

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

на правах рукописи

Исмаилов Иметкул Джаныбаевич

**Патогенетические механизмы развития
астматического бронхита у детей**

560100 Общественное здравоохранение и
медицины (PhD) (Патологическая физиология)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии (PhD)

Внутренний научный руководитель

д.м.н., профессор

Калматов Р. К.

Внешний научный руководитель

MD., PhD., Professor

Nihal KILINÇ.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы и астматического бронхита у детей. Роль иммунологических механизмов, перекисного окисления липидов и системы сурфактанта (обзор литературы).	13
1.1 Бронхиальная астма: общие сведения о заболеваемости, этиологии и патогенезе у детей.....	13
1.2 Патогенетическая роль сурфактанта в развитии болезней системы дыхания.....	18
1.2.1 Структура и функции сурфактантов.....	18
1.2.2 Роль сурфактантов в иммуномодуляции.....	21
1.2.3 Роль сурфактантов в патогенезе бронхиальной астмы и обструктивных заболеваний легких.....	23
1.3 Роль активных форм кислорода в патогенезе бронхиальной астмы и обструктивных заболеваний легких.....	26
1.4. Клинические фенотипы, диагностика и лечение бронхиальной астмы с учетом современных представлений об этиологии патогенезе заболевания	32
1.5 Потенциальное терапевтическое применение сурфактантов	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Общая характеристика обследуемых	43
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Клиническое обследование пациентов.....	52
2.3.2 Лабораторные исследования.....	52

2.3.3 Инструментальные исследования.....	55
2.4. Методы лечения обследуемых пациентов.....	56
2.5 Статистический анализ результатов.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1 Характеристика жалоб у обследуемых детей	58
3.2 Результаты оценки функции внешнего дыхания у обследуемых детей..	64
3.3 Иммунологические показатели у обследуемых детей	71
3.4 Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха.....	92
3.5 Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы в конденсате выдыхаемого воздуха.....	99
3.6 Результаты поиска прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы у детей, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана.....	103
3.7 Результаты поиска взаимосвязей между нарушениями функции иммунной системы и состоянием верхних дыхательных путей у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря в южных районах Кыргызстана.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИОРЗ - аспирин-индуцированное обострение респираторных заболеваний
- АФК - активные формы кислорода
- БА - бронхиальная астма
- БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж
- ДИ - доверительный интервал
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИКС - ингаляционные кортикостероиды
- ИЛ - интерлейкин
- ИС - индекс смыва
- ИФН - инфтерферон
- КВВ - конденсат выдыхаемого воздуха
- ЛГ - легочная гипертензия
- ПОС - пиковая объемная скорость выдоха
- ЛОС - летучие органические соединения
- МОС25 - показатель максимальной объемной скорости при выдохе 25% объема ФЖЕЛ
- МОС50 - показатель максимальной объемной скорости при выдохе 50% объема ФЖЕЛ
- МОС75 - показатель максимальной объемной скорости при выдохе 75% объема ФЖЕЛ
- НСТ - тест с нитросиним тетразолием
- ОПЛ - острое повреждение легких
- ОРВИ - острые респираторные вирусные заболевания
- ОФВ – объем форсированного выдоха
- ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду
- ОШ - отношение шансов
- ПА - поверхностная активность

ПАУ - полициклические ароматические углеводороды
ПН - поверхностное натяжение
РДС - респираторный дистресс-синдром
СРО - свободнорадикальное окисление
ТЛБА - трудно поддающаяся лечению бронхиальная астма
ТРБА - резистентная к терапии бронхиальная астма
ТЧ - твердые частицы
ФВД - функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ФНО - фактор некроза опухоли
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ЭВЛ - эозинофильные внеклеточные ловушки
ЭНС - эндоназальные смывы
CD - кластер дифференцировки клеток (лимфоцитов)
CRD - домен распознавания углеводов
DAG - диацилглицерол
DAMP - молекулярные паттерны, связанные с повреждением
Gpx - GSH-пероксидаза
GSH - глутатион
Ig - иммуноглобулин
ИКК - ингибирование восходящих киназ
IP3 - инозитолтрифосфат
NF-κB - ядерный фактор
NK - естественные киллеры
РАМР - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
PKC - протеинкиназа C
PM - твердые частицы
PRR - рецепторы распознавания образов
SP - сурфактантный белок

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние три десятилетия в мире наблюдался увеличение заболеваемости детской популяции болезнями системы дыхания, в том числе теми заболеваниями, в основе патогенеза которых лежат нарушения иммунитета и развитие аллергических реакций, таких как бронхиальная астма (БА), аллергические бронхиты и риниты [Siroux V., Bouzigon E., 2019]. Хотя этиология аллергических заболеваний в значительной мере определяется как генетическими, так и экологическими факторами, в том числе сенсibilизацией к аэроаллергенам, связанной преимущественно а с факторами окружающей среды (климатическими условиями, высотой проживания над уровнем моря, загрязнением воздуха, температурой, влажностью и др.) [Sheffield P.E. et al., 2011].

В полной мере необходимость расширения представлений о патогенезе заболеваний органов дыхания у детей относится к изучению особенностей их проявлений в зависимости от проживания на различной высоте над уровнем моря. Например, установлено, что в высокогорных регионах Кыргызстана, отличающихся сложными погодными условиями (гипоксия, низкая температура, высокая скорость ветра), частота затяжного бронхита у детей выше чем у сверстников из равнинных местностей.

В связи с вышеизложенным необходимо учитывать влияние высоты проживания на иммунную систему, как важнейший механизм повышения заболеваемости болезнями органов дыхания. Актуальным является углубленное изучение иммунопатогенеза этих заболеваний и связанных с ним нарушений состояния здоровья населения с целью поиска эффективных методов их профилактики и лечения.

В доступной литературе данные такого рода отсутствуют, с связи с чем

представляется актуальным изучение состояния иммунной системы, в частности, состояния клеточного и гуморального иммунитета, а также особенностей продукции цитокинов у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания, проживающих в условиях высокогорья и сравнение этих показателей с аналогичными параметрами здоровых детей, проживающих в тех же местностях.

Степень разработанности темы исследования

Во всем мире на высоте более 1500 м постоянно проживают более 385 миллионов человек [Cohen J., Small C., 1998], а более 140 миллионов человек проживают на высоте выше 2500 м во всем мире [Vinnikov D. et al., 2016]. Эти люди проживают в условиях хронической гипобарической гипоксии.

Изменения качества атмосферного воздуха на большой высоте могут быть разнонаправленными. Так, несмотря на то, что в отдельных высокогорных районах качество воздуха может быть намного лучше [Leuenberger P. et al., 1998], есть мнение, что системы горных долин могут улавливать загрязнения атмосферы нижележащих городских районов и регионов с интенсивным движением транспорта, где атмосфера подвержена накоплению выбросов, образующихся при работе двигателей большегрузных автомобилей [Щербатюк А.П., 2018]. Качество воздуха на большой высоте в развивающихся странах нередко страдает вследствие дыма, образующегося из-за сжигания в печах древесины и навоза [Bebic Z. et al., 2022; Luks A.M., Swenson E.R., 2007].

Риск для состояния здоровья пациентов с такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА), хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, которые обитают на высоте от 1500 до 4500 м, безусловно, требует изучения. Необходим углубленный анализ особенностей развития дезадаптивных реакций дыхательной системы здоровых людей и пациентов, с болезнями системы дыхания, проживающих на большой высоте над уровнем

моря.

Сотрудники международного медицинского факультета ОшГУ в последние годы опубликовали десятки журнальных статей по влиянию горного климата на органы дыхания, по диагностике и реабилитации респираторных заболеваний у детей и взрослых [Белов Г.В. и др., 2005; Белов Г.В. и др., 2011; Калматов Р.К. и др., 2009; Калматов Р.К. и др., 2016].

По современным представлениям морфологической основой бронхиальной астмы (БА) является хроническое воспаление бронхиальной стенки с повышением количества активных эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов; это воспаление впоследствии приводит к гиперреактивности бронхов и к бронхообструктивному синдрому [Дугаров И.Д. и др., 2009; Agache I. et al., 2019]. Принятая в настоящее время концепция патогенеза бронхиальной астмы исходит из того, что среди CD4+ лимфоцитов активность Т-хелперов 2 типа (Th2) преобладает над функциональной активностью Т-хелперов 1 типа (Th1) [Magrone T. et al., 2014]. Нарушения нормального баланса между Т-хелперами 1 и 2 типа регистрируют по продуктам секреции этих клеток. Th1 продуцируют провоспалительные цитокины - интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон (ИФН) - гамма, фактор некроза опухоли – альфа, тогда как Th2 – ряд других цитокинов [Tran H.M. et al., 2023].

К настоящему времени большинство авторов признают ведущую роль процессов свободнорадикального окисления (СРО) в развитии нарушений процессов гомеостаза, возникновении патологических состояний и заболеваний. Очевидно, что эти изменения являются проявлениями изменений, происходящих на молекулярном и клеточном уровне в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при рассматриваемых патологиях. В частности, гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) является важнейшей характеристикой БА, при этом происходит увеличение выраженности процессов воспаления, вазоконстрикции и ремоделирования дыхательных путей [Di Meo S. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016]. В связи с этим необходимо

дальнейшее исследование роли процессов СРО при заболеваниях органов дыхания, роль повышенного образования АФК в развитии нарушений иммунной системы у пациентов с бронхиальной астмой.

Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе иммунопатогенеза заболеваний органов дыхания, проживающих в различных климато-географических условиях позволит более эффективно осуществлять комплекса необходимых организационных и медицинских мероприятий в обследованных районах Республики Кыргызстана и будет способствовать улучшению состояния здоровья населения, проживающего в этих местностях.

Цель исследования - оценить роль местных и общих изменений клеточного и гуморального иммунитета, баланса перекисного окисления липидов и поверхностной активности сурфактанта в развитии астматического бронхита у детей в условиях Кыргызстана.

Задачи исследования:

1. Сравнить показатели клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана.
2. Определить поверхностную активность сурфактанта в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых детей и больных бронхитом, а также оценить баланс перекисного окисления липидов у детей с астматическим бронхитом в различных.
3. Выявить зависимость течения бронхита от исходных иммунологических, биохимических и биофизических показателей, а также от высоты проживания.
4. Выполнить поиск прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы у лиц, проживающих в районах с различным уровнем атмосферного загрязнения.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о состоянии показателей иммунного статуса, параметров свободнорадикального окисления и поверхностной активности сурфактанта у здоровых детей, проживающих в разных высотных поясах Кыргызстана.

Впервые охарактеризованы изменения физико-химических характеристик эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей с острым и затяжным бронхитом, выполнена сравнительная оценка выявленных сдвигов у обследованных контингентов здоровых и больных детей.

Впервые описано наличие значимых корреляций между показателями иммунного статуса и характеристиками состояния верхних дыхательных путей, параметрами интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы у обследуемых контингентов больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам работы получены новые данные о роли иммунного фактора в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей с заболеваниями органов дыхания.

Продемонстрирована необходимость совершенствования подходов к диагностике затяжного бронхита у детей с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей. Результаты работы свидетельствуют, что нормализация баланса окислительно-восстановительных реакций и активация антиоксидантной системы должны рассматриваться в качестве важнейшего механизма и необходимого компонента лечебно-профилактических мероприятий, проводимых детям с заболеваниями органов дыхания, особенно проживающих на большой высоте над уровнем моря. Выявленные патогенетические связи между клиническими,

иммунологическими, физико-химическими показателями у здоровых и больных детей с учетом их высоты проживания будут служить научным обоснованием для разработки профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий. При этом обоснована необходимость применения в клинической практике методов оценки местных показателей состояния респираторной системы у этих контингентов больных. Ряд параметров иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях загрязненной атмосферы, предложено использовать в качестве прогностических показателей риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана, наблюдаются изменения физико-химических показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха. Очевидно, что эти изменения являются проявлениями процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы, хронического бронхита и аллергического ринита.

2. Нарушений функции иммунной системы у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на разной высоте над уровнем моря, проявляются сдвигами баланса субпопуляций лимфоцитов, изменениями концентраций иммуноглобулинов и цитокинов в периферической крови, повышением показателей неспецифической резистентности слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Выявленные сдвиги иммунологических показателей более выражены у лиц, проживающих в высокогорье.

3. Активация свободнорадикального окисления в слизистой оболочке верхних дыхательных путей у обследуемых и наличие статистически значимых корреляций умеренной силы уровней суммарных липидов, диеновых конъюгат

и гидроперекисей со сдвигами иммунологических параметров подтверждает патогенетическую роль нарушений окислительно-восстановительных процессов в развитии аллергически обусловленной патологии органов дыхания у детей, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: Международная научная конференция «Инновации в сфере медицинской науки и образования» (Ош, 2022г.). «The 3rd International Webinar on Cancer Research and Oncology» (online meeting, 2022).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике специалистов Ошской межобластной детской клинической больницы в отделении пульмонологии и кафедры патологии, базисной и клинической фармакологии, международного медицинского факультета, Ошского Государственного университета.

Материалы исследования использованы в учебном процессе - в лекциях для студентов 2-3 курса, по предмету «General and Systemic Pathological Physiology» на кафедре патологии, базисной и клинической фармакологии, международного медицинского факультета, Ошского Государственного университета.

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на

всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана программа обследования и наблюдения за здоровыми детьми и детьми с заболеваниями органов дыхания, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана.

Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично участвовал внаборе и скрининге пациентов, проживающих в этих местностях, их обследовании, проводил статистический анализ полученных материалов. Автором лично произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в рецензируемых научных журналах, из них 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS имеющих не нулевой фактор.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем диссертации изложен на 153 страницах, включает 38 рисунков и 43 таблицы. Список литературы включает 224 источника, в том числе 32 русскоязычных и 192 англоязычных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АСТМАТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА (обзор литературы)

1.1 Бронхиальная астма: общие сведения о заболеваемости, этиологии и патогенезе у детей

Бронхиальная астма (БА) и аллергия считаются одними из наиболее распространенных хронических заболеваний в педиатрии и остаются значимой проблемой для общественного здравоохранения в первую очередь в развитых странах [Aalbers R. et al., 2016; Abramson M.J., Guo Y., 2019; Khreis H. et al., 2019]. По оценкам специалистов, БА страдает более 300 миллионов человек во всем мире [Nelson R.K. et al., 2020], заболевание диагностируется как у детей, так и у взрослых, и значительно чаще встречается у городского населения и в странах с высоким уровнем дохода [Agache I. et al., 2019; Jansson S.A. et al., 2020].

«Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) — одно из немногих исследований, в рамках которого была проведена глобальная эпидемиологическая оценка БА в детском возрасте [Маклакова О.А., 2019; Mallol J. et al., 2013]. В ходе III фазы ISAAC был отмечен рост распространенности и значительная нозологическая вариативность этого заболевания в разных регионах [Лю М.Б. и др., 2019; Мухамадиев Р.А., Исмагилов Ш.М., 2015].

Во всем мире бронхиальной астмой страдают 11,7% детей в возрасте 6-7 лет и 14,1% детей в возрасте 13-14 лет, аллергическим ринитом и конъюнктивитом — 8,5% и 14,6%, экземой — 7,9% и 7,3% соответственно [Mallol J. et al., 2013].

В Соединенном Королевстве число ежегодных госпитализаций по поводу этого заболевания превышает 100000, а затраты национальной службы здравоохранения составляют более 1 миллиарда фунтов стерлингов в год [Mukherjee M. et al., 2016]. Около 50% этой суммы приходится на лечение детей с БА, в частности с тяжелыми ее формами.

Наиболее актуальные данные о распространенности бронхиальной астмы и аллергических заболеваний у детей были получены в результате исследований, проведенных в менее крупных медицинских центрах и, соответственно, позволяют судить о текущей ситуации в отдельных регионах. В ходе национального исследования «Эпидемиология аллергических заболеваний в Польше» (Epidemiology of Allergic Diseases in Poland, ECAP) симптомы аллергии были обнаружены у 40% детей в возрасте 6–7 лет и у 43% детей в возрасте 13–14 лет, БА — у 4,4% и 6,5% детей соответственно [Samoliński B. et al., 2014]. Обследование школьников в возрасте 13–16 лет показало, что распространенность бронхиальной астмы составляет 9,7% [Wyrych-Ślusarska A. et al., 2018].

Тяжелые формы течения БА у детей провоцируют развитие отсроченных последствий для здоровья во взрослом возрасте. В результате анализа результатов лонгитюдных исследований было выдвинуто предположение о том, что БА в детском возрасте предрасполагает к развитию хронической обструктивной болезни легких у взрослых [Tai A. et al., 2014]. Оптимизация лечения БА у детей, в том числе тяжелых ее форм, позволит уменьшить вероятность развития описанных негативных последствий для здоровья [Annesi-Maesano I. et al., 2021; Khreis H. et al., 2017].

Хотя рост распространенности бронхиальной астмы и аллергии отчасти обусловлен улучшением качества диагностики и растущей осведомленностью родителей о симптомах этих заболеваний, важную роль играет влияние факторов внешней среды, при этом большое значение имеют бытовые условия [Borlee F. et al., 2017].

В ряде исследований была отмечена возможная роль в патогенезе аллергических заболеваний и бронхиальной астмы пассивного курения (окружающий табачный дым), плесени и повышенной влажности в жилых помещениях, а также аллергенов домашних животных [del Giudice M. et al., 2014; Castro-Rodriguez J.A. et al., 2016]. Однако, действие конкретных этиологических факторов не всегда очевидно. В частности, продолжается дискуссия о том, является ли присутствие домашних животных фактором риска или же защитным фактором. Более того, согласно гигиенической гипотезе развития бронхиальной астмы и аллергии (а также согласно ее модифицированной версии — гипотезе кишечной микробной депривации), чрезмерная санитарная обработка окружения ребенка приводит к снижению количества и разнообразия инфекционных агентов, с которыми он контактирует, влияет на колонизацию кишечника и, тем самым, нарушает нормальные процессы формирования иммунной системы, способствуя развитию аллергии и бронхиальной астмы [Kim B.J. et al., 2014; West C. et al., 2015; Wilmore W., Aldrige K., 2015].

Предполагается, что рост распространенности этих заболеваний может быть связан с более тщательной санитарной обработкой жилых помещений, вредными пищевыми привычками, урбанизацией. Снижение микробной стимуляции организма человека может в свою очередь способствовать нарушению баланса лимфоцитов Th1/Th2, в результате чего доминантный на этапе внутриутробного развития тип Th2 остается преобладающим, что, в свою очередь, может приводить к развитию IgE-ассоциированной гиперчувствительности к различным аллергенам [Brooks C. et al., 2013; Braun-Fahrländer C., 2013]. Эту, так называемую гигиеническую гипотезу дополняет более современная гипотеза микробной депривации кишечника, согласно которой микроорганизмы могут играть профилактическую роль, в норме снижая риск развития аллергии и БА.

