

Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма

Т.Г. Маланичева¹, С.С. Можгина², Е.В. Агафонова^{1,3}

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

²Детская республиканская клиническая больница, Казань;

³ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань, Россия

Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism

T.G. Malanicheva¹, S.S. Mozhgina², E.V. Agafonova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

³FBUN Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

Цель работы — изучить особенности цитокинового профиля и цитологического статуса у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма для совершенствования методов лечения. Обследованы 53 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет. Основную группу составили 30 детей с внебольничной пневмонией, которая протекала на фоне сниженной резистентности организма. Группу сравнения составили 23 ребенка с внебольничной пневмонией, имеющие хорошую резистентность. Местный иммунитет изучали на основе оценки параметров цитокинового статуса (туморнекротический фактор- α , интерлейкин-8, интерферон- γ) и клеточного состава с оценкой деструктивных изменений нейтрофилов в индуцированной мокроте. Выявлено, что в основной группе детей отмечается депрессия выхода нейтрофилов в бронхиальное содержимое и выраженный рост количества нейтрофилов с максимальными признаками деструкции ядра и цитоплазмы на фоне дисбаланса цитокинового статуса, проявляющийся повышением содержания туморнекротического фактора- α и снижением уровня интерлейкина-8, и интерферона- γ . Включение в состав традиционной терапии внебольничной пневмонии у детей, имеющих сниженную резистентность организма, противовоспалительного препарата фенспирида устраняет дисбаланс провоспалительных цитокинов и повышает выход функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, сниженная резистентность, цитокины, лечение, фенспирид.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 139–143. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143

Research objective: to study the features of the cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia, proceeding against a background of reduced resistance of the organism for improving treatment methods. 53 children aged 3 to 7 years were examined. The main group consisted of 30 children with community-acquired pneumonia, which ran against a background of reduced resistance of the body. The comparison group consisted of 23 children with community-acquired pneumonia who had good resistance. Local immunity was studied on the basis of evaluation of cytokine status parameters (tumor necrotic factor- α , interleukin-8, and interferon- γ) and cellular composition with an estimate of destructive changes in neutrophils in induced sputum. It was revealed that in the main group of children there is a depression of the neutrophils' release into the bronchial secretion and a marked increase in the number of neutrophils with maximum signs of destruction of the nucleus and cytoplasm against the background of cytokine status imbalance, manifested in an increase in the content of the tumor necrotic factor- α and a decrease in interleukin-8 and interferon- γ . Inclusion in the traditional therapy of community-acquired pneumonia in children who have a reduced resistance, anti-inflammatory drug fenspiride, eliminates the imbalance of proinflammatory cytokines and increases the release of functionally complete neutrophils in the bronchial secret.

Key words: children, community-acquired pneumonia, reduced resistance, cytokines, treatment, fenspiride.

For citation: Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 139–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143

Внастоящее время внебольничная пневмония у детей представляет собой весьма актуальную проблему педиатрии, что обусловлено ее высокой распростра-

ненностью и большой смертностью от данной патологии [1–3]. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией среди детского населения в Российской

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских

болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии 420015 Казань, ул. Большая Красная, д. 67.

Можгина Светлана Станиславовна — зам. гл. врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы 420110 Казань, ул. Сафиуллина, д. 14

ской Федерации за 2014 г. составил 6,78 на 1000, а у детей до 15 лет — 7,6 на 1000 [4]. Заболеваемость коррелирует с сезонным ростом уровня острых респираторных вирусных инфекций [5]. Особую значимость приобретает внебольничная пневмония в группе детей со сниженной резистентностью организма в связи с тем, что у данных пациентов отмечается крайняя напряженность процессов иммунного ответа, нарушение межклеточной кооперации и недостаточность резервных возможностей организма. В связи с этим развивающиеся внебольничные пневмонии у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями характеризуются особенностями клинической картины и более тяжелым течением [6]. Это обусловлено не только изменениями иммунного реагирования, которые отражают особенности иммунного ответа на инфекцию, но и нарушениями на уровне местной защиты слизистых оболочек респираторного тракта [7, 8].

