

79008 Lviv, st. Lysenko, 31a.

Tel.: +38 (097) 471-22-34, ovkens@gmail.com

У структурі захворюваності дітей віком 0–14 років захворювання органів дихання займають перше місце та складають 62–65 % [9]. Пильна увага дослідників та практикуючих лікарів до вказаної патології пояснюється як її медичною та соціальною значимістю, так і відсутністю чітких критеріїв діагностики, необхідністю диференційованого підходу до лікування та реабілітації дітей [19]. Особливий інтерес представляють повторні обструкції нижніх дихальних шляхів у дітей внаслідок неоднорідності причин, що їх викликають, подібності клінічної симптоматики та обмеженої інформативності загальноприйнятих методів дослідження [12].

Бронхіальна обструкція на фоні гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей характеризується дифузним ураженням бронхів різного калібру і є маркером високого ризику повторних бронхообструкцій при наступних епізодах та формування гіперреактивності бронхів, що може реалізуватися розвитком бронхіальної астми (БА) в дошкільному або шкільному віці у 15,0–30,0 % спостережень. Проте, на сьогодні не знайдено жодного надійного біомаркера для виявлення дітей з високим ризиком розвитку БА. [8].

У випадках повторних (2–3 рази та більше протягом року) епізодів бронхіту із бронхообструктивним синдромом (БОС), мова йде про повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту (ГОБ) [4].

Згідно існуючого уявлення, одна з ключових, у тому числі регуляторних ролей у імунній відповіді, відводить системі цитокинів [7].

© Кенс О. В., Лук'яненко Н. С., Бергтрам В. І., 2017

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-31-35

На сьогодні відомо, що імунітет людини має декілька рівнів захисту. Перший рівень обумовлений синтезом інтерферону (IFN) I типу (α і β). IFN- α та IFN- β володіють вираженою противірусною і антипроліферативною дією і забезпечують захист організму на самих ранніх етапах захворювання. Другий рівень захисту пов'язаний з продукцією IFN- γ (II тип). IFN- γ — сильний медіатор імунної відповіді. Цей тип відіграє важливу роль у попередженні розвитку інфекції [15].

T-лімфоцити — це клітини, що характеризуються наявністю на мембрані антигенорозпізнавального рецептора (AGPP, TCR (T-cell receptor), що є маркером даної лінії клітин. За допомогою спеціалізованих популяцій лімфоцитів організм здатен розрізняти «своє» і «чуже», розпізнавати генетично чужорідні речовини (антигени), а також здійснювати специфічно спрямовані цитотоксичні (цитолітичні) реакції. Лімфоцити приймають участь у хронічних запальних реакціях, забезпеченні резистентності організму щодо патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, до пухлинного росту, а також у відторгненні трансплантатів [20].

Існують дві субпопуляції хелперних T-клітин, Th1 та Th2, які різняться профілем цитокінів, які вони продукують, і саме від цього профілю залежить, який з двох основних типів імунної відповіді буде реалізований [18]. T-хелпери 1 класу (Th1) продукують цитокін інтерферон-гамма (IFN- γ) та координують клітинну імунну відповідь. T-хелпери 2 класу (Th2) координують гуморальний імунітет, продукуючи інтерлейкін-4 (IL-4) [6, 17].

Інтерлейкін-4 (IL-4) являє собою протизапальний цитокін, регулює ріст та диференціацію B-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу і секреції антитіл. Він продукується активованими T-лімфоцитами (клітинами-Th2, або як їх ще називають, T-хелперами II типу), тучними клітинами, еозинофілами і базофілами, відіграє важливу роль як медіатор і модулятор імунної та запальної відповіді, маючи імуносупресивну спрямованість дії [1, 16].

Інтерлейкін-1-бета (IL-1 β) являє собою поліпептидний прозапальний цитокін з молекулярною масою 15 кД, якому належить провідна роль в процесах гострого та хронічного запалення як місцевого, так і системного характеру. Секретується переважно макрофагами, а також T-лімфоцитами, фібробластами та ендотеліоцитами [11, 21].

Мета дослідження: встановити вміст цитокінів інтерлейкіну-1-бета, інтерлейкіну-4 та інтерферону-гамма у сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту для оцінки можливих порушень цитокінового профілю і корекції патогенетичної терапії.