Чрезмерная бытовая санитарная обработка способствует уменьшению

числа инфекционных агентов, с которыми контактирует организм, и влияет, таким образом, на колонизацию кишечника, нарушая развитие иммунной системы, что в свою очередь является фактором, предрасполагающим к развитию аллергии и БА. Данная гипотеза подтверждается результатами ряда исследований. В частности показано, что некоторые внутренние аллергены и микроорганизмы, присутствующие в домашней среде, с которой ребенок контактирует с раннего возраста, могут снижать риск развития аллергии и астмы [Зарифьян А.Г. и др., 2013; Voutopoulou V. et al., 2018].

Исследование «Городское окружение и астма у детей» (Urban Environment and Childhood Asthma, URECA), проведенное с участием контингентов детей в США с высокой распространенностью астмы, показало, что достаточный контакт с аллергенами тараканов, мышей и кошек в младенческом возрасте, является защитным фактором, снижающим вероятность развития БА к 7 годам [O'Connor G. et al., 2018; Stein M.M. et al., 2016].

В педиатрии эффекты контакта с аллергенами домашних животных остаются предметом активной дискуссии и требуют дальнейшего исследования. Результаты проведенных исследований не дают четкого ответа на вопрос о том, играет ли такой контакт защитную или провоцирующую роль [Bush A., 2019; Del Giacco S.R. et al., 2017].

В перекрестных исследованиях по изучению влиянию контактов с аллергенами домашних животных на вероятность развития аллергических заболеваний, респираторные симптомы, хронический бронхит и БА уделяется недостаточно внимания. Указывают на значимые различия между пациентами с БА, в семье которых были домашние животные (56,2%), и пациентов, в семье которых домашних животных не было (62,9%) [AlShatti K.A., Ziyab A.H., 2020; Rutter C.E. et al., 2019; Silverwood R.J. et al., 2019]. Также значимые различия были обнаружены у пациентов с диагностированной аллергией на плесень.

Было показано, что наличие плесени в жилище является фактором риска

развития у ребенка БА, респираторных симптомов, бронхита и аллергических заболеваний. Известно, что наличие плесени в жилище повышает риск развития синдрома бронхолегочной обструкции на 53% и астмы на 56% [Castro-Rodriguez J.A. et al., 2016]. Повышенная влажность стимулирует рост грибов и некоторых бактерий, которые могут провоцировать воспалительные процессы в дыхательных путях. Кроме того, было показано, что у пациентов с БА грибковая сенсибилизация может усиливать тяжесть течения заболевания и сопровождается повышенным риском госпитализации [Kao C.C. et al., 2021; Veremchuk L.V. et al., 2018].

Твердотопливное отопление домов также является установленным фактором риска развития БА и синдрома бронхолегочной обструкции в течение последних 12 месяцев. В отдельных исследованиях приводятся эпидемиологические подтверждения как наличия, так и отсутствия связи между типом используемого для отопления топлива и риском развития аллергических заболеваний и бронхиальной астмы. В недавнем метаанализе было показано, что горение дров в помещении не связано с повышенным риском развития БА [Guercio V. et al., 2020]. В исследованиях, посвященных оценке связи между отоплением жилищ с помощью газа и распространенностью астмы, были получены сомнительные результаты [Dicpingaitis P., 2020].

У большинства пациентов, страдающих БА, симптомы заболевания остаются легкими или имеют среднюю тяжесть, однако у некоторых (примерно у 5–10% взрослых пациентов) наблюдаются более тяжелые проявления болезни при высокой коморбидной нагрузке с частыми обострениями. Состояние пациентов при тяжелом течении БА плохо поддается контролю, несмотря на ежедневное применение высоких доз ингаляционных кортикостероидов и дополнительное лечение [Jansson S.A. et al., 2020; Choi Y. et al., 2020]. Некоторые специалисты полагают, что БА, вероятнее всего, не является отдельной нозологической единицей, а представляет собой гетерогенную категорию патологических состояний. Данную теорию подтверждает

существование множественных фенотипов заболевания или эндотипов, для которых характерны различные сочетания клинических, демографических патофизиологических и патогистологических характеристик [McDowell P.J., Heaney L.G., 2020; Pembrey L. et al., 2018]. В патогенезе астмы задействованы различные иммунные клетки (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки), структурные элементы легочной ткани (эпителиальные клетки, сосуды, нервы), а также высвобождаемые при развитии воспаления цитокины/медиаторы [Holgate S.T., 2012; Hirahara K. et al., 2019].

Важной детерминантой развития и прогрессирования заболевания на различных его этапах являются множественные факторы риска, в частности, генетическая предрасположенность, наличие вирусной инфекции, контакт с аллергенами или поллютантами, а также изменения микробиома [Siroux V., Bouzigon E., 2019; Altman M.C. et al., 2020; Lukacs N.W., Huang Y.J., 2020]

Сложность патогенеза БА и нестабильность ответа на лечение также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения патогенеза и поиска новых терапевтических мишеней при этой заболевании. Одним из перспективных направлений изучения патогенеза БА в настоящее время является анализ роли сурфактанта, изменения состояния которого рассматриваются в аспектах патогенеза, диагностики заболевания, а также в качестве потенциальной терапевтической мишени.

1.2 Патогенетическая роль сурфактанта в развитии болезней системы дыхания

1.2.1 Структура и функции сурфактантов

Легочные сурфактанты — это уникальная смесь липидов и белков, которые образуют слой между тканевой жидкостью и вдыхаемым воздухом по всей поверхности легочных альвеол [Калматов Р.К. и др., 2009]. На сегодняшний день легочные сурфактанты являются предметом активного исследования с целью уточнения деталей их синтеза, секреция, метаболизма и

функции [Nayak A. et al., 2012]. Первоначально предполагалось, что сурфактанты имеют исключительно физическую функцию, однако в недавних исследованиях было показано, что они играют важную роль в реализации механизмов врожденного и приобретенного иммунитета в легких, поскольку обладают иммуномодулирующими свойствами. Кроме того, было обнаружено, что сурфактанты задействованы в патогенезе различных заболеваний легких, в частности, острого респираторного дистресс-синдрома, идиопатического легочного фиброза и пневмонии [Белов Г.В., Арбузов А.А., 1986; Achakulwisut P. et al., 2019; Han S., Mallampalli R.K., 2015].

Подтверждена возможная роль сурфактантов в патофизиологических механизмах развития и прогрессирования БА. Эпителий дыхательной системы считается одним из ключевых регуляторов инициирования и поддержания иммунного ответа, поскольку эти клетки непосредственно контактируют с факторами окружающей среды [Белов Г.В. и др., 2011; Choi Y. et al., 2017; Lambrecht B.N., Hammad H., 2012]. В качестве барьера первой линии эпителий дыхательной системы не только экспрессирует рецепторы узнавания паттерна антигенов, но и секретирует большой спектр биологически активных веществ с различными функциями, в том числе ферменты, муцины, сурфактант, цитокины [Eisele N.A., Anderson D.M., 2011; Whitsett J.A., Alenghat T., 2015].

Установлено, что изменение количества сурфактанта в жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже ассоциировано с наличием различных заболеваний легких, в том числе наблюдается при БА. Подтверждена значимая роль изменений количества и состава сурфактанта в развитии эозинофильной астмы [Choi Y. et al., 2019]. Было показано положительное действие сурфактанта при некоторых ряде заболеваний и патологических состояний дыхательной системы, что, как считают, обусловлено его защитными свойствами [Белов Г.В. и др., 2005].

Сурфактанты примерно на 90 % состоят из липидов и на 10 % — из белков, которые синтезируются альвеолярными эпителиальными клетками

(пневмоцитами). В этих клетках имеется большое количество эндоплазматического ретикулума и ламеллярных телец - специализированных органелл, накапливающих сурфактант. Липиды и белки смешиваются, транспортируются, секретируются и рециркулируются в альвеолярном пространстве [Lopez-Rodriguez E. et al., 2017].

В состав сурфактантов также входят так называемые высокодинамичные молекулы, которые обеспечивают возможность к частому сжатию и растяжению поверхностей, которые покрывают сурфактанты [Haller T. et al., 2001].

Существует 2 типа сурфактант-специфических белков: гидрофильные (сурфактантный белок (SP) -А и SP-D) и гидрофобные (SP-B, SP-C). Гидрофильные сурфактанты играют важную роль, способствуя снижению поверхностного натяжения в альвеолах, тогда как гидрофобные сурфактанты задействованы в механизмах иммунной защиты в альвеолярном пространстве [Калматов Р.К. и др., 2016]. SP-A и SP-D входят в подгруппу лектинов млекопитающих, которая называется «коллектины» или «лектины С-типа». Эти лектины состоят из олигомеров, на С-конце которых находятся домены распознавания углеводов, а на N-конце — коллагеноподобные домены. Недавно в легких были идентифицированы 2 новых сурфактантных белка — SP-G и SP-H [Vieira F. et al., 2017]. SP-B и SP-C — это небольшие белки, кодируемые отдельными генами на 2-й 8-й хромосомах соответственно [Weaver T.E., 1998].

SP-A и SP-D — структурно родственные мультимерные белки, кодируемые мультигенным семейством, расположенным на 10-й хромосоме рядом с другими членами семейства коллектина [Nogee L.M., 2019]. Секретируемый SP-A представляет собой октадекамер, состоящий из 6 тримерных субъединиц, а секретируемый SP-D — додекамер, состоящий из 4 тримерных субъединиц. Хотя степень мультимеризации у разных видов животных и даже у отдельных представителей одного вида различна, все

коллектины образуют мультимеры, что повышает их сродство к патогенам и иммунным клеткам [Crouch E., Wright J.R., 2001]. Среди коллектинов самый крупный и гибкий коллагеновый домен, взаимодействующий с различными патогенами, имеет SP-D.

Сведения о структурах и функциях сурфактантных белков представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.2

Домены сурфактантных белков [Choi Y.et al.,2020]

Тип	Структура	Функция
SP-A/SP-D	N-концевой домен	Стабилизация олигомерной структуры за счет богатой цистеином области (дисульфидная связь)
	Коллаген-подобный домен	Поддержание формы молекулы
	«Шеечный» домен	Точка нуклеации для рефолдинга
	Углевод-распознающий домен	Связывание с липополисахаридом и углеводами на поверхности микроорганизмов
SP-B/SP-C	N-концевой домен	Димеризация через остатки цистеина (SP-B) Формирование амфипатической β -шпильки (SP-C)
	C-концевой домен	Дополнительные сапозиноподобные домены в proSP-B (SP-B) Стабилизация правильной укладки высокогидрофобной трансмембранной (SP-C)

1.2.2 Роль сурфактантов в иммуномодуляции

Нормальное функционирование иммунной системы предполагает адекватный ответ на патогенные молекулы при отсутствии реакции на безвредные вещества. Врожденный иммунитет обеспечивает защиту хозяина на начальных этапах инфекции, после чего подключается адаптивный иммунный ответ [Iwasaki A., Medzhitov R., 2015]. Установлено, что SP-A и SP-D играют важную роль в поддержании иммунного баланса [Finn P.W., Bigby T.D., 2009]. Повышенная экспрессия SP-A и SP-D ассоциирована с меньшей частотой и выраженностью аллергических реакций, при этом дефицит сурфактантов

способствует усилению аллергических иммунных реакций, что указывает на потенциальную роль этих молекул в предотвращении развития БА [Brandt E.V. et al., 2008]. Считается, что в патогенезе бронхиальной астмы наиболее важную роль играют именно SP-A и SP-D [Schicht M. et al., 2014], изменения их уровней в различных биосубстратах представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2

Изменение уровня легочных сурфактантов при бронхиальной астме

Фенотип	Сурфактант	Образец	Результат	Ссылка
Бронхиальная астма	SP-A/SP-D	БАЛ	Повышение	[Cheng G. et al., 2000]
	SP-D	Слюна	Повышение	[Okazaki S. et al., 2017]
	SP-D	Сыворотка крови	Без изменений/ снижение	[Fakih D. et al., 2018]
	SP-D	Ткань	Повышение	[Xu J. et al., 2015]
Астма тяжелого течения	SP-D	БАЛ	Снижение/ повышение	[Mackay R.M. et al., 2016; Emmanouil P. et al., 2015]
	SP-D	Сыворотка крови	Повышение	[Benfante A. et al., 2016; Mackay R.M. et al., 2016]
	SP-D	Мокрота	Повышение	[Emmanouil P. et al., 2015]
Астма при ожирении	SP-A	БАЛ	Снижение	[Lugogo N. et al., 2018]
АИОРЗ	SP-D	Сыворотка крови	Снижение	[Choi Y. et al., 2019]

Примечание: АИОРЗ — аспирин-индуцированное обострение респираторных заболеваний; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; SP — сурфактантный белок

Легочные сурфактанты играют важную роль в реализации и регуляции защитных механизмов легких, постоянно подвергающихся воздействию различных факторов окружающей среды, действуя как механический барьер, удаляя патогены и модулируя воспалительные реакции. Гомеостаз липидов эффективно регулируется в физиологических условиях, однако их метаболизм может нарушаться при окислении, протеолитической деградации и ингибировании сурфактантов, что приводит к развитию заболеваний системы

дыхания, дыхательной недостаточности, которая ассоциирована с увеличением смертности [Nkadi P.O. et al., 2009].

Роль сурфактантов в патогенезе БА представлена в таблице 1.3.

Таблица 1.3

Роль легочных сурфактантов при астме [Choi Y. et al., 2020]

Сурфактант	Функция		Мишень
SP-A/SP-D	Защита организма	Связывание с патогеном	Вирусы, бактерии и грибы
		Индукция фагоцитоза	Патогены и апоптотические тельца
	Иммунная регуляция	Подавление созревания клеток (SP-A)	Дендритные клетки
		Улучшение презентации антигена (SP-D)	Дендритные клетки
		Угнетение активации/пролиферации клеток	Лимфоциты (Т-клетки)
		Модуляция миграции/рекрутмента клеток	Моноциты и нейтрофилы
Подавление формирования внеклеточных ловушек (SP-D)	Эозинофилы		
SP-B/SP-C	Формирование поверхностных пленок	Снижение поверхностного натяжения	Граница воздушной и жидкой сред

Недостаточность сурфактантов (в особенности — SP-D) является фактором активации воспаления дыхательных путей II типа при БА за счет активации иммунных клеток (в первую очередь — эозинофилов и лимфоцитов) и нарушения регуляции взаимодействия иммунных клеток с эпителием.

1.2.3 Роль сурфактантов в патогенезе бронхиальной астмы и обструктивных заболеваний легких

SP-A и SP-D функционируют как рецепторы распознавания паттернов и связываются с вирусами, бактериями и грибами, облегчая их фагоцитоз. Связь между вирусными инфекциями и обострениями БА на сегодняшний день считается подтвержденной [Choi Y. et al., 2020]. Основными возбудителями, ассоциированными с риском развития или обострения БА, считаются

риновирус человека, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа А [Oliver B.G. et al., 2014; Kim C.K. et al., 2018]. Тяжесть таких обострений в первую очередь обусловлена отсутствием этиотропной противовирусной терапии.

Сурфактанты способствуют более эффективному и быстрому клиренсу вирусов за счет функционирования домена распознавания углеводов (carbohydrate-recognizing domain, CRD) [Wang J. et al., 2020]. Недавно было показано, что некоторые штаммы коронавируса могут способствовать обострению бронхиальной астмы, при этом гликопротеин коронавируса специфически распознается SP-D [Tan K.S. et al., 2020].

Бактериальные инфекции также увеличивают вероятность обострения астмы. В частности, такие возбудители, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* являются факторами риска более тяжелого течения респираторных заболеваний и обострений БА [Kloepfer K.M. et al., 2014]. SP-A и SP-D связываются с компонентами клеточной стенки *S. pneumoniae* (в т.ч. с липотейхоевой кислотой и пептидогликаном) за счет CRD. Кроме того, было показано, что эти сурфактанты играют важную роль в реализации врожденного иммунного ответа при инфекции *H. influenzae* [Ujma S. et al., 2017]. Считается, что SP-A и SP-D распознают большинство грамотрицательных бактерий по их липополисахариду. Было показано, что сурфактанты могут взаимодействовать также с *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [Choi Y. et al., 2020]. Данные о потенциальном взаимодействии сурфактантов с *M. catarrhalis* ограничены.

Взаимосвязь сенсibilизации к грибам и тяжести течения БА была подтверждена с помощью кожных проб на гиперчувствительность к *Alternaria tenuis*, *Cladosporium cladosporoides*, *Helminthosporium maydis* и *Epicoccum nigrum*. Кроме того, у пациентов с БА при наличии предрасположенности может возникать аллергический бронхолегочный аспергиллез вследствие колонизации

дыхательных путей *Aspergillus fumigatus* [Knutsen A.P., Slavin R.G., 2011].

SP-A и SP-D связываются с *A. fumigatus*, что приводит к усилению фагоцитоза альвеолярными макрофагами и нейтрофилами [Madan T. et al., 2010]. Показано также, что SP-D ингибирует адгезию *A. fumigatus* к поверхности эпителия [Ordonez S.R. et al., 2019].

По мере появления новых данных роль сурфактантов в модуляции иммунных реакций становится все более очевидной. Эозинофилия в крови или мокроте как правило обнаруживается при более тяжелом течении БА с меньшей эффективностью терапии и менее благоприятным прогнозом [Licari A. et al., 2019].

SP-A подавляет продукцию эозинофилами интерлейкина (ИЛ)-8 [Schleich F.N. et al., 2014]. Существуют различные предположения относительно функции эозинофилов, однако в недавних исследованиях была подтверждена важная роль эозинофильных внеклеточных ловушек (ЭВЛ) в развитии воспаления II типа при тяжелой эозинофильной астме [Choi Y. et al., 2018]. В частности, белки эозинофильных гранул (нейротоксин, полученный из эозинофилов), обильно представленные в ЭВЛ, могут быть одним из факторов, обуславливающих тяжесть течения БА и нарушения функции легких [Lee Y. et al., 2019]. SP-D напрямую связывается с мембраной эозинофилов, препятствуя образованию ЭВЛ. Этот процесс зависим от концентрации SP-D и от наличия углеводов [Yousefi S. et al., 2018].

Критическая роль SP-D при бронхиальной астме (отрицательная регуляторная обратная связь) была подтверждена в исследовании, по результатам которого было установлено, что у пациентов с аспирином-индуцированным обострением респираторных заболеваний дефицит SP-D вызывает активацию эозинофил-опосредованного воспаления и способствует ремоделированию дыхательных путей [Choi Y. et al., 2019].