Исходя из вышеизложенного актуальным является изучение особенностей цитокинового профиля и цитологического статуса у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма для совершенствования методов лечения с учетом выявленных нарушений.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 53 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет с внебольничной пневмонией. Основную группу составили 30 детей с внебольничной пневмонией, которая протекала на фоне сниженной резистентности организма. Резистентность организма оценивали по количеству острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за год и индексу резистентности, представляющему собой отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка. В основную группу были включены дети дошкольного возраста, болеющие ОРЗ 6 раз и более в год и имевшие индекс резистентности 0,5 и выше. Группу сравнения составили 23 ребенка с внебольничной пневмонией, имевшие хорошую резистентность организма — с индексом резистентности 0,2–0,3 и не относящиеся к группе часто болеющих.

Обследование пациентов проводилось общепринятыми методами: анализ данных анамнеза, оценка объективного статуса и лабораторно-инструментальные исследования. Лабораторные методы включали в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов и простейшие, биохимические исследования крови (уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, общего белка и показатели протеинограммы). Инструментальные исследования включали рентгенографию органов грудной клетки, пульсоксиметрию. Этиологическая верификация внебольничной пневмонии у детей проводилась бактериологическим и бактериоскопическим исследованиями индуцированной мокроты в первые сутки госпитализации. По показаниям ре-

бенек консультировался специалистами: отоларингологом и аллергологом.

Специальные методы исследования. Местный иммунитет изучали на основе оценки параметров цитокинового статуса и клеточного состава индуцированной мокроты. Последнюю получали традиционным способом [9]. Цитокиновый статус оценивали по уровню интерлейкина-8 (IL-8), туморнекротизирующего фактора альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ) в индуцированной мокроте методом иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» фирмы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск.

Клеточный состав индуцированной мокроты изучали на основе содержания нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток. Проводили оценку деструктивных изменений в клеточных популяциях нейтрофилов с выделением четырех классов деструкции — 0, 1, 2, 3, 4 с учетом состояния цитоплазмы клетки и ядра клетки. При этом за n0 принимали клетки без признаков деструкции цитоплазмы клетки и ядра клетки; n1 — клетки с минимальной деструкцией цитоплазмы и нормальной структурой ядра; n2 — нейтрофилы со значительной деструкцией цитоплазмы и минимальным повреждением ядра; n3 — клетки с полной деструкцией цитоплазмы и значительными признаками деструкции ядра; n4 — нейтрофилы с полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядра [10].

Проводили расчет индекса деструкции клетки (ИДК), среднего показателя деструкции (СПД), индекса цитолиза клетки (ИЦК).

$$\text{ИДК} = \frac{n1+n2+n3+n4}{100};$$

$$\text{СПД} = \frac{1 \cdot n1 + 2 \cdot n2 + 3 \cdot n3 + 4 \cdot n4}{100};$$

$$\text{ИЦК} = \frac{n4}{n0+n1+n2+n3+n4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 — номера классов деструкции, n0, n1, n2, n3, n4 — количество клеток соответствующего класса [10].

С помощью показателей ФАН 1 и ФАН 2 оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов местного иммунитета, где ФАН 1 — процент фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов и ФАН 2 — процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы, что является показателем незавершенности фагоцитоза.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ в математическом пакете Statistica 10. Применяли корреляционный анализ, методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (M), доверительного интервала (m), проверки гипотезы о равенстве средних по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, цитологический профиль по основным клеточным популяциям существенно отличался от группы сравнения. Так, количество нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в основной группе было соответственно в 2,2 и 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения, и составило $20,7 \pm 6,2\%$ против $45,6 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$) и $24,3 \pm 5,6\%$ против $35,9 \pm 3,1\%$, ($p < 0,05$), тогда как содержание эозинофилов, наоборот, повышалось в 2,3 раза ($4,0 \pm 0,5\%$ против $1,6 \pm 0,19\%$; $p < 0,001$), а эпителиальных клеток — в 4 раза ($43,9 \pm 3,5\%$ против $10,6 \pm 1,8\%$; $p < 0,001$). Количество лимфоцитов достоверно не различалось между сравниваемыми группами ($6,9 \pm 0,7\%$ и $6,3 \pm 0,5\%$ соответственно).