Матеріали і методи

Обстежено 53 дитини основної групи у віці від 2 до 8 років, з повторними епізодами ГОБ (I група), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмоно-алергологічному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Для порівняння отриманих даних дітей з повторними епізодами ГОБ була відібрана група із 30 дітей у віці від 2 до 8 років, що хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1–2 разів на рік, яка склала групу порівняння (II

група). Обстеження цієї групи дітей теж проводилося на базі пульмоно-алергологічного відділення за однаковою методологією дослідження із дітьми основної групи.

Верифікація діагнозу проводилась на основі скарг батьків хворих дітей, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, які виконувались відповідно до Наказу МОЗ України про надання медичної допомоги дітям з гострим бронхітом від 13.01.2005 р. № 18 та Додатком до даного наказу про надання медичної допомоги дітям з гострим обструктивним бронхітом [10, 3].

Результати лабораторних досліджень порівнювали з даними 30 здорових дітей, які були обстежені під час експедиційних виїздів співробітників ДУ ІСП НАМНУ в екологічно чисті райони Львівської області, і які, відповідно, увійшли до контрольної групи здорових дітей (III група).

Всім хворим проводили забір венозної крові для дослідження (4–5 мл) в ранковій годині, натще в пробірку без консервантів. Час коагуляції у пробірці не перевищував 30 хвилин при температурі 20–25°C. Після центрифугування протягом 10–15 хвилин при 1500 об/хв. сироватку відібрали, помістили в стерильні пробірки і заморозили (при –18°C) до процедури аналізу.

Згідно вимог з біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» від батьків кожної дитини отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

Усім дітям проводилось загально-клінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації, збір анамнезу, огляд педіатра, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення сатурації O₂, лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові).

Твердофазним імуноферментним методом в сироватці крові обстежуваних визначали рівні IL-1 β , IL-4, IFN- γ за допомогою імуноферментного аналізатора «Мультикан» із застосуванням тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) згідно інструкції. Дослідження проводили в гострий період захворювання (на 1–2-у добу госпіталізації у стаціонар).

Клінічна частина роботи виконувалась на базі пульмоно-алергологічного відділення Комунального закладу Львівської Обласної Ради Львівської обласної дитячої клінічної лікарні (КЗ ЛОР ЛОДКЛ) «ОХМАТДИТ», лабораторні дослідження виконані в Державній установі «Інститут спадкової патології НАМН України» (директор — д. м. н., проф. Гнатейко О. З.).

Результати статистично обробили на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel 7,0 та з обчисленням значень середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), критерію Ст'юдента (t) та ступеню вірогідності (p). Статистично значимим рахували відмінності при p<0,01 та p<0,05.

Результати дослідження

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю представлений у табл. 1.

Аналіз даних таблиці вказує на те, що порівнювальні групи дітей не мали відмінностей у розподілі за віком та

статтю. В трьох групах дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків та дівчаток, віком від двох до восьми років.

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Групи дітей	Кількість, n	Вік				Стать			
		2–5 років		6–8 років		хлопчики		Дівчата	
		n	%	n	%	n	%	n	%
I (основна)	53	36	68,0	17	32,0	28	53,0	25	47,0
II (контрольна)	30	18	60,0	12	40,0	16	53,0	14	47,0
III (здорові)	30	19	63,0	11	37,0	17	56,5	13	43,5

Порівняльний аналіз стану обстежених дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей з гострим бронхітом, що склали групу порівняння за даними клінічного, рентгенологічного огляду та лабораторними показниками, поданий у таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз клінічного стану дітей 2-8 років з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту з даними дітей групи порівняння із гострим бронхітом

Клінічні та лабораторні прояви:	Частота клінічних та лабораторних проявів в групах дітей			
	I (основна)		II (контрольна)	
	n = 53	%	n = 30	%
Блідість шкірних покривів	37	70,0*	6	20,0
Зниження сатурації	32	60,0*	—	—
Аускультативні зміни	48	91,0*	4	13,0
Коробковий перкуторний звук	46	87,0*	—	—
Рентгенологічні ознаки бронхіту	39	74,0*	9	30,0
Лейкоцитоз	13	25,0	10	33,0
Еозинофілія	28	53,0*	4	13,0
Лімфоцитоз	29	55,0**	8	27,0

* — вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння; $p < 0,01$;

** — вірогідна різниця показника між даними дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей групи порівняння; $p < 0,05$