Решающее значение в индукции адаптивного иммунного ответа при БА играет пролиферация и активация лимфоцитов. В частности, Т-лимфоциты

высвобождают ИЛ-5, индуцирующий дифференцировку, рекрутирование, активацию и функциональную активность эозинофилов [Pelaia C. et al., 2019], при этом активность лимфоцитов подавляется SP-A и SP-D [Pastva A.M. et al., 2007]. Было показано также, что сурфактанты подавляют способность лимфоцитов продуцировать ИЛ-2 [Borron P.J. et al., 1998], который является ключевым цитокином, задействованным в индукции аллергического ответа. При дефиците SP-A или SP-D было обнаружено значительное повышение концентрации ИЛ-13, результатом чего являются гиперплазия бокаловидных клеток, локальные явления гиперактивности и ремоделирование тканей [Francisco D. et al., 2020]. Кроме того, SP-A и SP-D дозозависимо подавляют пролиферацию лимфоцитов в ответ на аллергены пылевых клещей [Hentschel R. et al., 2020].

Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о перспективах разработки методов терапевтического применения сурфактантов для реализации двух целей: профилактики и лечения обострений бронхиальной астмы и подавления воспаления дыхательных путей II типа.

1.3 Роль активных форм кислорода в патогенезе бронхиальной астмы и обструктивных заболеваний легких

Активные формы кислорода (АФК) представляют собой химически активные биомолекулы, содержащие кислород, играющие роль регуляторов ряда клеточных сигнальных путей, таких как воспалительная передача ядерного фактора (NF)- κ B, каскадная передача сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), передача сигналов PI3K-Akt и Keap1-Nrf2-ARE [Zhang J. et al., 2016]. Было показано, что АФК-индуцированное окисление специфических остатков киназ в сигнальном пути NF- κ B ингибирует активацию NF- κ B и его последующую транслокационную и транскрипционную активность [Morgan M.J., Liu Z.-G., 2011].

Каскадная передача сигналов МАРК участвует в нескольких клеточных

процессах, включая рост, дифференцировку, выживание и гибель клеток. Было показано, что АФК преждевременно активируют последующие сигнальные пути MAPK, такие как передача сигналов JNK и путь ERK [Zhang J. et al., 2016]. В частности, H_2O_2 индуцирует фосфорилирование фосфолипазы C, что приводит к образованию диацилглицерола (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3) [Zhang J. et al., 2016].

Было показано, что IP3 увеличивает внутриклеточный Ca^{2+} за счет высвобождения Ca^{2+} путем активации его рецепторов. Было показано, что ROS-индуцированная активация протеинкиназы C (PKC) увеличивает уровень Ca^{2+} , а также влияет на дальнейшую продукцию ROS путем ROS-индуцированной генерации ROS (RIRG) [Zhang J. et al., 2016].

Передача сигналов Keap1-Nrf-ARE играет критическую роль в поддержании клеточного окислительно-восстановительного потенциала и индукции адаптивного ответа на окислительный стресс. Было показано, что повышенные уровни АФК нарушают эти Keap1-Nrf-ARE-зависимую регуляцию, влияя на диссоциацию регуляторного ингибитора Keap1 от Nrf. Эта диссоциация опосредована окислением незаменимых остатков цистеина или активацией киназ, таких как PKC, MAPK или PI3K, которые фосфорилируют Nrf [Zhang J. et al., 2016].

К настоящему времени в большом количестве исследований было показано, что нерегулируемое образование АФК играет важную роль в патогенезе ряда патологических процессов на клеточном уровне. Окисление ряда молекул приводит к нерегулируемой и преждевременной активации сигнальных путей, что обуславливает развитие и прогрессирование заболеваний, в том числе болезней системы дыхания [Янькова В.И. и др., 2016].

Показано, что окислительный стресс играет решающую роль в патогенезе БА. Накопление АФК могут способствовать развитию и поддержанию воспалительных процессов в дыхательных путях, при этом предполагают, что усиленная продукция АФК происходит уже после развития воспаления при

действии так называемых постастматических триггеров и развитии приступов заболевания [Shahpoury P. et al., 2021].

Повышенные уровни ключевых сигнальных молекул АФК были обнаружены в биобразцах (например, конденсате дыхания и мокроте), полученных от пациентов с БА, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых людей [Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2006; Добрых В.А., Мун И.Е., 2005; Enweasor C. et al., 2021]. Установлено, что элиминация АФК из организма снижает интенсивность иммунного ответа и воспаления в дыхательных путях, в связи с чем предполагают, что АФК играют важную роль в индукции аллергического воспаления дыхательных путей [Калматов Р.К. и др., 2016; Gilles-Stein S. et al., 2016].

Предполагают, что митохондриальная дисфункция ассоциирована с усиленным образованием АФК у больных с обструктивными заболеваниями легких по сравнению со здоровыми пациентами [Liu X., Chen Z., 2017]. Поврежденные митохондрии перекисью способствует снижению потенциала митохондриальной мембраны, нарушениям окислительного фосфорилирования и продукции АТФ, а также изменения тока ионов Ca^{2+} [Ježek J. et al., 2018].

Установлено, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается снижение противовоспалительной защиты, уменьшение уровня глутатиона (GSH), наблюдаемое в образцах мокроты или в БАЛ [Веремчук Л.В. и др., 2018; McGuinness A.J., Sapey E., 2017], подавление активности супероксиддисмутазы [Bernardo I. et al., 2015], снижение уровня активности каталазы [Marginean C. et al., 2018] и снижение уровня GSH-пероксидазы (Gpx) [Domej W. et al., 2014]. Полагают, что АФК ингибируют активацию NF-κB путем окисления его специфических остатков, в то же время было продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ активность NF-κB повышена в образцах мокроты и БАЛ [Schuliga M., 2015; Lingappan K., 2018].

Таким образом, АФК могут активировать, а также подавлять передачу сигналов NF-κB. ХОБЛ также характеризуется ремоделированием сосудов и

вазоконстрикцией. Исследования показали, что как связанное с ХОБЛ ремоделирование, так и вазоконстрикция, могут быть частично связаны с повышенным образованием АФК [Klaus F. et al., 2018].

Синтез коллагена является критической характеристикой ремоделирования сосудов и дыхательных путей. Также было показано, что индуцированная фактором TGF- β генерация NOX4 (производного от ROS), играет ключевую роль в опосредовании ремоделирования легочных артериол, способствуя развитию ХОБЛ-ассоциированной легочной гипертензии [Guo X. et al., 2018].

Установлено, что митохондриальные АФК модулируют механизмы, которые опосредуют вазоконстрикцию [Costa R.M. et al., 2016]. Также нарушения свободнорадикального окисления активируют Rho-киназу, способствуют сенсibilизации к Ca^{2+} и усилению вазоконстрикции, наблюдаемой при легочной гипертензии [Barman S.A. et al., 2009].

Поскольку образование АФК играет большую роль в опосредовании нескольких клеточных процессов, связанных с развитием и прогрессированием БА и обструктивных заболеваний легких. Учет механизмов, вызывающих гиперпродукцию АФК, важен для патогенетического обоснования новых направлений разработки эффективных методов лечения этих заболеваний [GINA., 2020].

Воспалительные реакции при БА и обструктивных заболеваниях дыхательных путей опосредованы сигнальными путями, которые включают: сигнальный путь ядерного фактора (NF)- κ B, сигнальный путь янус-киназы/сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK/STAT) и сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [Goeminne P.C. et al., 2018].

NF- κ B представляет собой семейство индуцируемых факторов транскрипции, участвующих в регуляции активности воспалительных генов. Установлено пять структурно родственных семейных субъединиц: p50, p51,

RelA или p65, RelB и c-Rel [Liu T. et al., 2017]. Эти субъединицы опосредуют транскрипцию гена-мишени посредством связывания специфического элемента ДНК, энхансера κB. Белки NF-κB секвестрируются в цитоплазме с помощью ингибирующих белков, которые включают членов семейства IκB [Liu T. et al., 2017].

В активации NF-κB, играющей важную роль в регуляции иммунологических функций и воспалительных реакций участвуют два основных сигнальных пути: канонический и неканонический [Lawrence T., 2009].

Клетки врожденного иммунного ответа, такие как макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, выполняют важные функции, играя роль первой линии защиты при воспалении. Эти клетки экспрессируют рецепторы распознавания образов (PRR), которые обнаруживают микробные компоненты, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP) - специфические молекулы, высвобождаемые некротизированными клетками и поврежденными тканями [Liu Tet al., 2017].

Активация канонического пути NF-κB индуцирует транскрипцию провоспалительных цитокины, хемокины и другие воспалительные медиаторы, такие как антиапоптотические факторы, регуляторы клеточного цикла и молекулы адгезии [Hayden M.S., Ghosh S., 2011].

NF-κB действует как ключевой фактор транскрипции макрофагов M1 и необходим для индукции воспалительных генов, включая гены фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерлейкина (ИЛ-1β), ИЛ-6 и циклооксигеназы-2 [Gangwar R.S.et al., 2020].

Показано, что АФК могут влиять на воспалительные сигнальные пути, такие как передача сигналов NF-κB [Lingappan K., 2018;Lawrence T., 2009]. Ответ на токсичные уровни АФК имеет решающее значение в отношении предотвращения дальнейшего окислительного повреждения тканей и

обеспечения выживания клеток. Тяжелый окислительный стресс приводит к тому, что АФК могут вызывать апоптотическую и некротическую гибель клеток [Morgan M.J., Liu Z.-G., 2011]. Экспрессия генов-мишеней NF-κB, кодирующих антиоксидантные белки, способствует выживаемости клеток за счет влияния на клеточные уровни АФК [Liu X. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016].

Показано, что АФК играют регулирующую роль в передаче сигналов NF-κB. Гетеродимеры NF-κB также могут модифицироваться в условиях усиленного окислительного стресса [Lingarpan K., 2018].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные подтверждают, что передача сигналов NF-κB отвечает за развитие опосредованных воспалительных реакций при БА и обструктивных заболеваниях легких. Воспалительные изменения эпителия дыхательных путей и эндотелия сосудов часто вызывается инфильтрацией воспалительными клетками, такими как эозинофилы, тучные клетки, моноциты, лимфоциты и нейтрофилы [Kalayci O. et al., 2019]. Все эти типы клеток способствуют повышению уровня медиаторов воспаления в биосубстратах. Подтверждена усиленная активация NF-κB и увеличение количества воспалительных клеток в биоптатах бронхов у пациентов с БА и ХОБЛ [Schuliga M., 2015]. Увеличение активности NF-κB в мокроте и БАЛ является общепринятым признаком воспаления у пациентов с респираторными заболеваниями, с БА или ХОБЛ [Brown V. et al., 2009].

Гиперреактивность дыхательных путей и сосудов, а также их ремоделирование играет большую роль в развитии БА и ХОБЛ-ассоциированной легочной гипертензии (ЛГ), гиперреактивности дыхательных путей и ремоделировании при БА [Schuliga M., 2015; Tully J.E. et al., 2013].

В исследовании Tully J.E. et al. (2013) было продемонстрировано, что эпителиальная активация NF-κB играет роль в механизмах ремоделирования дыхательных путей, гиперреактивности и воспаления, вызванного пылевыми

клетками, тогда как ингибирование NF-κB уменьшает рекрутирование нейтрофилов, выраженность ремоделирования и гиперреактивность [Havet A. et al., 2019].

Таким образом, гиперпродукция АФК является важнейшей характеристикой БА. Эти процессы способствуют увеличению выраженности процессов воспаления, вазоконстрикции и ремоделирования [Di Meo S. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016]. Было показано, что повышенная продукция АФК во время окислительного стресса влияет на функцию NF-κB. Ингибирование восходящих киназ (например, IKK) или фосфорилирование определенных остатков на сигнальных молекулах NF-κB (например, IκBα) либо увеличивает, либо уменьшает передачу сигналов NF-κB. Поскольку воспалительная передача сигналов может играть роль в ремоделировании и вазоконстрикции, NF-κB-зависимая воспалительная передача сигналов опосредует вазоконстрикции и ремоделированию, что приводит к развитию БА, ХОБЛ и легочной гипертензии [McGuinness A.J., Sapey E., 2017; Villegas L. et al., 2014; Zhang J. et al., 2016].

Очевидно, что в дальнейших исследованиях следует продолжить углубленное изучение роли АФК и NF-κB в клеточных процессах, лежащих в основе гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА, способствующих возникновению и прогрессированию БА и хронических обструктивных заболеваний легких, поскольку результаты таких исследований и могут быть полезными в аспекте поиска терапевтических мишеней для лечения этих заболеваний.

1.4. Клинические фенотипы, диагностика и лечение бронхиальной астмы с учетом современных представлений об этиологии патогенезе заболевания

Для оптимизации процесса лечения детей с БА целесообразно проведение тщательной оценки каждой клинической ситуации мультидисциплинарной командой специалистов. Такой подход позволяет

классифицировать выделить такие варианты заболевания, как бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению (ТЛБА) или как бронхиальная астма, резистентная к терапии (ТРБА). Выявление влияния модифицируемых факторов, приводящих к неэффективности базового лечения астмы (например, плохой приверженности поддерживающей терапии или психосоциальных факторов), позволяет выделить наиболее распространенную категорию заболевания, в частности ТЛБА, на долю которой приходится большая часть случаев заболевания у детей [Cook J. et al., 2017]. В качестве одной их подгрупп ТБА относят пациентов с сопутствующими заболеваниями. После устранения модифицируемых факторов и лечения сопутствующих заболеваний, возможно рассмотрение дальнейших индивидуализированных терапевтических подходов для детей с ТБА, базирующихся на фенотипических характеристиках заболевания [Singh N., Singh S., 2021].

Тщательное исследование этиологии и патофизиологических основ БА позволяет осуществлять выбор тактики лечения.

После подтверждения диагноза БА проводится анализ модифицируемых факторов и сопутствующих заболеваний. К модифицируемым факторам, влияющим на эффективность терапии, относят, например, неправильную технику ингаляции или неверный выбор устройства, невозможность приобрести необходимые лекарственные препараты, плохое соблюдение режима фармакотерапии, некорректные представления родителей пациента о заболевании [Global Initiative for Asthma., 2020; Bracken M. et al., 2009]. Хотя сами эти модифицируемые факторы могут показаться довольно банальными, нередко в их основе лежат довольно сложные индивидуальные или семейные проблемы ребенка [Cook J. et al., 2017; New M. et al., 2020]. В связи с этим для устранения подобных факторов необходим системный мультидисциплинарный подход, в рамках которого целесообразно посещение пациента как на дому, так и в школе.

Хорошей приверженностью, которая ассоциирована с улучшением

клинических исходов поддерживающей терапии, при БА принято называть корректное применение не менее 80% назначенных доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Хорошая приверженность лечению ассоциирована с улучшением клинических исходов [Murphy A.C. et al., 2012]. Однако, согласно результатам некоторых исследований, многим пациентам детского возраста не удается достичь такого уровня. По литературным данным, менее половины пациентов достигали уровня приверженности в 50% [Morton R.W. et al., 2014]. Также было выявлено, что уровень приверженности лечению обратно пропорционален возрасту пациентов - у подростков он намного ниже, чем у детей младшего возраста [Engelkes M. et al., 2016]. Плохая приверженность терапии является наиболее распространенным модифицируемым фактором у детей с БА [Jochmann A. et al., 2017], в связи с этим были разработаны рекомендации по прохождению ежегодной оценки приверженности лечению [BTS/SIGN., 2019].

Терапия под непосредственным наблюдением дома или в школе представляет собой эффективный инструмент мониторинга техники ингаляции и соблюдения режима лечения [Mosnaim G.S. et al., 2016]. В современных реалиях возможно проводить подобный мониторинг удаленно с помощью мобильных устройств [Morton R.W. et al., 2017; Shields M.D. et al., 2018].

В тех случаях, когда, несмотря на полноценное амбулаторное наблюдение, остаются сомнения относительно тяжести течения БА у пациента, стационарное обследование может стать ключевой возможностью для сбора корректной информации. Такой подход особенно эффективен в отношении пациентов, которые излишне часто применяют короткодействующие бета-агонисты, или которым не удалось нормализовать режим лечения в амбулаторных условиях, а также для тех, у которых наблюдается несоответствие между объективными признаками заболевания и выраженностью симптомов [Sompornrattanaphan M. et al., 2020; Pfeffer P.E. et al., 2020].

Стационарные условия позволяют мультидисциплинарной команде специалистов тщательно исследовать все факторы, влияющие на исходы лечения БА, провести объективную оценку симптоматики и психологическую работу с пациентом, что, в свою очередь, может привести к устойчивым улучшениям показателей спирометрии и нормализации фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) даже после выписки из стационара [Nagakumar P. et al., 2018].

Несмотря на все описанные возможности для мониторинга, значительное число детей с ТБА не соблюдают режим лечения и подвержены значительному риску летального исхода [NRAD., 2014]. В таких случаях целесообразно применение практического подхода, в рамках которого пациентам с ТЛБА должны быть предоставлены индивидуальные планы лечения, основанные на клиническом фенотипе заболевания и включающие использование биологических препаратов, вводимых в стационаре.

Сопутствующие заболевания могут осложнить течение БА и привести к ухудшению ее симптомов. Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний можно выделить хронический аллергический риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, дисфункции дыхания. Важную роль играют также психосоциальные факторы, влияющие на контролируемость БА [Sompornrattanaphan M. et al., 2020].

Корректная и своевременная диагностика сопутствующих заболеваний и их адекватное лечение позволяют обеспечить улучшение контроля над БА без неадекватной эскалации терапии.

Если заболевание остается неконтролируемым, несмотря на устранение модифицируемых факторов и купирование сопутствующих заболеваний, у пациента можно предположить наличие ТРБА. Дети с ТРБА представляют собой фенотипически гетерогенную группу и часто имеют множественную сенсibilизацию к аэроаллергенам. У таких пациентов нередко можно выявить эозинофильное воспаление в тканях дыхательных путей и ремоделирование

последних [Tanaka H. et al., 2018].

У большинства пациентов с БА имеет место так называемая воспалительная реакция 2 типа, для которой характерно наличие эозинофилии и повышение FeNO, нередко в ассоциации с атопией. Другой тип воспалительного ответа характеризуется нейтрофилией [Global Initiative for Asthma., 2020].

При изучении анатомии дыхательных путей и выявлении, например, трахеобронхомаляции, а также для диагностики инфекции нижних дыхательных путей, воспаления, и получения образцов для последующего исследования применяют метод бронхоскопии. Очевидно, что у большинства детей с диагнозом ТБА заболевание чувствительно к терапии стероидами и может стать вполне контролируемым после корректировки лечения. Несмотря на это, необходимо учитывать, что фенотипы ТЛБА и ТРБА различны по своей молекулярной природе.

Первое косвенное свидетельство наличия молекулярных различий категорий ТБА было получено на основании результатов измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. По результатам исследования, позволившего дифференцировать стероид-чувствительную ТЛБА и ТРБА, было выявлено, что нормализация уровня FeNO на фоне увеличения приверженности терапии ИКС происходит только у пациентов с ТЛБА [Heaney L.G. et al., 2019].