Изучение цитоморфологического состава клеток проводили в популяциях нейтрофилов (табл. 1). Так, в основной группе достоверно повышалось количество нейтрофилов со значительными признаками деструкции n3 — в 1,8 раза ($p < 0,001$), n4 — в 8,5 раза ($p < 0,001$). Количество клеток с незначительными признаками деструкции (n1 и n2) не отличалось от группы сравнения. В результате этого в основной группе детей в сопоставлении с группой сравнения отмечено увеличение индекса деструкции клетки в 1,5 раза ($0,6 \pm 0,05\%$ против $0,4 \pm 0,04\%$; $p < 0,05$), среднего показателя деструкции — в 1,6 раза ($1,1 \pm 0,1\%$ против $0,7 \pm 0,06\%$; $p < 0,05$) и индекса цитолиза клетки — в 6,5 раза ($0,2 \pm 0,02\%$ против $0,03 \pm 0,002\%$; $p < 0,001$).

Таким образом, исходя из вышеизложенного, у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, имеет место депрессия выхода нейтрофилов в бронхиальное содержимое, что проявляется нейтропенией на фоне выраженного роста количества нейтрофилов с максимальными признаками деструкции ядра и цитоплазмы.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе в отличие от группы сравнения отмечалось снижение процента фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов (ФАН 1) в 1,5 раза, что составило $1,63 \pm 0,014$ против $2,45 \pm 0,012$ ($p < 0,05$).

Тогда как процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы (ФАН 2), наоборот, в основной группе превышал значения группы сравнения — $2,51 \pm 0,013$ против $1,52 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Таким образом, у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, отмечается угнетение функциональной активности нейтрофилов бронхиального секрета на фоне повышения содержания деструктурированных нейтрофилов, что свидетельствует о незавершенном фагоцитозе.

Цитокиновый профиль у детей с внебольничной пневмонией в сравниваемых группах изучался на основе определения уровня провоспалительных цитокинов — IL-8 и TNF- α , IFN- γ , что выявило существенные различия. В основной группе детей в сопоставлении с группой сравнения отмечалось повышение уровня TNF- α в 1,3 раза ($3,5 \pm 0,17$ пг/мл против $2,6 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,05$). Имело место выраженное снижение количества IL-8 — в 4 раза ($14,2 \pm 5,52$ пг/мл против $56,9 \pm 2,9$ пг/мл; $p < 0,001$). Это, вероятно, связано с тем, что IL-8, как и TNF- α , относится к провоспалительным цитокинам, ведущая роль которых состоит в хемотаксическом активирующем воздействии на нейтрофилы и в усилении миграции фагоцитов в место внедрения чужеродного микроорганизма [11].

Таким образом, снижение содержания IL-8, которое, вероятно, отражает длительную персистенцию инфекционных патогенов при рецидивирующих респираторных заболеваниях, приводит к ограничению выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет и формирует вторичную фагоцитарную дисфункцию. На фоне повышения уровня TNF- α отмечается гиперактивация клеток индуцированной мокроты, деструкция, апоптоз и формирование вторичной дисфункции клеточного типа. При изучении содержания IFN- γ выявлено повышение уровня в группе сравнения ($46,8 \pm 0,03$ пг/мл) и угнетение его синтеза в основной группе ($9,8 \pm 0,03$ пг/мл), $p < 0,05$. Исходя из того, что IFN- γ — важнейший цитокин, регулирующий функции нейтрофилов, можно предположить, что его низкий уровень негативно влияет на регуляцию активности нейтрофилов, способствуя формированию фенотипа нейтрофилов с низким фагоцитарным потенциалом.