% — відсоток відхилення параметра від норми чи від референтного значення

Загальний стан дітей з повторними епізодами ГОБ на момент огляду оцінено як середньої тяжкості та тяжкий. Стан дітей, що склали контрольну групу порівняння, при огляді оцінено як задовільний та середньої тяжкості. Клінічні прояви гіпооксигенації реєстрували у більшості дітей з повторними епізодами ГОБ: блідість шкірних покривів (70,0 % проти 20,0 % в групі порівняння), зниження сатурації (60,0 % проти 0 % у дітей з ГБ), частота яких вірогідно різнилась від даних контрольної групи (табл. 2). Відмічено також достовірно вищу частоту (91,0 % проти 13,0 % в групі порівняння) аускультативних змін в легенях у обстежених дітей з повторними епізодами ГОБ (таких як сухі свистячі хрипи, жорстке дихання,

ослаблене дихання, тощо) по відношенню до дітей групи з гострим бронхітом. Високою виявилась і частота коробкового перкуторного звуку над легеньми у дітей основної групи з повторними епізодами ГОБ (87,0 % проти 0 % в групі порівняння), що пов'язано з наявністю у даних дітей синдрому бронхіальної обструкції, який характеризується запальними змінами в бронхах та звуженням їх просвіту за рахунок спазму. Крім того, зареєстровано високу частоту рентгенологічних ознак обструктивного бронхіту, таких як ущільнення коренів легень, розрідження легеневого рисунку в латеральних відділах легень та згущення в медіальних (74,0 % проти 30,0 % у дітей з гострим бронхітом). Зареєстровані зміни в аналізі крові дітей основної групи, такі як еозинофілія (53,0 % проти 13,0 % в групі порівняння), та лімфоцитоз (55,0 % проти 27,0 % в групі порівняння). Варто зауважити, що випадків зниженої сатурації кисню та перкуторних змін над легеньми у дітей з гострим бронхітом взагалі не реєструвалось (табл. 2).

Таким чином, проведений аналіз результатів клінічного огляду та параклінічних даних встановив, що в анамнезі хворих дітей відмічалось не менше 3–4 повторних епізодів ГОБ на рік, їх найчастіше турбували сухий частий кашель, задишка, підвищення температури тіла, нежить, дистанційні хрипи. На наступному етапі роботи проводився аналіз сироваткового рівня цитокінів у дітей з повторними епізодами ГОБ у порівнянні з аналогічними показниками у дітей з ГБ і у здорових дітей.

Результати дослідження вмісту інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-4 в сироватці крові дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей з гострим бронхітом у порівняння із даними здорових дітей, що склали групу контролю, представлено у таблиці 3.

Вміст сироваткового інтерферону- γ був достовірно знижений як у дітей з повторними епізодами ГОБ ($7,018 \pm 0,326$ пг/мл), так і в дітей з ГБ ($8,114 \pm 0,518$ пг/мл) у порівнянні із даними здорових дітей ($9,086 \pm 0,219$ пг/мл), достовірно відрізняючись за частотою патологічної ознаки між собою. За даними літератури рецидивуючі ГРЗ у дітей можуть спричиняти гіперпродукцію імуноглобуліну E (IgE), зниження синтезу IFN- γ , що може призводити до розвитку гіперреактивності бронхів і сенсibiliзації організму дитини до неінфекційних алергенів [5].

Результати проведених досліджень показали, що в дітей з повторними епізодами ГОБ, спостерігаються значні достовірні порушення в системі цитокінів (табл. 3), які достовірно відрізнялись від даних дітей з гострим бронхітом за частотою патологічної ознаки та за вмістом в крові інтерлейкіну-4.

Так, встановлено, що у пацієнтів I-ої групи під час госпіталізації до стаціонару вміст прозапального інтерлейкіну-1 β був достовірно підвищений ($3,384 \pm 0,271$ пг/мл) у порівнянні з II-ою і III-ою досліджуваними групами дітей ($2,930 \pm 0,329$ пг/мл) та ($2,742 \pm 0,280$ пг/мл) відповідно, що вказувало на швидкий розвиток системної запальної реакції у дітей з повторними епізодами ГОБ [2].