Недавно различие двух фенотипов ТБА было подтверждено в результате прямой оценки паттернов воспаления в образцах, полученных от пациентов этих контингентов больных. У детей с ТЛБА после оптимизации приверженности лечению не было обнаружено признаков эозинофилии в индуцированной мокроте, в то время как у детей с ТРБА была выявлена стойкая эозинофилия в образцах, полученных из дыхательных путей [Nagakumar P. et al., 2019].

Примечательно, что эозинофилия в крови не ассоциирована с фенотипом ТБА. Среднее количество эозинофилов в крови было выше при ТЛБА, чем при

ТРБА, что подчеркивает значимость рассмотрения уровней биомаркеров крови в клиническом контексте. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали слабую ассоциацию между уровнем эозинофилов в крови и выраженностью эознофилии в дыхательных путях у детей с ТРБА [Ullmann N. et al., 2013; Bossley C.J. et al., 2016]. Авторы другой работы изучали уровни эозинофилов и нейтрофилов крови и секрета дыхательных путей у детей с ТБА. Было обнаружено слабое соответствие между уровнями эозинофилов и нейтрофилов в крови и бронхоальвеолярном лаваже [Ribeiro V. et al., 2019].

Все больше данных свидетельствуют о том, что дети не европеоидных рас менее чувствительны к стероидам, чем дети европеоидной расы. Оценка уровня нейтрофилов, эозинофилов и цитокинов в сыворотке крови у афроамериканских детей продемонстрировала наличие у пациентов с трудно контролируемой БА комплекса воспалительных маркеров, включающего эозинофилы и нейтрофилы крови, цитокины типа 2 (интерлейкин-5) и типа 17 (CXCL-1, интерлейкин-8, интерлейкин-17), чего не было выявлено у детей с контролируемым заболеванием [Brown K.R. et al., 2017].

Эти результаты отражают необходимость применения более высоких доз ИКС в группе пациентов с трудно контролируемым заболеванием. Однако, нельзя исключать, что обнаружение иммунного статуса может иметь значение для определения формы заболевания с более высокой резистентностью к стероидам.

У пациентов с ТРБА наблюдают преимущественно 2 тип воспалительного ответа. Однако, роль нейтрофилов в патогенезе заболевания у таких больных остается не до конца ясной. Неясно, являются ли нейтрофилы фактором, провоцирующим развитие заболевания, или же выполняют защитную функцию, возможно, эти клетки не участвуют в основном патофизиологическом процессе. Было показано, что у детей с тяжелыми формами БА диапазон уровня нейтрофилов в БАЛ гораздо шире, чем у детей с умеренно тяжелой БА.

При выделении подгруппы пациентов с ТБА и высоким уровнем нейтрофилов (при уровне нейтрофилов в БАЛ более 5%) и подгруппы пациентов с ТБА и низким уровнем нейтрофилов (при уровне нейтрофилов в БАЛ менее 5%) было выявлено, что первые имели признаки усиленной активации и дегрануляции нейтрофилов и активного высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов [Grunwell J.R. et al., 2019]. Однако, никаких клинических различий между двумя группами выявлено не было, также, как не было обнаружено и связи между уровнем нейтрофилов в крови и бронхоальвеолярном лаваже [Grunwell J.R. et al., 2019]. В ходе другого исследования не было отмечено различий в уровнях нейтрофилов в БАЛ и уровнях интерлейкина-17 между группой детей с ТБА и группой контроля. По результатам этого исследования удалось выделить подгруппу пациентов с ТБА и высокой концентрацией интраэпителиальных нейтрофилов. Было отмечено, что у таких больных лучше функция легких, более высокая контролируемость симптомов заболевания и более низкие дозы назначаемых ИКС [Andersson C.K. et al., 2017].

Важно учитывать, что среди пациентов с ТБА частота встречаемости нейтрофильной природы заболевания мала, даже в когорте взрослых людей. Из 399 пациентов, включенных в программу исследования тяжелой БА у взрослых, только 13% (53 человека) имели фенотип с высоким содержанием нейтрофилов [Lachowicz-Scroggins M.E. et al., 2019].

Таким образом, целесообразно продолжать исследования в этой области и накапливать знания о роли нейтрофилов в патогенезе ТБА у детей, в том числе в ассоциации с инфекционным процессом и с учетом влияния стероидной терапии.

1.5 Потенциальное терапевтическое применение сурфактантов

Заместительная терапия считается сравнительно новым подходом к лечению пациентов с дефицитом сурфактанта. В 1960-х годах впервые была

предпринята попытка применения экзогенного сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме (РДС) у недоношенных детей, что позволило добиться снижения смертности, частоты синдрома утечки воздуха и риска развития хронических заболеваний легких [Hentschel R. et al., 2020]. Кроме того, сурфактантная терапия была эффективна при пневмонии новорожденных и у детей с острым повреждением легких (ОПЛ) и острым респираторным дистресс-синдромом. В то же время включение в исследование терапии сурфактантом взрослых с ОПЛ или ОРДС не показало эффективности терапии у данной когорты [Raghavendran K. et al., 2011].

Отсутствие эффекта у взрослых может быть связано с неспособностью сурфактантов оказывать значимое влияние на механизмы, лежащие в основе патогенеза ОПЛ и ОРДС у этих категорий пациентов. После этого был проведен ряд исследований сурфактантной терапии при ОРДС у новорожденных, однако эффективность применения сурфактантов при астме не оценивалась. Предполагается, что разработка сурфактантов как лекарственных препаратов может стать основой для перспективного метода лечения астмы у детей, но не у взрослых.

На сегодняшний день предложено применение биологических (бычьего и свиного) и синтетических (не содержащих белков) сурфактантов. Биологические сурфактанты имеют ряд ограничений, в том числе риск развития нежелательных явлений, высокая стоимость и нестабильность свойств производимого продукта. Ограничения применения биологических сурфактантов стали причиной возникновения потребности в разработке синтетических сурфактантов, которые не будут иметь вышеперечисленных недостатков. Так, был разработан сурфактант 3-го поколения (СНF5633), который показал многообещающие результаты в исследовании терапии РДС [Sweet DG. et al., 2017; Madsen J. et al., 2018].

Полученные данные указывают на то, что синтетические сурфактанты потенциально обладают большей эффективностью, чем биологические. Помимо

коммерчески доступных сурфактантов существуют и факторы, влияющие на эндогенную или экзогенную продукцию этих биологически активных веществ [Cecchi L. et al., 2018]. В частности, антенатальная терапия кортикостероидами позволяет индуцировать продукцию сурфактанта, активируя созревание клеток эпителия альвеол.

Нинтеданиб - препарат, способный модулировать продукцию сурфактанта [Kamio K. et al., 2015]. Хотя этот препарат изначально разрабатывался с другой целью и не предназначался для лечения БА, его применение потенциально может обеспечить новый подход к заместительной терапии сурфактантом, в особенности у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, страдающих частыми респираторными инфекциями и обострениями бронхиальной астмы. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска безопасных и эффективных методов применения сурфактантов и ассоциированных с ними терапевтических мишеней у пациентов, страдающих БА.

Сурфактантная терапия сопряжена с рядом нерешенных клинических проблем и имеет соответствующие ограничения. Сурфактанты обычно вводятся через эндотрахеальную/ларингеальную трубку, либо через небулайзер, что может привести к механическому повреждению дыхательных путей. Положительное давление при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) может вызвать интерстициальное повреждение легких. Кроме того, сохраняется риск иммунного ответа на белки животного происхождения и инфекционных осложнений терапии биологическими сурфактантами [Wills-Karp M. et al., 1998]. Тем не менее, следует ожидать, что сурфактантная терапия при преодолении этих ограничений в будущем станет передовым методом лечения различных заболеваний легких.

Заключение

Бронхиальная астма - хроническое заболевание дыхательных путей, способное привести как к немедленным, так и к долгосрочным неблагоприятным последствиям, в том числе к смерти и необратимой инвалидизации. Клиническое и социально-экономическое значение БА довольно велико. Значимость проблемы обусловлена ростом распространенности бронхиальной астмы, аллергических заболеваний и респираторных симптомов, а также необходимостью оценки значения различных бытовых факторов в развитии и прогрессировании этих патологических состояний. Несмотря на то, что данной проблеме посвящено большое количество исследований, четкого консенсуса относительно патогенетической значимости конкретных факторов на данный момент не выработано.

Поскольку лечение БА у детей остается актуальной клинической задачей, необходимы дальнейшие исследования патофизиологии заболевания и поиск более эффективных методов лечения этого заболевания, что позволит добиться значительного улучшения состояния здоровья пациентов и в свою очередь, обеспечит снижение соответствующих социальных затрат, а также улучшение качества жизни страдающих бронхиальной астмой пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведено обследование 209 детей (100 мальчиков и 109 девочек) - жителей разных районов Кыргызстана, в том числе 104 ребенка с хроническими заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой) и 105 здоровых детей.

Дизайн исследования: открытое, неинтервенционное, сравнительное, в параллельных группах.

Обследуемые дети были включены в 3 группы в зависимости от проживания в местностях, расположенных на различной высоте над уровнем моря, в том числе:

72 детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1А (контрольная) - 38 здоровых детей;

группа 2А (основная) - 34 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой);

75 детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1Б (контрольная) - 35 здоровых детей;

группа 2Б (основная) - 40 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой);

62 ребенка, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1В (контрольная) - 32 здоровых детей;

группа 2В (основная) - 30 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой).

Все законные представители детей подписали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании, выразили

готовность контролировать соблюдение всех правил и прохождение обследуемыми детьми всех предусмотренных процедур обследования.

Все участники исследования прошли комплексное обследование, которое включало подробный сбор анамнеза жизни и медицинского анамнеза, в первую очередь анамнеза респираторных заболеваний, физикальное обследование, расширенное лабораторное исследование, включая оценку ряда иммунологических параметров, показателей поверхностной активности и свободнорадикального окисления конденсата эндоназальных смывов, инструментальное исследование функции дыхательной системы.

Данные, полученные в ходе обследования участников исследования, были подвергнуты комплексному статистическому анализу, который включал описательную статистику, сравнительный анализ подгрупп, по результатам которого для дополнительной проверки возможного взаимного влияния факторов, продемонстрировавших свою значимость в анализе подгрупп, был проведен многомерный логистический регрессионный анализ.

2.2. Общая характеристика обследуемых

Возраст детей составил в группах 1А и 2А - $13,3 \pm 2,5$ лет, в группах 1Б и 2Б - $13,6 \pm 1,7$ лет, в группах 1В и 2В - $12,9 \pm 2,4$ года.

Как видно из таблицы 2.1, доли обследуемых мужского и женского пола существенно не различались в большинстве групп, только в группе 2Б у пациентов с болезнями органов дыхания, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), доля девочек была значительно больше и составила 62,%, мальчиков - 37,5%. В целом группы исследования были сопоставимы по половозрастному составу.

Таблица 2.1

Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у обследуемых детей
Дети, проживающие в г. Ош (880 м над уровнем моря)

--

Пол	Группа 1А (контрольная) (n=38)		Группа 2А (основная) (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	19	50,0	16	47,1
Девочки	19	50,0	18	52,9
Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)				
	Группа 1Б (контрольная) (n=35)		Группа 2Б (основная) (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	16	45,7	15	37,5
Девочки	19	54,3	25	62,5
Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)				
	Группа 1В (контрольная) (n=32)		Группа 2В (основная) (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	18	56,3	16	53,3
Девочки	14	43,7	14	46,7

Результаты диагностики болезней органов дыхания у детей из групп 2А, 2Б и 2В приведены в таблице 2.2. Установлено, что у обследуемых детей чаще всего (в 32,3-43,3% случаев) была диагностирована бронхиальная астма. Хронических бронхит был выявлен с частотой 17,7-36,7%. В целом с повышением высоты проживания у обследуемых детей частота диагностики этих заболеваний органов дыхания возрастала, хотя эти значения достоверно не различались.

Аллергический ринит чаще всего был выявлен у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) - у 11 человек (32,3%), в группе 2 - у 10 пациентов (25,0%), тогда как у детей, проживающих в высокогорье - статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем в первой группе - только в 4 случаях (13,3%).

Хронический синусит также реже выявлялся у детей, проживающие в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), чем в группах 1 и 2, При этом статистически значимых межгрупповых различий установлено не было.

Таблица 2.2

Частота выявления заболеваний органов дыхания у детей, проживающих на разной высоте над уровнем моря

Заболевания	Группа 2А (n=34) Дети, проживающие в г. Ош (880 м над уровнем моря)		Группа 2Б (n=40) Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)		Группа 2В (n=30) Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аллергический ринит	11	32,3	10	25,0	4	13,3*
Хронический бронхит	6	17,7	11	27,5	11	36,7
Бронхиальная астма	11	32,3	15	37,5	13	43,3
Хронический синусит	6	17,7	4	10,0	2	6,7

Оценка частоты наличия различных сопутствующих заболеваний у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показала, что у пациентов с заболеваниями органов дыхания достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, были диагностированы дискинезия желчевыводящих путей, дисбактериоз и гастродуоденит (таблица 2.3). Эти заболевания имели место примерно у трети детей группы 2А. Также у этих пациентов были выявлены случаи лямблиоза и дисплазии соединительной ткани, тогда как у детей в контрольной группе этих заболеваний не было.

Таблица 2.3

Структура сопутствующих заболеваний у обследованных детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря)

Заболевания	Группа 1А (контрольная) (n=38)		Группа 2А (основная) (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Дискинезия желчных путей	2	5,3	10	29,4*
Дисбактериоз	5	13,2	13	38,2*
Гастродуоденит	3	7,9	11	32,4*
Лямблиоз	-	-	2	5,9
Дисплазия соединительной ткани	-	-	2	5,9

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Анализ структуры сопутствующих заболеваний у обследованных детей,

проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), выявил, что у пациентов группы 2Б достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, диагностировали гастродуоденит (таблица 2.4). Дисбактериоз, лямблиоз и дискинезия желчных путей были диагностированы несколько чаще у детей основной группы, чем в контрольной, при этом статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось.

Таблица 2.4

Структура сопутствующих заболеваний у обследованных детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Заболевания	Группа 1Б (контрольная) (n=35)		Группа 2Б (основная) (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Дискинезия желчных путей	3	8,6	8	20,0
Дисбактериоз	5	14,3	12	30,0
Гастродуоденит	5	14,3	15	37,5*
Лямблиоз	1	2,9	4	10,0

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Оценка сопутствующих заболеваний у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показала, что в группе с заболеваниями органов дыхания статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, отмечались дискинезия желчевыводящих путей и гастродуоденит (таблица 2.5).

Дисбактериоз и лямблиоз наблюдались чаще у пациентов группы 2В, чем в группе 1В, хотя достоверных межгрупповых различий установлено не было. Кроме того, в основной группе у одного ребенка была диагностирована дисплазия соединительной ткани, в контрольной группе таких случаев не было.

Таблица 2.5

Структура сопутствующих заболеваний у обследованных детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)

Заболевания	Группа 1В (контрольная) (n=32)		Группа 2В (основная) (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%

Дискинезия желчных путей	4	12,5	9	30,0*
Дисбактериоз	2	6,3	7	23,3
Гастродуоденит	4	12,5	11	36,7*
Лямблио	1	3,1	3	10,0
Дисплазия соединительной ткани	-	-	1	3,3

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Изучение анамнеза обследованных детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у пациентов с заболеваниями органов дыхания статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, отмечалась отягощенная по аллергии наследственность (таблица 2.6).

Более чем у трети детей группы 2А в анамнезе были рецидивирующие респираторные заболевания, тогда как в группе 1А этих заболеваний отмечено не было. Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям и аномалии конституции в основной группе наблюдались в 2 раза чаще, чем в контрольной.

Таблица 2.6

Особенности анамнеза обследованных детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря)

Анамнестические данные	Группа 1А (контрольная) (n=38)		Группа 2А (основная) (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отягощенная по аллергии наследственность	12	31,6	17	50,0*
Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям	5	13,2	9	26,5
Рецидивирующие респираторные заболевания	-	-	12	35,3
Аномалии конституции	2	5,3	4	11,8

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Сравнение анамнестических показателей обследованных детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показало, что у пациентов с заболеваниями органов дыхания чаще, чем в контрольной группе, отмечались наследственность, отягощенная по аллергии и семейная отягощенность по

ЛОР-заболеваниям (таблица 2.7). При этом достоверных межгрупповых различий по данному фактору отмечено не было.

Рецидивирующие респираторные заболевания и аномалии конституции были выявлены у 8 (20,0%) и 2 (5,0%) пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе эти анамнестические признаки отсутствовали.

Таблица 2.7

Особенности анамнеза обследованных детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Анамнестические данные	Группа 1Б (контрольная) (n=35)		Группа 2Б (основная) (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отягощенная по аллергии наследственность	10	28,6	15	37,5
Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям	3	8,6	11	27,5
Рецидивирующие респираторные заболевания	-	-	8	20,0
Аномалии конституции	-	-	2	5,0

Почти у половины детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), была выявлена отягощенная по аллергии наследственность, - статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, где было 6 подобных случаев (18,8%) (таблица 2.8).

Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям и аномалии конституции также чаще наблюдались в основной группе обследуемых, хотя достоверных отличий по этому показателю отмечено не было.

Рецидивирующими респираторными заболеваниями страдали 30% (9 человек) их группы 2В, в то время как в группе 1В таких случаев отмечено не было.

Таблица 2.8

Особенности анамнеза обследованных детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)

Анамнестические данные	Группа 1В (контрольная)	Группа 2В (основная)
------------------------	----------------------------	-------------------------

	(n=32)		(n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отягощенная по аллергии наследственность	6	18,8	14	46,7*
Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям	3	9,4	7	23,3
Рецидивирующие респираторные заболевания	-	-	9	30,0
Аномалии конституции	1	3,1	5	16,7

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Результаты анализа факторов риска, относящихся к характеристикам беременности матерей и периода новорожденности обследуемых детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), представлены в таблице 2.9. В группе 2А отмечалось статистически значимо ($p < 0,05$) более частое наличие в анамнезе таких факторов, как преэклампсии во время беременности у матерей, атопический статус и злоупотребление аллергенами. У обследуемых основной группы чаще, чем в контрольной группе, выявлялись угроза прерывания беременности, кесарево сечение, ОРВИ у матерей во время беременности, черепно-мозговая травма, недоношенность, раннее искусственное вскармливание, наличие экопатогенных факторов, пассивное курение. Однако, статистически значимых межгрупповых различий по этим показателям выявлено не было.