Таблица 1. Цитоморфологическая характеристика нейтрофилов индуцированной мокроты у детей с внебольничной пневмонией, в сравниваемых группах

Table 1. Cytomorphological characteristics of neutrophils induced sputum in children with community-acquired pneumonia in the compared groups

Группа детей	Класс деструкции, %				
	n0	n1	n2	n3	n4
Основная (n=30)	$36,6 \pm 3,9^*$	$18,2 \pm 2,7$	$19,6 \pm 2,7$	$10,2 \pm 1,2^{**}$	$9,4 \pm 3,9^{**}$
Сравнения (n=23)	$55,9 \pm 4,7$	$21,9 \pm 3,1$	$15,4 \pm 1,5$	$5,5 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,1$

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса (в пг/мл) у детей с внебольничной пневмонией в сравниваемых группах
Table 2. Dynamics of cytokine status indicators in children with community-acquired pneumonia in the compared groups

Показатель	Специальная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-8	14,2±5,32	24,6±2,42*	14,1±5,22	18,7±3,02
TNF-α	3,4±0,17	1,6±0,02*	3,5±0,18	2,5 ±0,18
IFN-γ	9,8±0,01	22,5 ±0,03	9,7±0,02	22,1 ±0,02

Примечание. * $p<0,05$ — достоверность различия изучаемых показателей после проведенной терапии в сравниваемых группах.

Таблица 3. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) индуцированной мокроты у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от вида терапии
Table 3. Phagocytic activity of neutrophils induced sputum in children with community-acquired pneumonia from depending on the type of therapy

Показатель	Специальная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФАН 1	1,62±0,012	2,86±0,03	1,63±0,013	2,08±0,02
ФАН 2	2,51±0,013	1,21±0,01	2,51±0,013	1,55±0,014

Выявленные нарушения мукозального иммунитета являются показанием для совершенствования терапии внебольничной пневмонии у детей со сниженной резистентностью организма и для включения в комплекс лечения препарата с противовоспалительным действием, оказывающим эффект на уровне верхних и нижних дыхательных путей — фенспирида.

Для этого 30 детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне низкой резистентности организма, были разделены на две группы. В специальную группу вошли 16 детей, получающие в составе традиционного лечения (антибактериальные препараты, муколитические средства, жаропонижающие средства по показаниям, массаж грудной клетки) противовоспалительный препарат фенспирид в дозе 4 мг на 1 кг массы тела в течение 7 дней. Критерии включения: возраст от 3 до 7 лет, наличие внебольничной пневмонии, протекающей на фоне сниженной резистентности организма; отсутствие в течение последних 3 мес противовоспалительной терапии (ингаляционные кортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты, фенспирид); подписание добровольного информированного согласия. Критерии исключения: несоответствие возраста, наличие внебольничной пневмонии, протекающей на фоне хорошей резистентности организма, применение в течение последних 3 мес противовоспалительной терапии (ингаляционные кортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты, фенспирид); обострение хронической воспалительной патологии других органов и систем.

В контрольную группу отнесены 14 детей, получающие только традиционную терапию внебольничной пневмонии, которая в сравниваемых группах не различалась.

Результат лечения оценивали по динамике выраженности клинических симптомов (выраженность интоксикации, длительность лихорадки, сроки исчезно-

вения кашля и хрипов в легких), а также по динамике показателей локального цитокинового профиля и цитологического статуса индуцированной мокроты.

У детей со сниженной резистентностью организма на фоне терапии внебольничной пневмонии с включением в комплекс лечения фенспирида отмечена более выраженная положительная динамика клинических симптомов по сравнению с традиционной терапией. Так, в специальной группе детей в сопоставлении с контрольной группой имело место уменьшение длительности лихорадочного периода в 1,3 раза (с $8,3\pm0,4$ до $6,2\pm0,3$ дня; $p<0,05$). более быстрое исчезновение кашля и хрипов в легких — в 1,4 раза (с $15,2\pm0,2$ до $10,6\pm0,3$ дня; $p<0,05$). По другим клиническим показателям достоверных различий в указанных группах не выявлено.