Концентрація протизапального інтерлейкіну-4 була знижена в 3 рази у дітей з повторними епізодами ГОБ

Таблиця 3

Вміст інтерферону-γ, інтерлейкіну-1β та інтерлейкіну-4 в сироватці крові дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та гострим бронхітом у порівнянні з даними здорових дітей, (M ± m)

Показник	Групи дітей:					
	I (основна) n = 53		II (контрольна) n = 30		III (здорові) n = 30	
	M ± m, (пг/мл)	%	M ± m, (пг/мл)	%	M ± m, (пг/мл)	%
Інтерферон- γ	7,018 ± 0,326*	91,0*,**	8,114 ± 0,218	27,0*	9,086 ± 0,219	3,0
Інтерлейкін-1β	3,384 ± 0,271*	76,0*,**	2,930 ± 0,329	33,0	2,742 ± 0,280	27,0
Інтерлейкін-4	1,334 ± 0,202*,**	100,0*,**	1,894 ± 0,222*	63,0*	4,018 ± 0,411	33,0

* — вірогідна різниця показника між даними дітей з бронхітом та здоровими дітьми, $p < 0,01$.

** — вірогідна різниця показника між даними дітей з повторними епізодами ГОБ та гострим бронхітом, $p_1 < 0,01$.

(1,334±0,20 пг/мл) і тільки в 2 рази у дітей з ГБ (1,894±0,222 пг/мл) у порівнянні з даними здорових дітей (4,018±0,411 пг/мл). Схожі зміни цитокинового статусу спостерігали і інші дослідники при пародонтиті [13].

Аналіз літератури свідчить, що знижений рівень інтерлейкіну-4 стимулює гуморальну (Th2) та інгібує клітинну (Th1) імунну відповідь. Отримані дані вказують, що хронізація захворювання супроводжується саме активацією Th2 типу, яка пов'язана із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів [14].

Проведене дослідження показало, що в дітей з повторними епізодами ГОБ наявний більш виражений дисбаланс цитокинового профілю, ніж у дітей з ГБ, який спричинений порушенням регуляторної функції імунної системи.

Враховуючи вищевикладене, вивчення цитокин-асоційованих механізмів розвитку ГОБ у дітей з повторними його епізодами є доцільним і перспективним, оскільки дозволить розробити схему персоналізованого лікування шляхом проведення таким дітям імуномодельючих заходів для нормалізації цитокинового профілю.

Висновки

1. У дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в порівнянні з даними у дітей з гострим бронхітом діагностована достовірно більша частота таких клінічних проявів, як блідість, наявність хрипів при

аускультатії, коробковий перкуторний звук, зниження сатурації O_2 , еозинофілія та лімфоцитоз, рентгенологічні ознаки бронхіту.

2. У дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту концентрація у сироватці крові прозапального інтерлейкіну-1β була вища за дані у дітей з гострим бронхітом та достовірно підвищена у порівнянні з даними здорових дітей.

3. Зареєстровано достовірно нижчу концентрацію протизапального інтерлейкіну-4 у дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту в порівнянні з даними у дітей з гострим бронхітом та достовірно знижену його концентрацію в крові дітей обох груп в порівнянні із даними здорових дітей.

4. Доведено, що вміст сироваткового інтерферону-γ достовірно знижений як у групі дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту, так і в групі дітей з гострим бронхітом у порівнянні із здоровими дітьми. Проте за частотою патологічної ознаки спостерігалася достовірна різниця між даними дітей з ГОБ та ГБ.

5. Проведене дослідження показало, що в дітей з повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту наявний більш виражений дисбаланс цитокинового профілю у порівнянні з даними у дітей з гострим бронхітом, спричинений більш значним порушенням регуляторної функції імунної системи.

ЛІТЕРАТУРА

- Головатюк КП. Рівні інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-17 (IL-4, IL-17) крові у пацієнток зі звичним не виношуванням вагітності, яка настала у циклі екстракорпорального запліднення. *Здоровье женщины*. 2016;11(4):137–139.
- Сміян ОІ, Плахута ВА, Бинда ТІ, та ін. Динаміка вмісту цитокинів у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом на фоні тимомегалії. *Лікарська справа*. 2015;1–2:81–85.
- Додаток до наказу МОЗ №18. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Протокол лікування гострого обструктивного бронхіту від 13.01.2005 р. Київ, 2005:1 с.
- Жукова ОВ, Кононова СВ, Коношкіна ТМ. Распределение расходов на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в реальной клинической практике с учетом фармакоэкономических исследований. *Фарматека*. 2013;18:29–33.
- Зайцева ОВ. Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;7:8–10.
- Луцкий АА, Жирков АА, Лобзин ДЮ, и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*. 2015;7(4):10–22.
- Иодфе ИВ, Храброва ЕП, Ляшенко ЕЯ. Исследование концентрации иммунорегуляторных цитокинов сыворотки при аутоиммунных тиреопатиях. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013;8(2):143–146.
- Кенс ОВ. Пошук генетичних маркерів підвищеної схильності до гострих респіраторних захворювань і розвитку бронхообструкційних станів у дітей. *Львівський медичний часопис*. 2014;20(3/4):76–81.
- Леженко ГО, Пашкова ОЕ, Пантюшенко ЛІ. Рациональна антибактериальная терапия захворювань органів дихання в дітей. *Здоровье ребенка*. 2013;51(8):33–36.