Таблица 2.9

Патология беременности и родов у матерей обследованных детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря)

Характеристики	Группа 1А (контрольная) (n=38)		Группа 2А (основная) (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия	8	21,1	17	50,0*
Угроза прерывания беременности	3	7,9	5	14,7
Преждевременное излитие околоплодных вод	-	-	2	5,9
Кесарево сечение	2	5,3	3	8,8
ОРВИ	4	10,5	6	17,6
Злоупотребление аллергенами	4	10,5	13	38,2*
Асфиксия	-	-	1	2,9
Черепно-мозговая травма	2	5,3	5	14,7

Недоношенность	2	5,3	3	8,8
Низкая масса при рождении	3	7,9	2	5,9
Высокая масса при рождении	4	10,5	4	11,8
Позднее прикладывание к груди	5	13,2	3	8,8
Раннее искусственное вскармливание	8	21,1	13	38,2
Атопический статус	10	26,3	19	55,9*
Экопатогенные факторы	18	47,4	20	58,8
Пассивное курение	9	23,7	11	32,4

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Изучение факторов риска у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показало, что в группе 2Б наблюдалось статистически значимо ($p < 0,05$) более частое наличие в анамнезе таких факторов, как атопический статус и злоупотребление аллергенами (таблица 2.10). Также у детей с заболеваниями органов дыхания чаще, чем в контрольной группе, выявлялись преэклампсия, угроза прерывания беременности, кесарево сечение, экопатогенные факторы и пассивное курение, хотя выявленные различия не достигали статистической значимости.

Таблица 2.10

Патология беременности и родов у матерей обследованных детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Характеристики	Группа 1Б (контрольная) (n=35)		Группа 2Б (основная) (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия	9	25,7	15	37,5
Угроза прерывания беременности	4	11,4	6	15,0
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	8,6	3	7,5
Кесарево сечение	2	5,7	4	10,0
ОРВИ	4	11,4	5	12,5
Очаги инфекции в ротовой полости	8	22,9	10	25,0
Злоупотребление аллергенами	3	8,6	12	30,0*
Асфиксия	-	-	2	5,0
Интракраниальная травма	-	-	4	10,0
Недоношенность	2	5,7	2	5,0
Низкая масса при рождении	4	11,4	5	12,5
Высокая масса при рождении	4	11,4	3	7,5
Позднее прикладывание к груди	5	14,3	4	10,0
Раннее искусственное	8	22,9	10	25,0

вскармливание				
Атопический статус	16	45,7	30	75,0*
Экопатогенные факторы	11	31,4	18	45,0
Пассивное курение	5	14,3	10	25,0

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

Оценка факторов риска у матерей обследованных детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), свидетельствовала о том, что в группе 2В было выявлено достоверно ($p < 0,05$) более частое наличие в анамнезе таких факторов, как угроза прерывания беременности, злоупотребление аллергенами, наличие экопатогенных факторов (таблица 2.11). Также у детей с заболеваниями органов дыхания чаще, чем в контрольной группе, выявлялись преэклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, кесарево сечение, позднее прикладывание к груди, раннее искусственное вскармливание, при этом достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 2.11

Патология беременности и родов у матерей обследованных детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)

Характеристики	Группа 1В (контрольная) (n=32)		Группа 2В (основная) (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия	8	25,0	13	43,3
Угроза прерывания беременности	2	6,3	8	26,7*
Преждевременное излитие околоплодных вод	1	3,1	4	12,0
Кесарево сечение	3	9,4	6	20,0
ОРВИ	5	15,6	5	16,7
Очаги инфекции в ротовой полости	7	21,9	12	40,0
Злоупотребление аллергенами	12	37,5	14	46,7*
Асфиксия	-	-	1	3,3
Интракраниальная травма	1	3,1	2	6,7
Недоношенность	4	12,5	4	12,0
Низкая масса при рождении	2	6,3	3	10,0
Высокая масса при рождении	4	12,5	2	6,7
Позднее прикладывание к груди	2	6,3	4	12,0
Раннее искусственное вскармливание	5	15,6	8	26,7
Атопический статус	19	59,4	21	70,0

Экопатогенные факторы	10	31,3	16	53,3*
Пассивное курение	5	15,6	8	26,7

Примечание:

* - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе 1 по критерию χ^2

В целом изучение анамнеза детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря показала, что наиболее часто у них наблюдались дискинезия желчных путей и гастродуоденит, в анамнезе - отягощенная наследственность по аллергии, злоупотребление аллергенами матерей, атопический статус у матерей и влияние экопатогенных факторов.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клиническое обследование пациентов

Клиническое обследование детей, включенных в исследование, начинали с подробного расспроса родителей детей, сбора анамнеза жизни детей и родителей, их медицинского анамнеза. Анализировали данные об острых и хронических заболеваниях, уточняли объем и характер постоянно проводимого лечения.

Особое внимание уделяли жалобам, связанным с респираторной системой, которые могут свидетельствовать о наличии персистирующего аллергического ринита, бронхита, бронхиальной астмы: таким как заложенность носа, затрудненное дыхание, дискомфорт в области околоносовых пазух, одышка, приступы удушья, кашель, наличие мокроты. Всем обследуемым проводилось полное физикальное обследование с оценкой состояния всех органов и систем.

2.3.2. Лабораторные исследования

Всем детям, включенным в работу, выполняли стандартный набор лабораторных исследований в объеме общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи с использованием автоматических

гемоанализаторов и автоматического анализатора мочи, соответственно. По показаниям проводили дополнительный расширенный биохимический анализ крови или дополнительные лабораторные исследования.

Проводили изучение иммунного статуса детей, включенных в исследование. Клеточное звено оценивали на основании данных об абсолютном и относительном количестве в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3 (Т-лимфоциты-общие), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические- супрессоры), CD19 (В-лимфоциты), CD25 (Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2 и CD16 - NK-клетки (клетки- натуральные киллеры).

Имунофенотипирование лимфоцитов с определением основных субпопуляций проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием диагностических наборов Beckman Coulter IQTest (США) на лазерном проточном цитометре Beckman Coulter Cytomicx FC 500 (США).

Определение параметров гуморального иммунитета (иммуноглобулины IgA, M, G, E) осуществляли методом иммунотурбидиметрии на основании реакции антиген-антитело с использованием диагностических наборов реагентов DIALAB (Австрия) и полуавтоматического анализатора для турбидиметрии DIALAB (Австрия).

Определение уровней воспалительных биомаркеров – интерферона-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-альфа проводили методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реагентов БиоХимМак (Россия) и спектрофотометра Thermo Fisher Scientific Multiskan Sky Microplate (США).

Функциональную переваривающую активность нейтрофилов оценивали также по активности миелопероксидазы и лизосомальных катионных белков.

Изучение функциональной активности нейтрофилов проводили с помощью спонтанного и стимулированного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), в котором оценивается способность нейтрофилов к кислородному

взрыву путем анализа восстановления ими нитросинего тетразолия в нативном виде и после активации нейтрофилов *in vitro* с использованием эндотоксинов методом цитометрии на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomicx FC 500 (США).

У детей, включенных в исследование, был выполнен сбор конденсата выдыхаемого воздуха по методу Белова Г.В. и др. (2005), а также назальных смывов общепринятым методом. В этих биологических средах определяли показатели поверхностного натяжения, а также концентрации ряда веществ и показатели: уровни суммарных липидов, гидроперекисей, диеновых конъюгат, оценивали окислительный индекс.

Эндоназальные смывы получали введением по очереди в одну ноздрю и отсасыванием из другой ноздри медицинским вакуумным отсосом физиологического раствора. Детям вводили по 100 мл физраствора. Исследование проводилось в первой порции промывных вод (20 мл).

КВВ получали утром натощак в условиях основного обмена, химически чистую стеклянную колбу помещали в емкость со льдом, и ребенок в течение 10 минут выдыхал в нее через загубник и соединительную трубку воздух, не форсируя дыхание, собирали 2-5 мл конденсата. Оценивали минимальное и максимальное поверхностное натяжение назальных смывов, минимальное и максимальное поверхностное натяжение КВВ, рассчитывали индексы (ИС) эндоназальных смывов и КВВ. Определение поверхностной активности (ПА) эндоназальных смывов (ЭНС) и КВВ производили на тензиоспектрометре ТСМ-001.

В ходе наблюдения за детьми, включенными в исследование, анализировали цитологическую картину отделяемого слизистой оболочки полости носа. Мазки-отпечатки готовили нанесением отделяемого, собранного с помощью ватных тупферов, на предметное стекло с последующей фиксацией смесью Никифорова. Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе, оценивали процентное содержание в них фагоцитирующих клеток: нейтрофилов и

макрофагов.

2.3.3. Инструментальные исследования

Пациентам выполнено динамическое клинико-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией 64×0,5 мм, временем оборота трубки 0,35 сек, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для ВБ.

Оценка ФВД производилась методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) с соблюдением требованиями стандартов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [Graham B. L. et al., 2019]. Основными методами инструментального обследования участников исследования была оценка функции внешнего дыхания неинвазивным методом спирометрии. Для стандартизации результатов всем пациентам спирометрия проводилась в утренние часы в условиях покоя в состоянии пациента натощак после отмены в день исследования любой бронхолитической терапии. В ходе исследования обследуемый сначала спокойно дышал в мундштук спирометра в течение 2-3 минут, в течение которых проводилась регистрация показателей спокойного дыхания. Затем пациент делал глубокий вдох и резкий выдох до конца (насколько это возможно) в мундштук спирометра, который производил измерения объемов и скоростей воздушного потока при форсированном выдохе в течение времени от начала выдоха.

Перед началом исследования проводили подробный инструктаж пациента с целью правильного выполнения дыхательных маневров. Кривые поток-объем демонстрировались на дисплее прибора, что позволяло улучшить контроль над качеством измерений. Для анализа из трех технически удовлетворительных

попыток отбирали попытку с наибольшим ОФВ1, при этом второй по величине ОФВ1 не должен был быть меньше, чем наилучший, более чем на 5% или 0,1 л. Спирометрию проводили сидя, с использованием носового зажима. Оценивали следующие параметры: жизненную емкость легких (ЖЕЛ); форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1); пиковую скорость выдоха (ПОС); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 25% объема ФЖЕЛ (МОС25); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 50% объема ФЖЕЛ (МОС50); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 75% объема ФЖЕЛ (МОС75) и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Полученные показатели сопоставляли с должными значениями в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка [Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А., 1994].

2.4. Методы лечения обследуемых пациентов

Данное исследование носило наблюдательный характер, в связи с чем пациенты не получали никакой экспериментальной терапии.

Все проводимое лечение назначалось строго по показаниям в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

2.5. Статистический анализ результатов

Статистический анализ данных, собранных в ходе исследования проводился с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Office 2017.

Для представления количественных данных, таких как возраст, лабораторные параметры, результаты оценки функции внешнего дыхания, рассчитывали показатели описательной статистики – среднее значение и стандартная ошибка среднего, медиана и квартили. Для представления категориальных переменных, таких как распределение по полу, оценка частоты

различных симптомов, определяли абсолютное количество наблюдений и доля пациентов в процентах от общего числа участников в группе для каждой категории признака.

Для сравнительного анализа подгрупп применялись непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни в отношении количественных параметров (с учетом непараметрического распределения и высокой разницы дисперсий в группах) и критерий хи-квадрат либо точный критерий Фишера в отношении категориальных переменных (в зависимости от распределения признаков).

С помощью корреляционного анализа был проведен поиск факторов, ассоциированных с риском развития заболеваний дыхательной системы у детей, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана. Также выполняли поиск статистически значимых взаимосвязей между параметрами иммунной системы и характеристиками состояния верхних дыхательных путей у обследованных детей - показателями поверхностного натяжения и свободнорадикального окисления эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха.

Пороговое значение статистической значимости при проведении каждого из статистических тестов составляло 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных в работе задач в период с 2019 по 2023 гг. на базе Ошской межобластной детской клинической больницы в отделении пульмонологии проведено обследование 209 детей – жителей разных районов Кыргызстана, в том числе 104 ребенка с хроническими заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой) и 105 здоровых детей. Обследуемые дети были включены в 3 группы в зависимости от проживания в местностях, расположенных на различной высоте над уровнем моря, в том числе

72 детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1А (контрольная) - 38 здоровых детей;

группа 2А (основная) - 34 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой);

75 детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1Б (контрольная) - 35 здоровых детей;

группа 2Б (основная) - 40 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой);

62 ребенка, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), включенных в 2 группы:

группа 1В (контрольная) - 32 здоровых детей;

группа 2В (основная) - 30 детей, с заболеваниями органов дыхания (затяжным бронхитом и бронхиальной астмой).

3.1 Характеристика жалоб у обследуемых детей

Анализ жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих в г. Ош, показал, что из группы здоровых детей только у

одного ребенка (2,6%) наблюдалась одышка, тогда как в группе 2А этот признак наблюдался достоверно чаще ($p < 0,05$) - у 13 детей (38,2%) (таблица 3.1). Затруднение дыхания, удушье были отмечены у 5 обследуемых (14,7%) группы 2А, кашель - у 14 детей (41,2%) из этой группы, ощущения тяжести в области околоносовых пазух - у 11 детей (32,4%) с заболеваниями органов дыхания. Ни у кого из здоровых детей подобных жалоб не было.

На заложенность носа жаловались 5 детей (13,2%) из группы 1А, в то время как в группе 2А величина этого показателя была статистически значимо выше - 73,3% (25 случаев, $p < 0,001$).

Таблица 3.1

Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря)

Жалобы	Группа 1А (контрольная) (n=38)		Группа 2А (основная) (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Одышка	1	2,6	13	38,2*
Затруднение дыхания, удушье	-	-	5	14,7
Кашель	-	-	14	41,2
Заложенность носа	5	13,2	25	73,3*
Ощущения тяжести в области околоносовых пазух	-	-	11	32,4

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию χ^2

Оценка жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих на высоте 1400 м над уровнем моря, свидетельствовала, что в основной группе достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечались жалобы на одышку, кашель, заложенность носа (таблица 3.2).

Более трети детей группы 2Б жаловались на затруднение дыхания и удушье, также у детей из этой группы были ощущения тяжести в области околоносовых пазух, тогда как у детей из группы 1Б подобных жалоб не было.

Таблица 3.2

Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих в

с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Жалобы	Группа 1Б (контрольная) (n=35)		Группа 2Б (основная) (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Одышка	3	8,6	18	45,0*
Затруднение дыхания, удушье	-	-	15	37,5
Кашель	2	5,7	22	55,0*
Заложенность носа	9	25,7	32	80,0*
Ощущения тяжести в области околоносовых пазух	-	-	15	37,5

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию χ^2

Аналогичными были соотношения частоты жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря)

Жалобы	Группа 1В (контрольная) (n=32)		Группа 2В (основная) (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Одышка	2	6,3	17	56,7*
Затруднение дыхания, удушье	-	-	16	53,3
Кашель	4	12,5	24	80,0*
Заложенность носа	12	37,5	28	93,3*
Ощущения тяжести в области околоносовых пазух	-	-	19	63,3

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию χ^2

Сравнение жалоб у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, показало следующее. Частота проявлений одышки у детей с заболеваниями органов дыхания значительно увеличивалась с возрастанием высоты проживания над уровнем моря. Как видно из рисунка 3.1, эта жалоба

отмечалась более чем у половины детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) - у детей группы 2Б, статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе 2А.

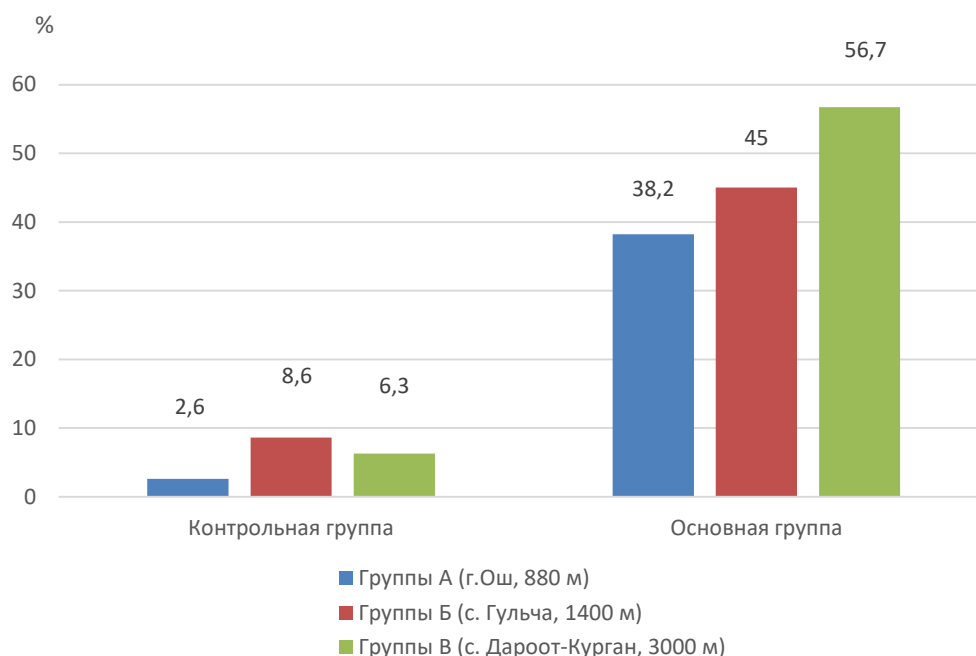


Рисунок 3.1 Сравнительная частота одышки у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Частота жалоб на затрудненное дыхание и удушье у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, у детей с заболеваниями органов дыхания существенно увеличивалась с возрастанием уровня местности проживания над уровнем моря. Как видно из рисунка 3.2, эта жалоба отмечалась у 53,3% детей, проживающих на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря и у 37,5% пациентов с заболеваниями органов дыхания, проживающих на высоте 1400 м. При этом в обеих группах значения данных показателей были статистически значимо больше ($p < 0,05$) соответствующей величины в группе 1Б - у детей, проживающих в г. Ош.