Как представлено в табл. 2, после проведенной терапии внебольничной пневмонии у детей специальной группы по сравнению с контрольной в бронхиальном секрете отмечалось достоверное повышение содержания IL-8 — в 1,7 и 1,3 раза соответственно ($p<0,05$) и снижение уровня TNF-α — в 2,1 и 1,4 раза ($p<0,05$), тогда как количество IFN-γ в сравниваемых группах достоверно не различалось. На фоне нормализации цитокинового статуса отмечалось повышение выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет (табл. 3), что подтверждается повышением ФАН 1 — в 1,8 раза у детей специальной группы и в 1,3 раза — в контрольной группе ($p<0,05$) и снижением ФАН 2 — соответственно в 2 и 1,6 раза ($p<0,05$).

Заключение

У детей дошкольного возраста, больных внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, отмечается изменение локального цитологического профиля и цитокинового статуса в бронхиальном секрете. Это проявляется ней-

тропением с увеличением количества функционально неполноценных нейтрофилов, а также повышением содержания TNF- α и снижением уровня IL-8 и IFN- γ .

Включение в состав комплексной традиционной терапии внебольничной пневмонии у детей, имеющих сниженную резистентность организма, проти-

воспалительного препарата фенспирида в суточной дозе 4 мг/кг в течение 7 дней устраняет дисбаланс провоспалительных цитокинов и повышает выход функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет, что поддерживает адаптационные ресурсы мукозального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лютин Е.И., Манеров Ф.К. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии у детей и подростков, проживающих в Кузбассе. Педиатрия 2015; 94 (2): 203–206. [Lutina E.I., Manerov F.K. Morbidity and mortality from community-acquired pneumonia in children and adolescents living in Kuzbass. *Pediatr* 2015; 94(2): 203–206. (in Russ)]
2. Nair H., Simões E.A., Rudan I., Gessner B.D., Azziz-Baumgartner E., Zhang J.S. et al. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admission for severe acute lower respiratory infection in young children 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013; 381 (9883): 138013–138090. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
3. Paediatric Respiratory Medicine. ERS. E. Eber, F. Midulla (eds). 1st Edition. Handbook: Pediatric Respiratory Medicine, 2013; 719.
4. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М: Оригинал-макет 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Оригинал-макет 2015; 64. (in Russ)]
5. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Доктор. Ру 2015; 13 (114): 28–30. [Geppe N.A., Malachov A.B., Dronov I.A., Habibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Doctor. RU* 2015; 13 (114): 28–30. (in Russ)]
6. Матейко Г.Б., Пылюк И.И. Особенности клиники и факторы риска развития пневмонии у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015; 8: 55–58. [Mateiko G.B., Pylyuk I.I. Features of the clinic and risk factors for the development of pneumonia in children often with acute respiratory diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2015; 8: 55–58. (in Russ)]
7. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2017; 2: 56–64. [Galimova L.F., Pikuza O.I., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ja. Features of the cytokine profile in community-acquired pneumonia in children, caused by atypical pathogens. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* 2017; 8: 55–64. (in Russ)]
8. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. Практическая медицина 2016; 7 (99): 68–73. (Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in preschool children with community-acquired pneumonia, occurring against a background of recurrent respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7 (99): 68–73. (in Russ)]
9. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; 24.04.2008; опубл. 20.08.2009; Бюл. № 23: 10. [Kulichkov V.N., Mizernitsky Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Method for producing induced sputum in children to assess the extent and nature of inflammation of the bronchial mucosa. №2008116364; 24.04.2008. Published 20.08.2009; *Bulletin* № 23: 10. (in Russ)]
10. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Издательство Томского университета 1993; 276. [Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta 1993; 276. (in Russ)]
11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант» 2008; 552. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo Foliant» 2008; 552. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.