REFERENCES

- Golovatyuk KP. *Rivni interleukinu-4 ta interleukinu-17 (IL-4, IL-17) krovi u patsiyentok zi zvychnym ne vinoshuvanniam vagitnosti, jaka nastala u tsykli ekstrakorporalnoho zaplidnennya (Levels of interleukin-4 and interleukin-17 (IL-4, IL-17) blood in patients with normal non-pregnancy, which occurred in the cycle of extracorporeal fertilization). Zdorovye zhenshchiny*. 2016;11(4):137–139.
- Smiyan OI, Plakhuta VA, Binda TI, Popov SV. *Dynamika vmistu tsytokiniv u ditey rannogo viku z gostrym obstruktyvnyym bronkhitom na foni tymomegalii (Dynamics of cytokine content in infants with acute obstructive bronchitis on the background of thymomegaly). Likarska sprava*. 2015;1–2:81–85.
- Dodatok do nakazu MOZ №18. *Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medychnoy dopomogy dityam za spetsialnistyu «Dityacha pulmonologiya». Protokol likuvannya gostrogo obstruktyvnoho bronkhitu vid 13.01.2005 r. (An annex to the decree of the Ministry of Health №18. On approval of protocols for the provision of medical aid to children in the specialty "Children's pulmonology". Protocol for the treatment of acute obstructive bronchitis from 13.01.2005). Kyiv*. 2005;1 p.
- Zhukova OV, Kononova SV, Konyushkina TM. *Raspredelenie raskhodov na farmakoterapiyu ostrogo obstruktyvnoho bronkhita u detey v realnoy klinicheskoy praktike s uchedom farmakoekonomicheskikh issledovaniy (Distribution of expenses for pharmacotherapy of acute obstructive bronchitis in children in real clinical practice, taking into account pharmacoeconomic studies). Farmateka*. 2013;18:29–33.
- Zaytseva OV. *Lechenie i profilaktika virusindutsirovannoy bronkhialnoy astmy u detey (Treatment and prevention of virus-induced bronchial asthma in children). Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;7:8–10.
- Lutskiy AA, Zhirkov AA, Lobzin DYU, et al. *Interferon-γ: biologicheskaya funktsiya i znachenie dlya diagnostiki kletchnogo immunnogo otveta (Interferon-γ: a biological function and a value for the diagnosis of the cellular immune response). Zhurnal infekologii*. 2015;7(4):10–22.