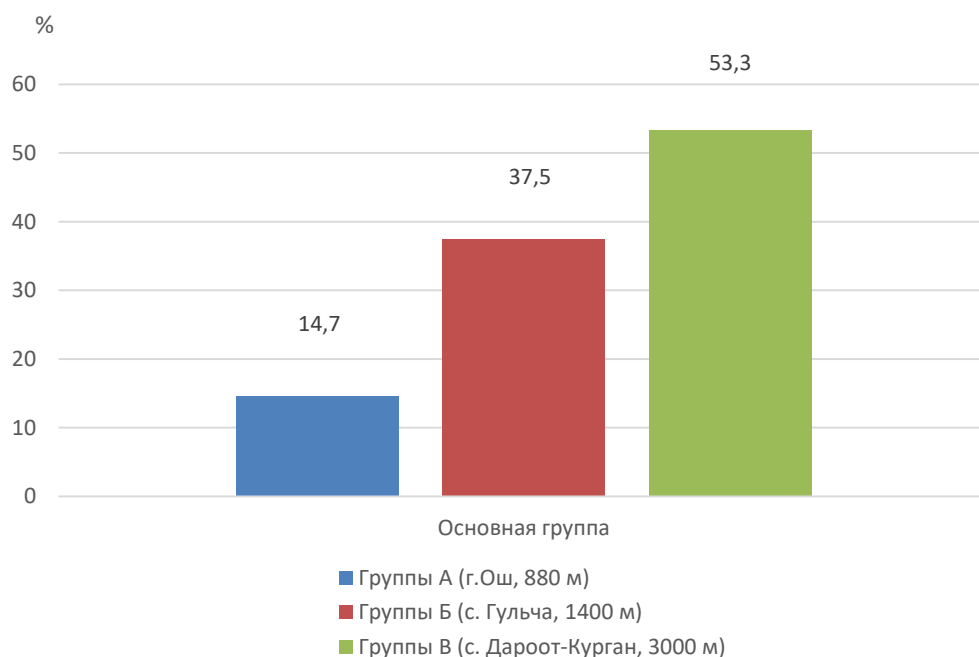


Рисунок 3.2 Сравнительная частота жалоб на затрудненное дыхание, удушье у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Кашель отмечался у 80% детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на максимальной высоте над уровнем моря (рисунок 3.3). Значение данного показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) таковых в группах детей 2А и 2Б, где оно составило соответственно 41,2% и 55,0%.

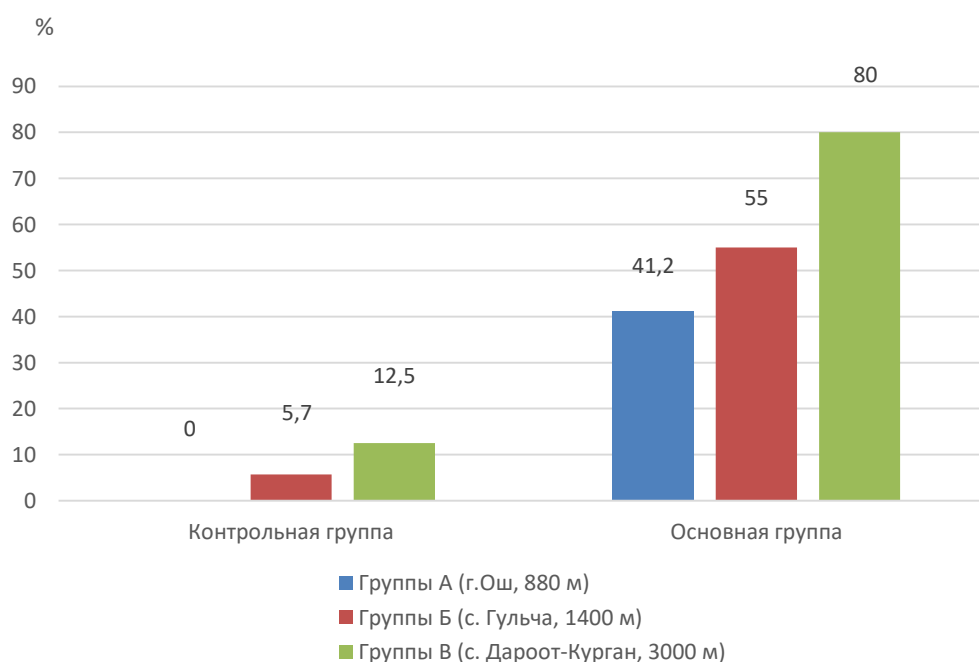


Рисунок 3.3 Сравнительная частота жалоб на кашель у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Жалобы на заложенность носа были отмечены у абсолютного большинства детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря, чаще всего на высоте 2468 - 3000 м (рисунок 3.4).

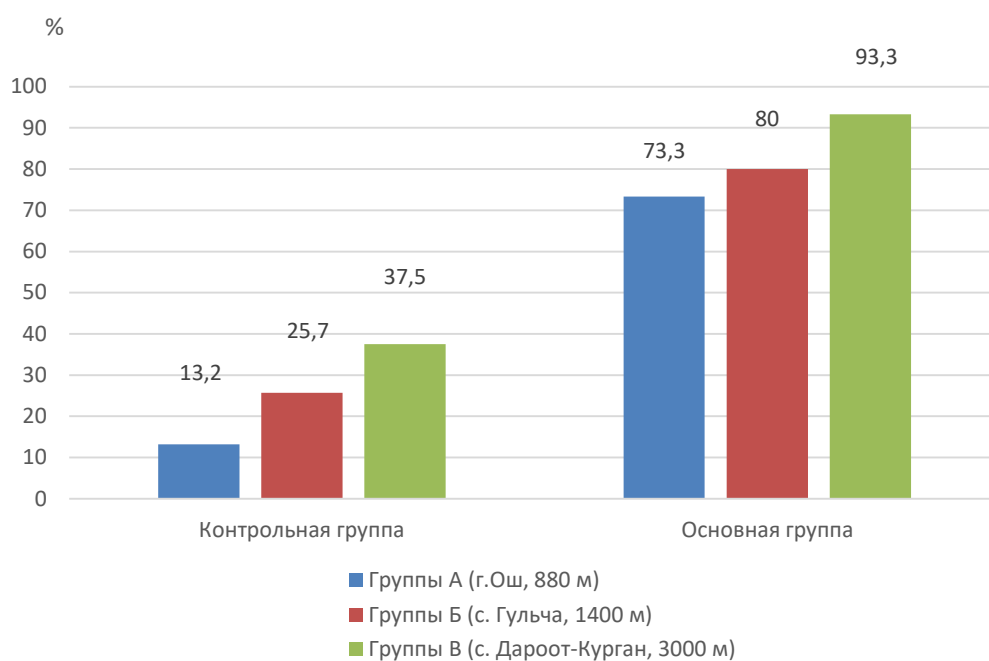


Рисунок 3.4 Сравнительная частота жалоб на заложенность носа у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Как отмечено выше, на одышку жаловались только дети с заболеваниями органов дыхания, при этом максимальной была частота этой жалобы у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (рисунок 3.5).

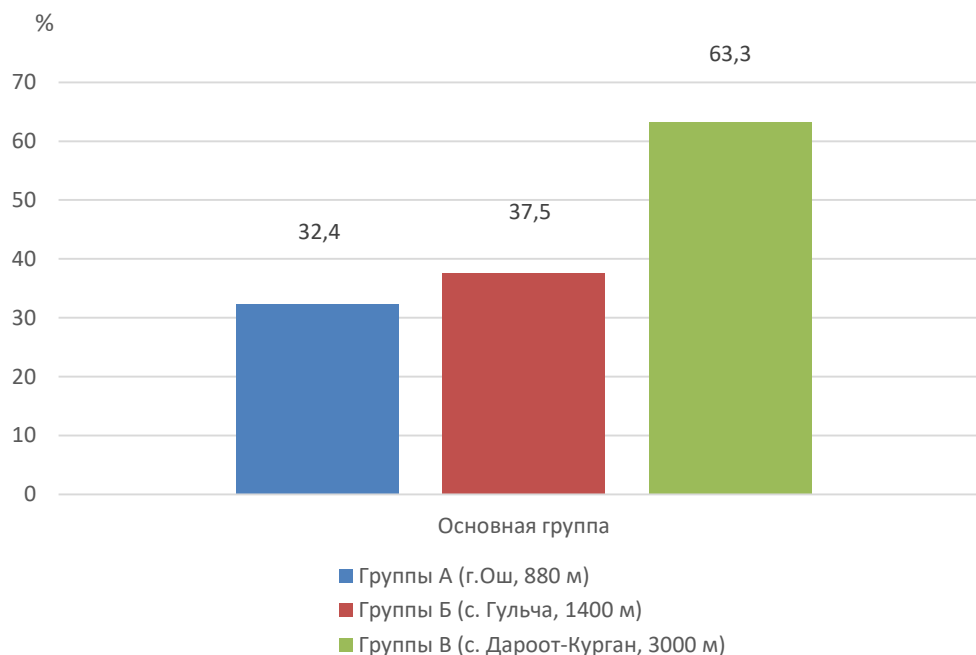


Рисунок 3.5 Сравнительная частота жалоб на ощущения тяжести в области околоносовых пазух у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

3.2 Результаты оценки функции внешнего дыхания у обследуемых детей

В таблице 3.4 приведены результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, проживающих в г.Ош (880 м над уровнем моря). Как видно, у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, уровни показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1.

Уровни ПОС, МОС 25, 50 и 75 также были несколько снижены в группе 2А по сравнению с соответствующими показателями в группе 1А, хотя при этом достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

Таблица 3.4
Результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) % от должного ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
ЖЕЛ	96,1±2,5	85,7±4,5*

ФЖЕЛ	98,1±5,4	86,4±3,1*
ОФВ1	105,7±6,3	94,2±4,0*
ПОС	89,3±4,1	86,1±6,1
МОС25	92,5±5,1	87,9±3,8
МОС50	92,1±3,8	86,7±2,0
МОС75	94,6±6,4	90,2±5,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение характеристик ФВД у детей, проживающих на высоте 1400 м над уровнем моря, показало наличие аналогичных отличий, наиболее выраженных по показателям ЖЕЛ и ФЖЕЛ (таблица 3.5). При этом у детей с проявлениями заболеваний органов дыхания отмечаются более низкие уровни всех оцениваемых параметров: величины ОФВ1, ПОС, МОС 25, 50 и 75 были меньше, чем в группе 1Б, хотя выявленные различия по этим показателям не достигали статистической значимости.

Таблица 3.5

Результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), % от должного ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
ЖЕЛ	95,3±4,1	82,1±3,9*
ФЖЕЛ	96,5±3,9	84,8±5,4*
ОФВ1	100,1±5,5	92,6±6,2
ПОС	90,7±3,6	84,2±4,9
МОС25	91,4±4,4	85,4±3,3
МОС50	91,9±5,0	85,0±2,7
МОС75	92,5±3,9	88,3±4,8

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Анализ показателей ФВД у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), свидетельствовал о том, что в основной группе уровни показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС 50 и 75 были статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем в группе 2В (таблица 3.6). Уровни показателей ОФВ1 и МОС25 у детей с заболеваниями органов дыхания также были несколько ниже, чем в контрольной группе, хотя при этом достоверных различий не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 3.6

Результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) % от должного (M±m)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
ЖЕЛ	94,6±3,9	76,5±5,8*
ФЖЕЛ	95,8±6,6	79,2±4,3*
ОФВ1	98,4±5,2	85,2±5,7
ПОС	91,2±4,1	83,0±3,4*
МОС25	90,3±3,8	82,8±4,8
МОС50	89,8±4,2	81,6±3,2*
МОС75	90,7±2,9	83,4±3,6*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение уровней показателя ЖЕЛ в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах они практически не различались (рисунок 3.6). В основных группах минимальной была величина ЖЕЛ у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно ниже такового в группе 2А ($p < 0,05$).

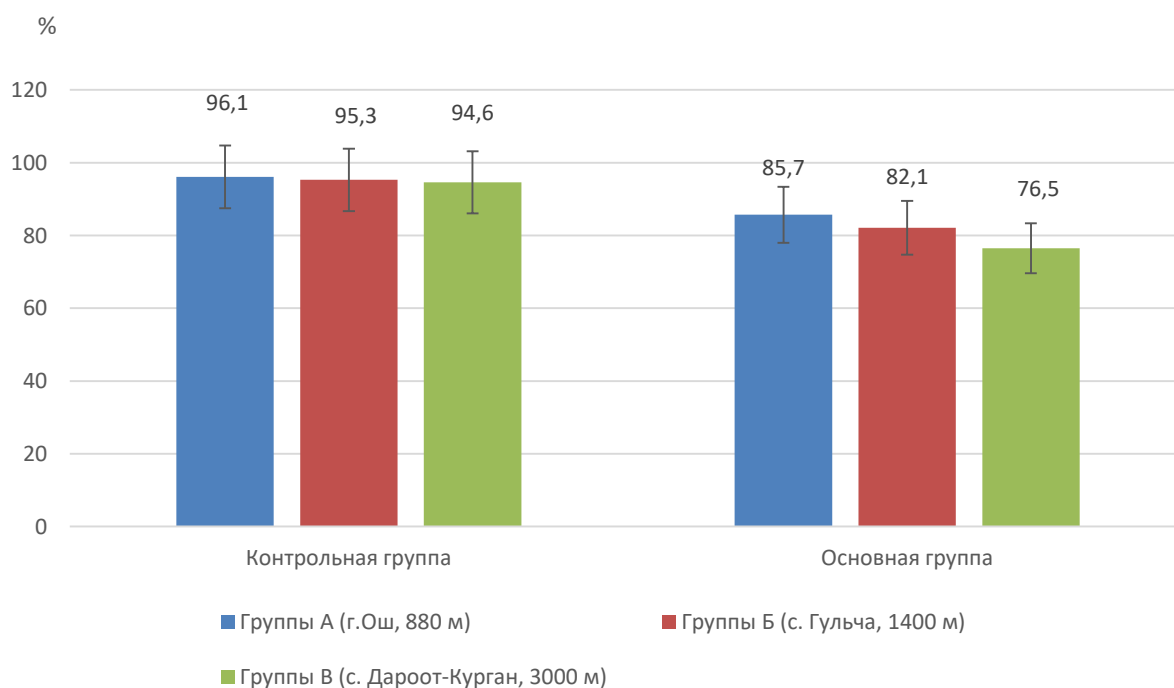


Рисунок 3.6 Величина ЖЕЛ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка величин ФЖЕЛ у обследуемых детей показала, что в контрольных группах они были на одном уровне, тогда как в основных группах значение этого показателя было минимальным у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (рисунок 3.7).

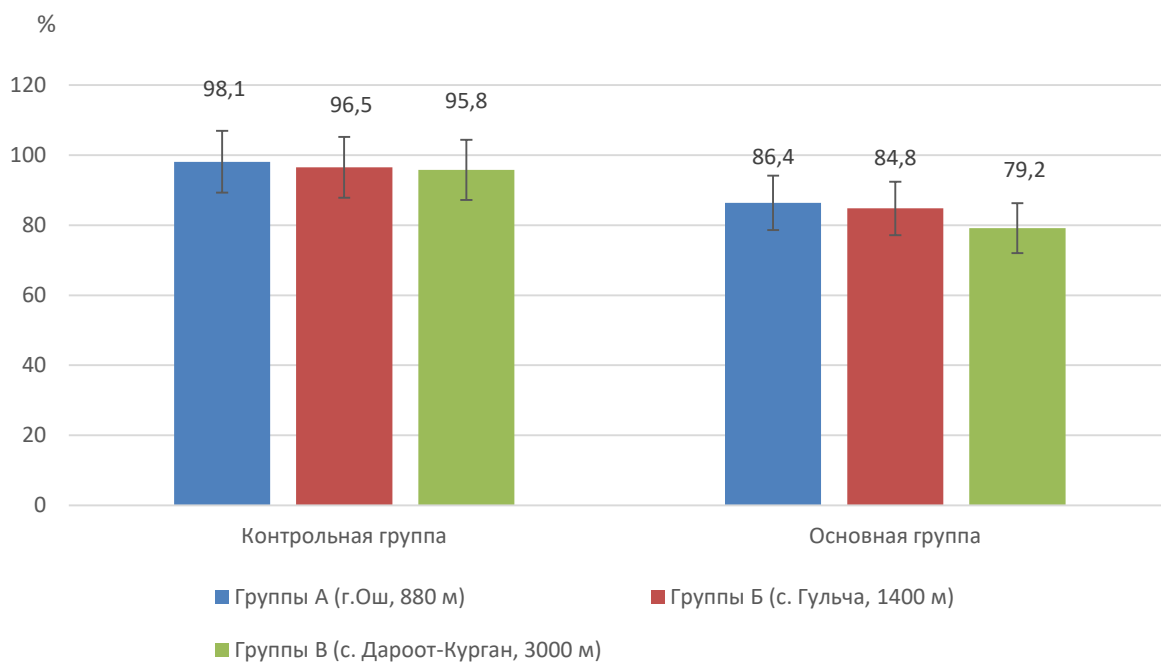


Рисунок 3.7 Величина ФЖЕЛ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение значений ОФВ1 показало, что максимальными были уровни этого показателя у детей, проживающих в г. Ош (рисунок 3.8). Минимальными были значения ОФВ1 у детей, проживающих на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. При этом у обследуемых с заболеваниями органов дыхания этот показатель был достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у детей из групп 2А и 2Б.

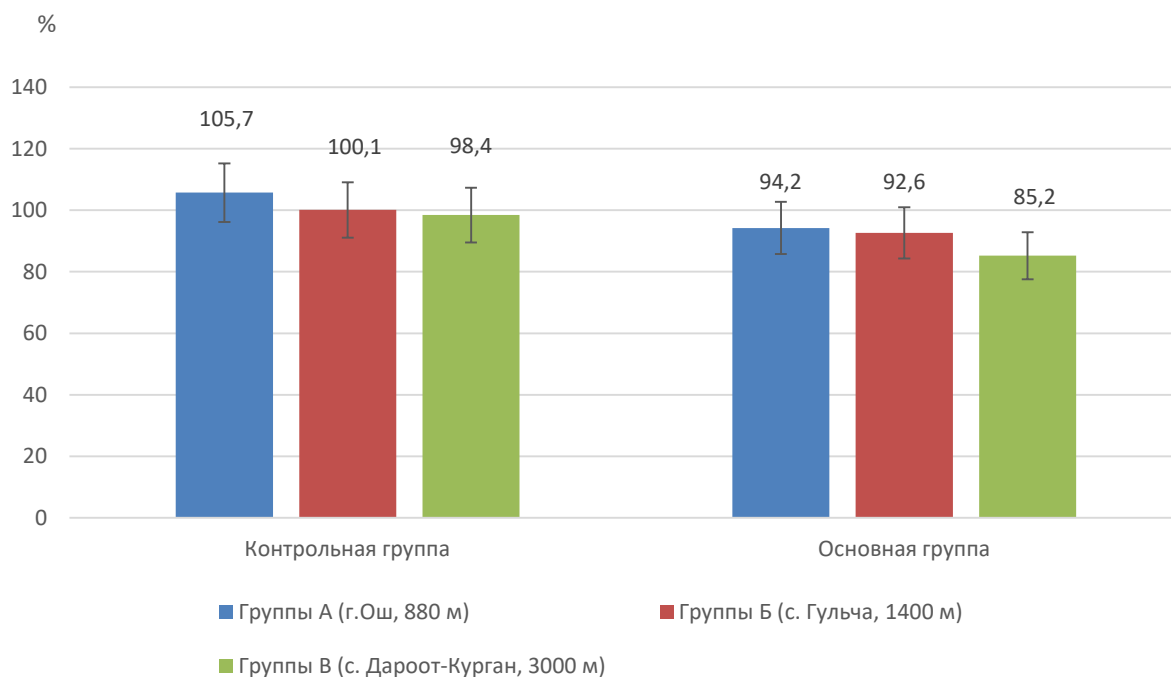


Рисунок 3.8 Уровни ОФВ1 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка показателя ПОС в группах обследуемых детей свидетельствовала, что как в контрольных группах, так и в группах детей с заболеваниями органов дыхания, его значения существенно не различались (рисунок 3.9).

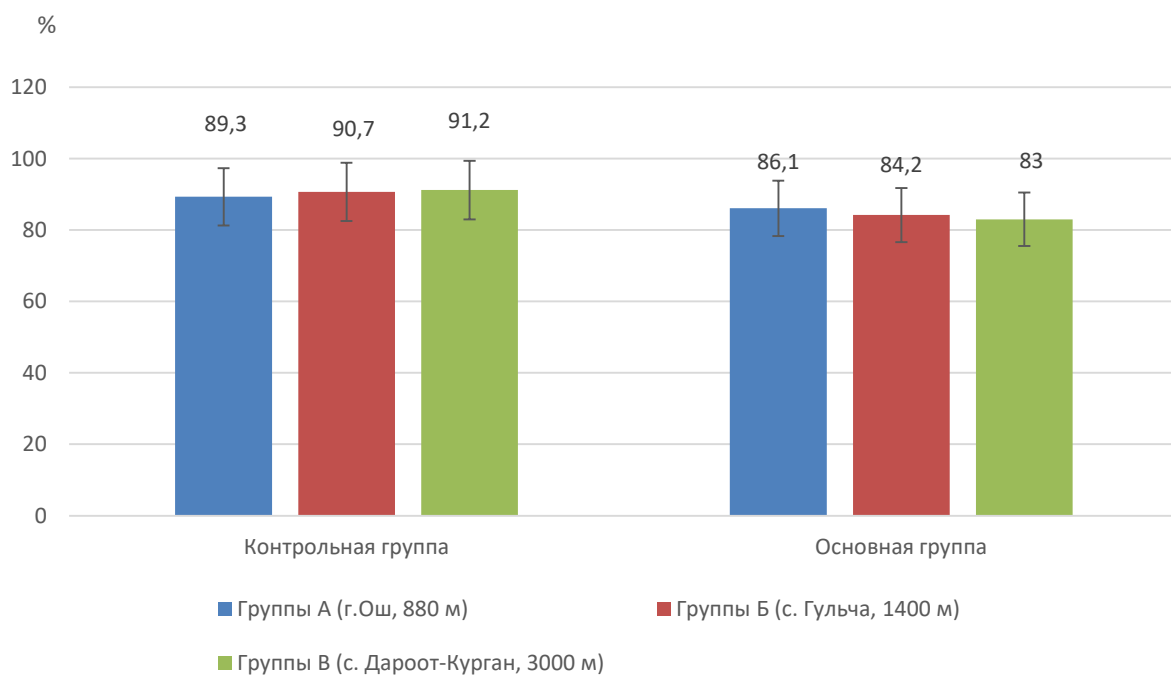


Рисунок 3.9 Величины показателя ПОС у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение уровней показателя МОС25 в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах их величины были на одном уровне (рисунок 3.10). В основных группах минимальной была величина ЖЕЛ у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, хотя статистически значимых различий по данному показателю в группах 2А, 2Б и 2В не наблюдалось.

Аналогичными были соотношения показателей МОС50 и МОС25 в группах обследуемых детей (рисунки 3.11, 3.12).

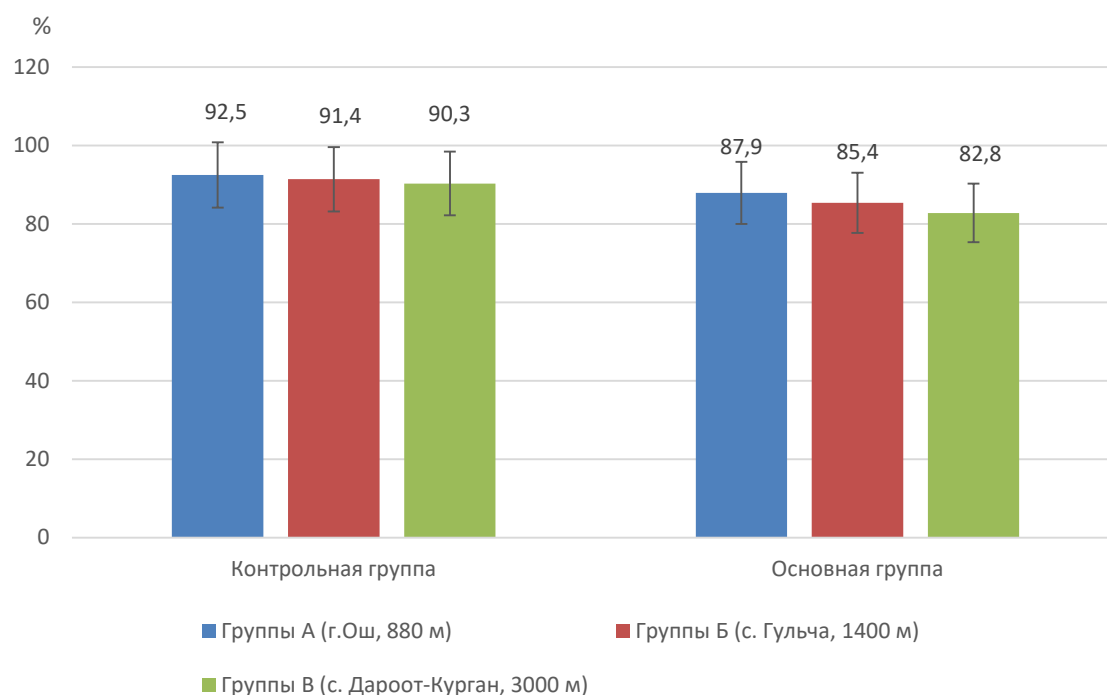


Рисунок 3.10 Уровни МОС25 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

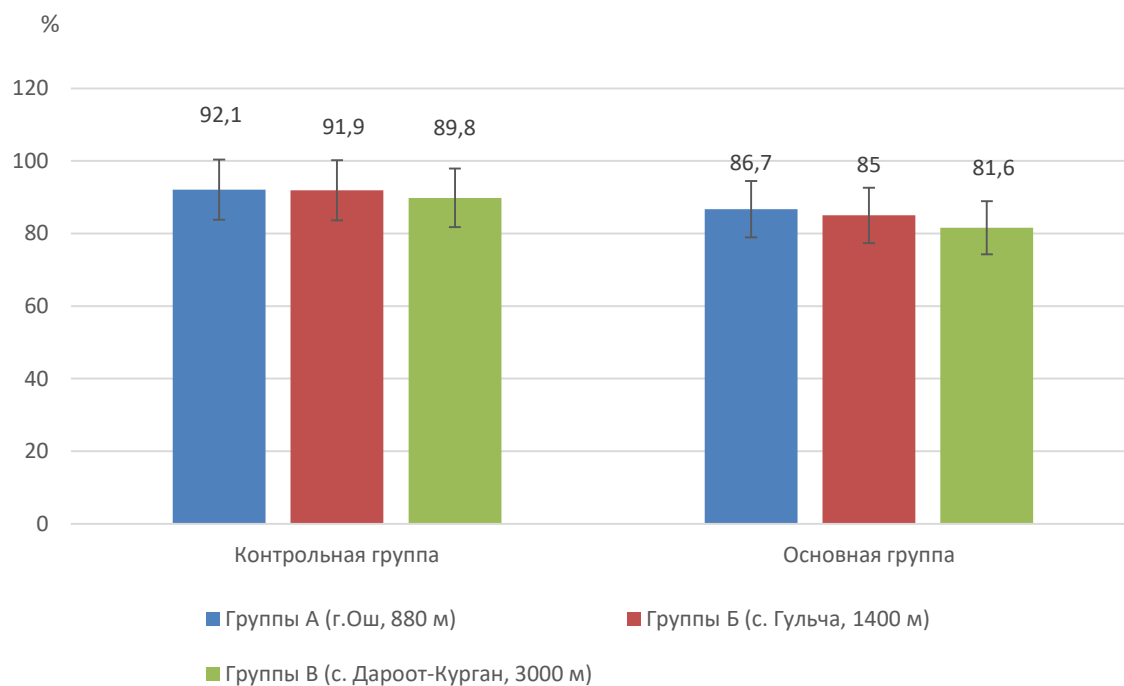


Рисунок 3.11 Уровни МОС50 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

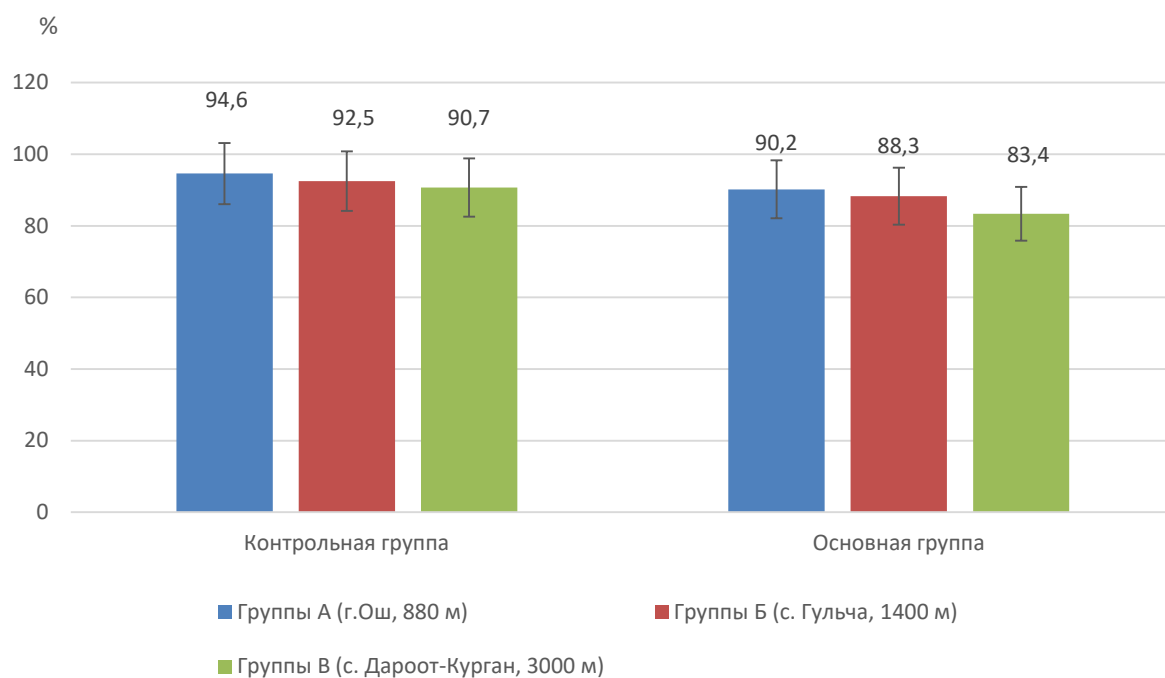


Рисунок 3.12 Уровни МОС75 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

3.3 Иммунологические показатели у обследуемых детей

Анализ показателей клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показал, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, относительные значения содержания CD3-, CD25-, CD16-лимфоцитов в периферической крови. При этом достоверно было повышено процентное содержание в периферической крови количества CD19-клеток (таблица 3.7). Оценка абсолютных количеств лимфоцитов у обследуемых пациентов показала, что в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе контроля, уровни CD3- и CD16-клеток, в то же время были повышены ($p < 0,05$) уровни CD19.

Таблица 3.7

Характеристика клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
CD3, $\times 10^3$ /мкл	1,47 \pm 0,15	1,25 \pm 0,10*
%	62,2 \pm 3,4	54,8 \pm 4,4*
CD4, $\times 10^3$ /мкл	0,83 \pm 0,07	0,75 \pm 0,091
%	47,4 \pm 3,1	42,7 \pm 3,6
CD8, $\times 10^3$ /мкл	0,56 \pm 0,06	0,54 \pm 0,02
%	29,3 \pm 3,3	23,8 \pm 2,1*
CD19, $\times 10^3$ /мкл	0,57 \pm 0,10	0,74 \pm 0,05*
%	18,1 \pm 2,2	14,5 \pm 1,4*
CD25, $\times 10^3$ /мкл	0,08 \pm 0,01	0,12 \pm 0,02
%	12,3 \pm 3,3	9,2 \pm 1,0*
CD16, $\times 10^3$ /мкл	0,38 \pm 0,04	0,29 \pm 0,03*
%	12,0 \pm 1,8	8,5 \pm 2,2*

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни

Оценка параметров клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, показатели процентного содержания в

плазме крови CD3-, CD25-, CD16-лимфоцитов, при этом достоверно повышено процентное содержание количества CD19-клеток (таблица 3.8). Оценка абсолютных количеств лимфоцитов в периферической крови у обследуемых пациентов показала, что в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе контроля, уровни CD3- и CD16-клеток, в то же время у детей с заболеваниями органов дыхания был достоверно повышен ($p<0,05$) показатель относительного содержания CD19-лимфоцитов.

Также у детей основной группы было ниже, чем в группе контроля, относительное и абсолютное количество клеток с фенотипом CD4, хотя при этом статистически значимых межгрупповых отличий установлено не было.

Таблица 3.8

Характеристика клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
CD3, $\times 10^3$ /мкл	1,52 \pm 0,21	1,29 \pm 0,12*
%	63,5 \pm 4,9	52,8 \pm 5,3*
CD4, $\times 10^3$ /мкл	0,86 \pm 0,08	0,72 \pm 0,09
%	48,1 \pm 5,9	42,4 \pm 2,5
CD8, $\times 10^3$ /мкл	0,60 \pm 0,07	0,53 \pm 0,04
%	32,5 \pm 3,7	22,6 \pm 4,5*
CD19, $\times 10^3$ /мкл	0,55 \pm 0,08	0,69 \pm 0,03*
%	17,0 \pm 1,8	14,1 \pm 1,9*
CD25, $\times 10^3$ /мкл	0,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,02
%	13,8 \pm 1,9	9,0 \pm 1,4*
CD16, $\times 10^3$ /мкл	0,43 \pm 0,03	0,24 \pm 0,05*
%	13,6 \pm 1,5	7,1 \pm 1,8*

Примечание:

* - $p<0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Изучение состояния клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), свидетельствовало о том, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем в контрольной группе, относительные уровни и абсолютное количество CD3-, CD4-, CD25-, CD16-

лимфоцитов, при этом было достоверно повышено ($p < 0,05$) процентное содержание в периферической крови количества CD19-клеток (таблица 3.9).

Таблица 3.9

Характеристика клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
CD3, $\times 10^3$ /мкл	1,50 \pm 0,12	1,29 \pm 0,16*
%	59,4 \pm 3,7	50,6 \pm 4,8*
CD4, $\times 10^3$ /мкл	0,84 \pm 0,06	0,72 \pm 0,05*
%	46,9 \pm 4,2	38,7 \pm 2,9*
CD8, $\times 10^3$ /мкл	0,56 \pm 0,06	0,45 \pm 0,04*
%	35,1 \pm 3,1	25,8 \pm 3,5*
CD19, $\times 10^3$ /мкл	0,52 \pm 0,05	0,69 \pm 0,06*
%	15,9 \pm 1,4	18,8 \pm 2,2
CD25, $\times 10^3$ /мкл	0,13 \pm 0,02	0,10 \pm 0,02*
%	12,5 \pm 1,5	8,4 \pm 1,0*
CD16, $\times 10^3$ /мкл	0,42 \pm 0,02	0,24 \pm 0,06*
%	11,8 \pm 1,1	7,3 \pm 1,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение уровней показателя CD3 в группах обследуемых детей показало, что как в контрольных, так и в основных группах, уровень относительного содержания CD3-лимфоцитов был ниже у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, по сравнению с соответствующими значениями показателя в остальных группах (рисунок 3.13). При этом статистически значимых различий по данному показателю в зависимости от высоты проживания над уровнем моря отмечено не было.

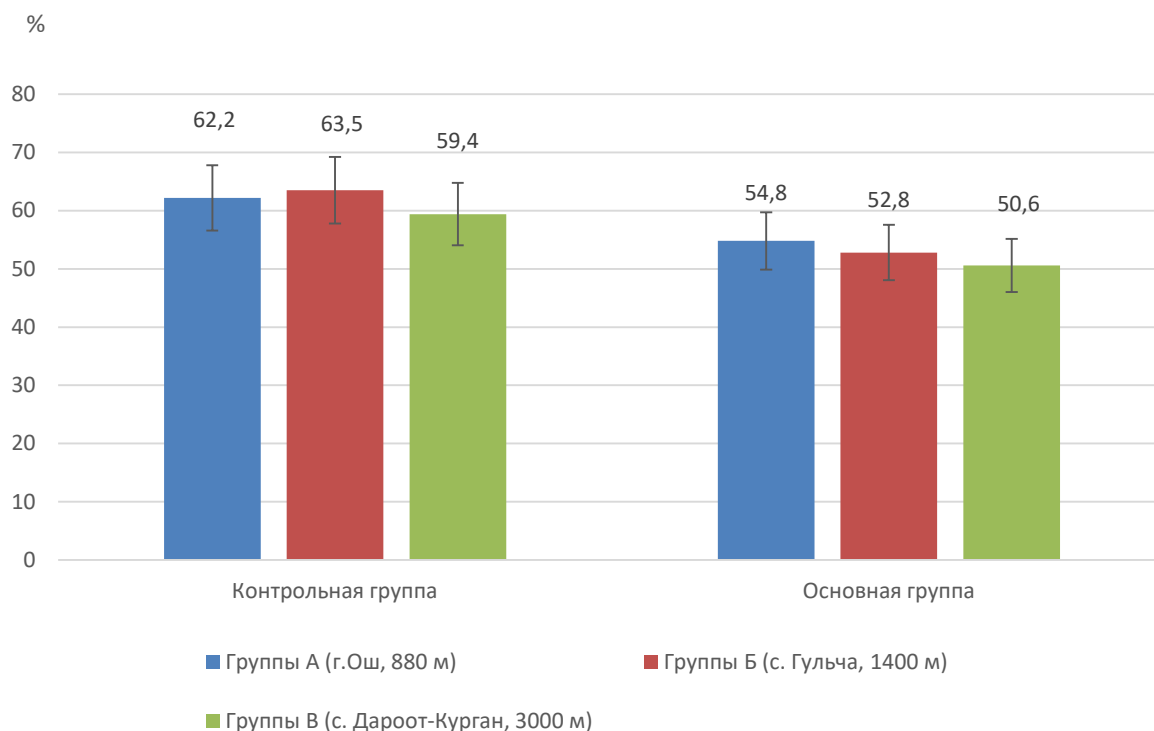


Рисунок 3.13 Относительное количество CD3 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка показателей относительного содержания CD4-лимфоцитов в периферической крови обследуемых детей показало, что в контрольных группах значения показателя были на одном уровне (рисунок 3.14). В основных группах минимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было статистически значимо меньше, чем в группах 1Б и 2Б ($p < 0,05$).