10. Наказ МОЗ України №18. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. Київ, 2005;58 с.
11. Самигуллина ЛИ, Таминдарова РР. Провоспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ-1β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита. Современные проблемы науки и образования. 2014;3:1–7.
12. Федоров ИА, Рыбакова ОГ, Степанов ОГ. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. Человек. Спорт. Медицина. 2017;17(1):28–35.
13. Чумакова ЮГ. Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонитом. Современная стоматология. 2004;4:60–62.
14. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ. Роль протизапальних цитокінів та клітин лейкоцитарної формули крові у формуванні імунних реакцій при хіміорезистентному туберкульозі легень. Сучасні медичні технології. 2014;2:83–89.
15. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, et al. Interferon-γ and systemic autoimmunity. *Discovery Medicine*. 2013;87(16):123–131.
16. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. Interleukin-4: a cytokine to remember. *Journal of Immunology*. 2012;189(9):4213–4219.
17. Kierdorf K, Dionne M. The Software and Hardware of Macrophages: A Diversity of Options. *Developmental Cell*. 2016; 38(2):122–125.
18. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. *Mediators of Inflammation*. 2015;6:1–13.
19. Belhassen M, Blic J, Laforest L, et al. Recurrent Wheezing in Infants: A Population-Based Study. *Medicine*. 2016;95(15):1–7.
20. Peine M, Rausch S, Helmstetter C, et al. Stable T-bet+GATA-3+ Th1/Th2 hybrid cells arise in vivo, can develop directly from naive precursors, and limit immunopathologic inflammation. *PLOS*. 2013;11(8):27–33.
21. Koning H, Schalkwijk J, Stoffels M, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):187–192.
7. Ioffe IV, Khrabrova EP, Lyashenko EYa. *Issledovanie kontsentratsii immunoregulyatornykh tsytokinov syvorotki pri avtoimmunnykh tireopatiyakh* (Investigation of the concentration of immunoregulatory serum cytokines in autoimmune thyreopathies). *Ukr. zhurnal klinich. ta laborat. medytsyny*. 2013;8(2):143–146.
8. Kens OV. *Poshuk genetychnykh markeriv pidvischenoyi shchilnosti do gostrykh respiratornykh zahvoryuvan' i rozvytku bronhoobstruksyinykh staniv u ditey* (Search for genetic markers of increased susceptibility to acute respiratory diseases and the development of broncho-obstructive disorders in children). *Lviv. Med. Chasopys*. 2014;20(3/4):76–81.
9. Lezhenko GO, Pashkova OE, Pantjushenko LI. *Ratsional'na antibakterial'na terapiya zahvorjuvan' organiv dihannja v ditej* (Rational antibacterial therapy of diseases of respiratory organs in children). *Zdorov'e rebenka*. 2013;51(8):33–36.
10. *Nakaz MOZ Ukrainy №18. Pro zatverdzhennja protokoliv nadannja medychnoyi dopomogy dityam za spetsialnistyu «Dytyacha pulymonologija» vid 13.01.2005 r.* (Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 18. On approval of protocols for the provision of medical aid to children in the specialty "Children's pulmonology" from 13.01.2005.) Kyiv. 2005;58 p.
11. Samigullina LI, Tamindarova RR. *Provospalitelnyye tsytokiny FNO-α i IL-1β v reguljatsii metabolizma kostnoy tkani i ikh rol v patogeneze khronicheskogo parodontita* (Proinflammatory cytokines TNF-α and IL-1β in the regulation of bone tissue metabolism and their role in the pathogenesis of chronic periodontitis). *Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya*. 2014;3:1–7.
12. Fedorov IA, Rybakova OG, Stepanov OG. *Diagnostika bronhialnoy astmy u ditey, perenessikh epizody ostrogo obstruktivnogo bronkhita v doskolnom vozraste, po rezultatam desyatiletneho nablyudeniya* (Diagnosis of bronchial asthma in children who have experienced episodes of acute obstructive bronchitis in preschool, according to the results of a ten-year observation). *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2017; 17(1):28–35.
13. Chumakova YuG. *Rol tsytokinov v reguljatsii vospaleniya tkaney parodonta u bolnykh generalizovannym parodontitom* (The role of cytokines in the regulation of inflammation of periodontal tissues in patients with generalized periodontitis). *Sovrem. stomatologiya*. 2004;4:60–62.
14. Shalmin OS, Raznatovska OM. *Rol protyzapalnykh tsytokiniv ta klitin leykotsytarnoyi formuly krovi u formuvanni imunnykh reaktsiy pry khimiorезistentnomu tuberkulozi legen* (The role of anti-inflammatory cytokines and leukocyte blood cells in the formation of immune responses in chemo-resistant pulmonary tuberculosis). *Suchasni med. tekhnologiyi*. 2014;2:83–89.
15. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, et al. Interferon-γ and systemic autoimmunity. *Discovery Medicine*. 2013;87(16):123–131.
16. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. Interleukin-4: a cytokine to remember. *Journal of Immunology*. 2012;189(9):4213–4219.
17. Kierdorf K, Dionne M. The Software and Hardware of Macrophages: A Diversity of Options. *Developmental Cell*. 2016; 38(2):122–125.
18. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. *Mediators of Inflammation*. 2015;6:1–13.
19. Belhassen M, Blic J, Laforest L, et al. Recurrent Wheezing in Infants: A Population-Based Study. *Medicine*. 2016;95(15):1–7.
20. Peine M, Rausch S, Helmstetter C, et al. Stable T-bet+GATA-3+ Th1/Th2 hybrid cells arise in vivo, can develop directly from naive precursors, and limit immunopathologic inflammation. *PLOS*. 2013;11(8):27–33.
21. Koning H, Schalkwijk J, Stoffels M, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):187–192.