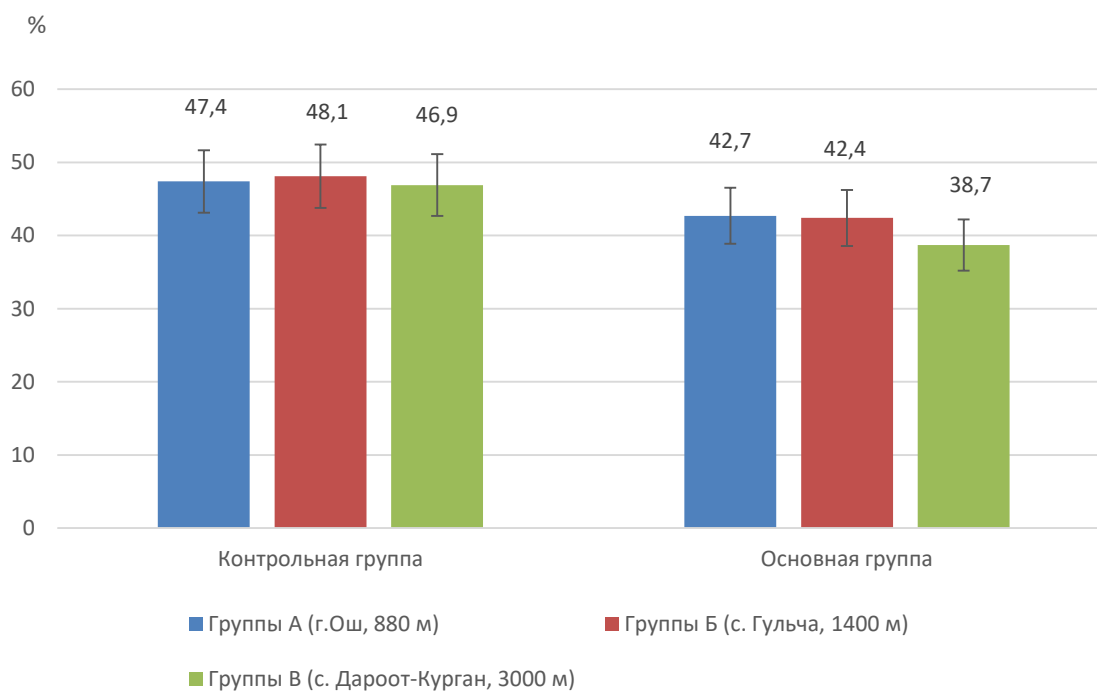


Рисунок 3.14 Относительное количество CD4 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сопоставление значений процентного содержания CD8-лимфоцитов в группах обследуемых детей показало, что максимальными были значения данного показателя в группах детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (на высоте 2468 - 3000 м), величины показателя в этих группах были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах детей, проживающих на более низких высотах (рисунок 3.15).

Анализ относительного содержания В-лимфоцитов в периферической крови у обследуемых детей показал, что в контрольных группах значения этого параметра снижалось с повышением высоты проживания (рисунок 3.16). В то же время у детей с заболеваниями органов дыхания величины процентного содержания клеток с фенотипом CD19 в периферической крови существенно не различались.

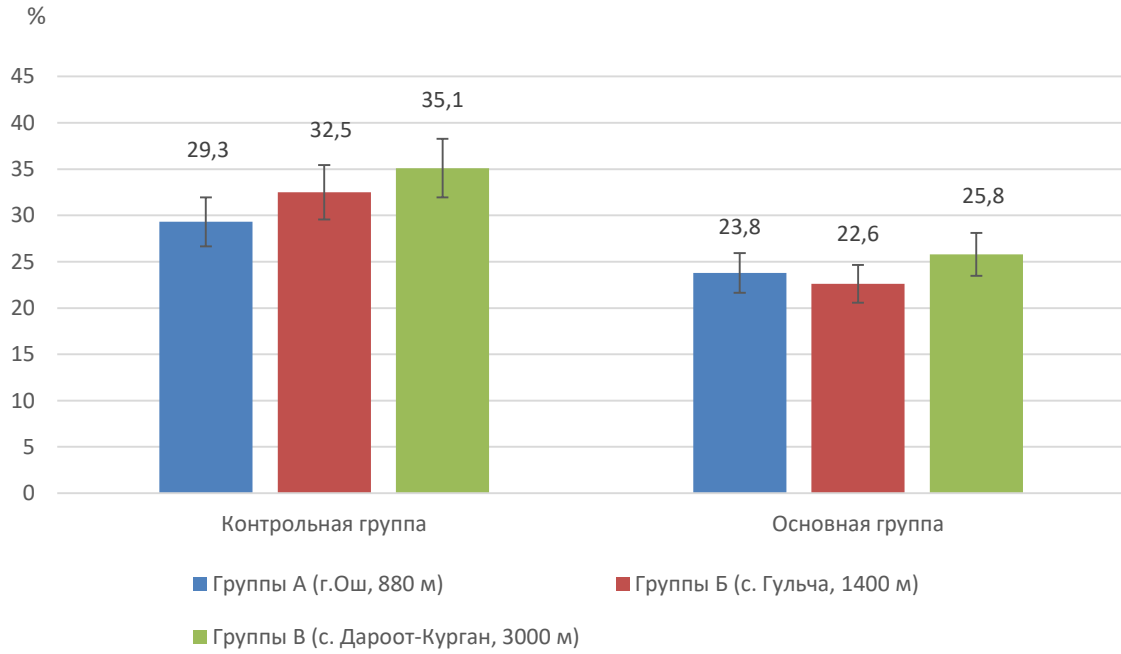


Рисунок 3.15 Относительное количество CD8 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

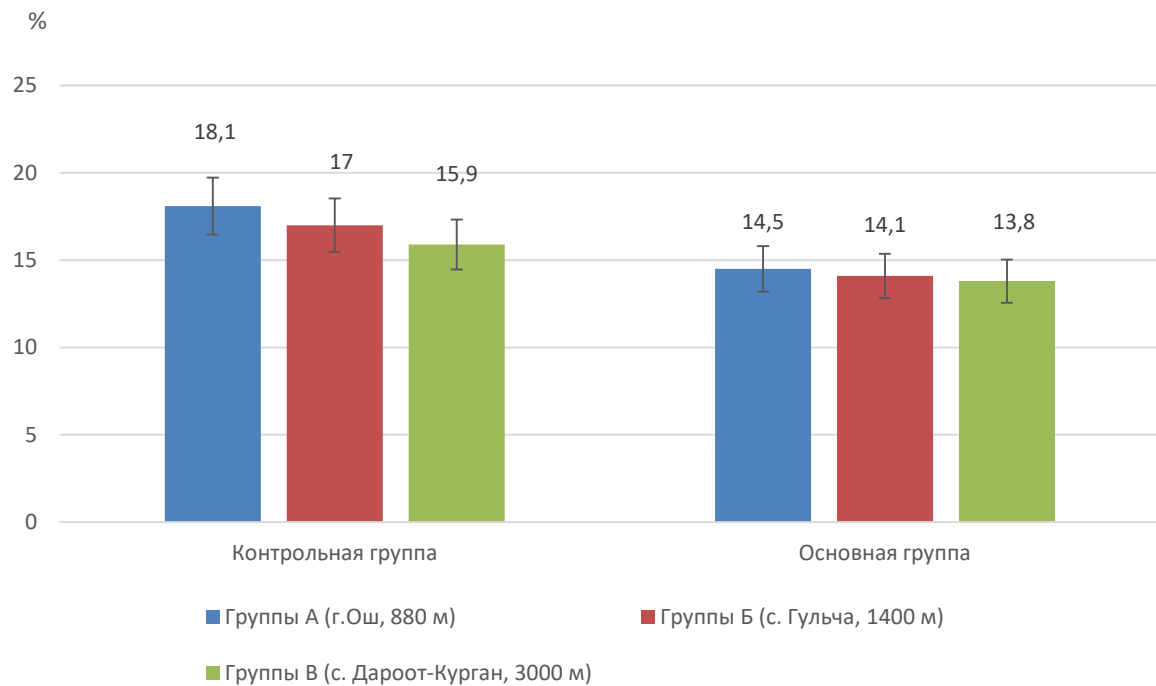


Рисунок 3.16 Относительное количество CD19 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение уровней показателя CD25 в группах обследуемых детей

показало, что как в контрольных, так и основных группах, его значения статистически значимо не различались (рисунок 3.17).

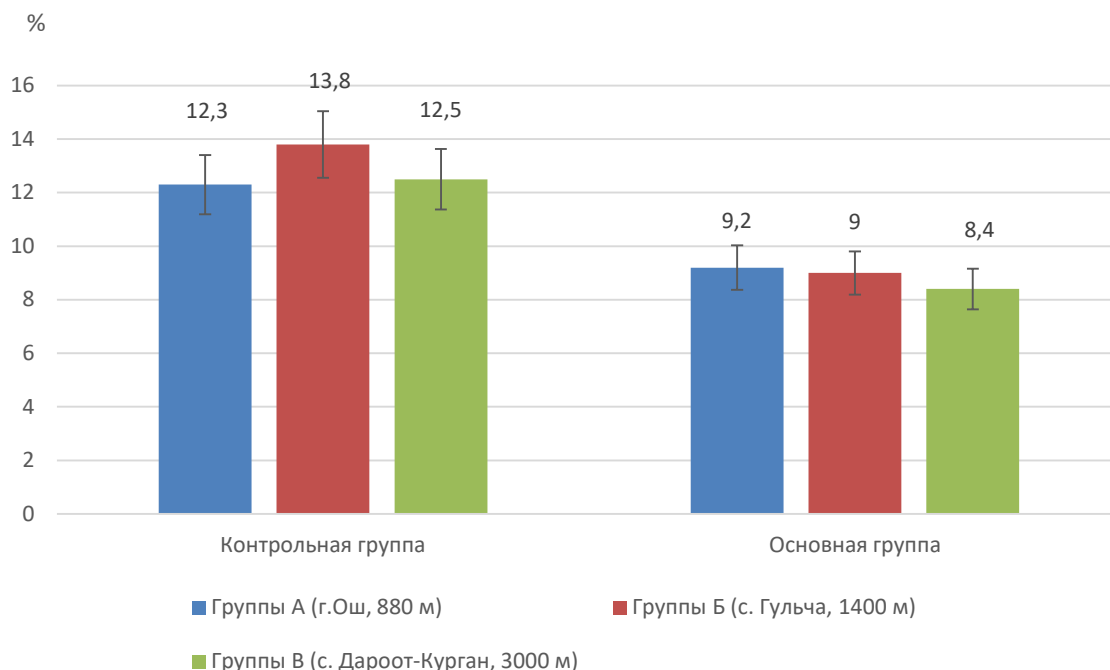


Рисунок 3.17 Относительное количество CD25 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка уровней показателя CD16 в группах обследуемых детей показала отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий в контрольных и основной группах (рисунок 3.18). В то же время у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на больших высотах, значения данного параметра были несколько ниже, чем у детей из г. Ош, хотя при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

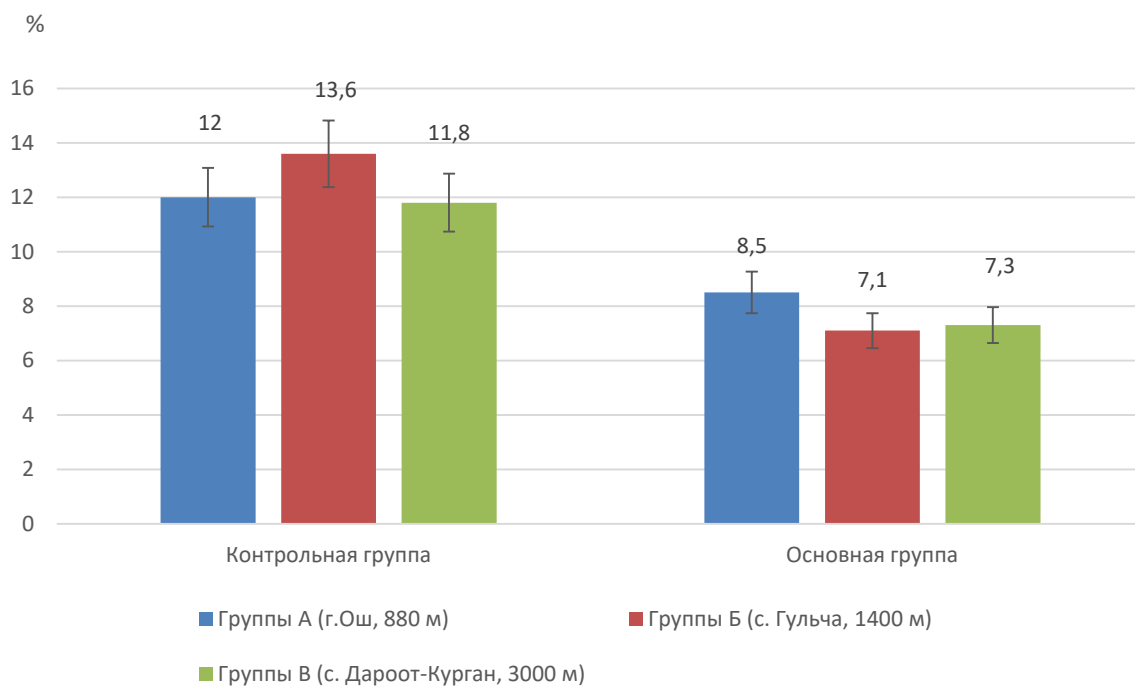


Рисунок 3.18 Относительное количество CD16 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Изучение состояния гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, уровни иммуноглобулинов А, М, G ($p < 0,05$) (таблица 3.10). В то же время концентрация IgG в сыворотке крови детей с наличием признаков заболеваний дыхательной системы была достоверно снижена ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем этого показателя в контрольной группе.

Таблица 3.10

Характеристика гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
IgA, г/л	1,19±0,25	7,5±1,35*
IgM, г/л	1,15±0,21	3,42±1,60*
Ig G, г/л	6,56±0,44	5,29±0,32*
IgE, МЕ/мл	55,9±11,7	73,0±9,3*

Примечание:

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по

критерию Манна-Уитни

Анализ уровней иммуноглобулинов у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показал, что концентрации Ig A, M, G и E в плазме крови были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей контрольной группы (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Характеристика гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
IgA, г/л	1,15±0,12	9,3±1,3*
IgM, г/л	1,36±0,11	5,45±1,36*
Ig G, г/л	4,15±0,24	10,2±1,43*
IgE, МЕ/мл	62,4±9,6	92,8±0,11*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение концентраций иммуноглобулинов у детей из с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показало, что в этих группах при заболеваниях органов дыхания у обследуемых уровни Ig были значительно повышены ($p < 0,05$) относительно контрольных значений для всех исследуемых иммуноглобулинов A, M, G, E (таблица 3.12).

Таблица 3.12

Характеристика гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (M±m)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
IgA, г/л	1,13±0,21	8,54±1,23*
IgM, г/л	1,40±0,17	6,78±2,11*
Ig G, г/л	3,67±0,30	12,3±2,45*
IgE, МЕ/мл	66,5±7,2	105,7±9,7*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение уровней показателя IgA в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах они практически не различались (рисунок 3.19). В основных группах максимальной была величина этого показателя у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря).

Значение показателя было достоверно выше, чем в группах 2А и 2В ($p < 0,05$).

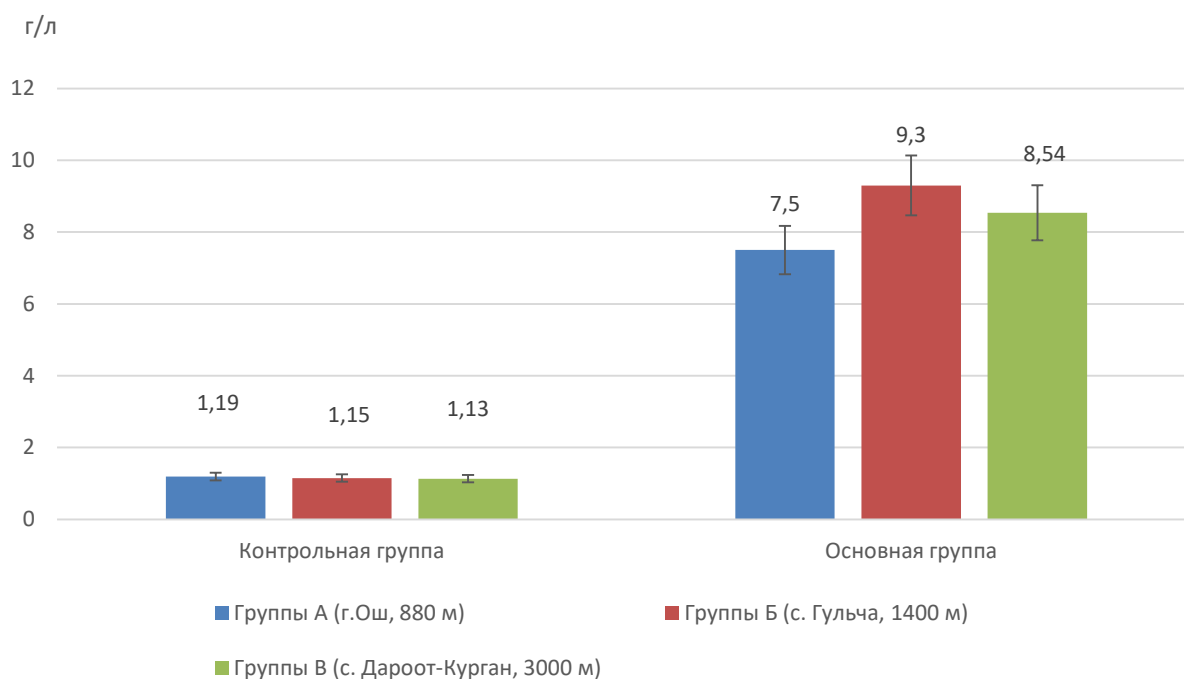


Рисунок 3.19 Уровни IgA у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка концентрации IgM в группах обследуемых детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на разной высоте над уровнем моря, показала, что максимальным было значение данного параметра у детей из села Дароот-Коргон (рисунок 3.20). Уровень этого Ig был статистически значимо выше таковых в остальных группах обследуемых детей ($p < 0,05$).

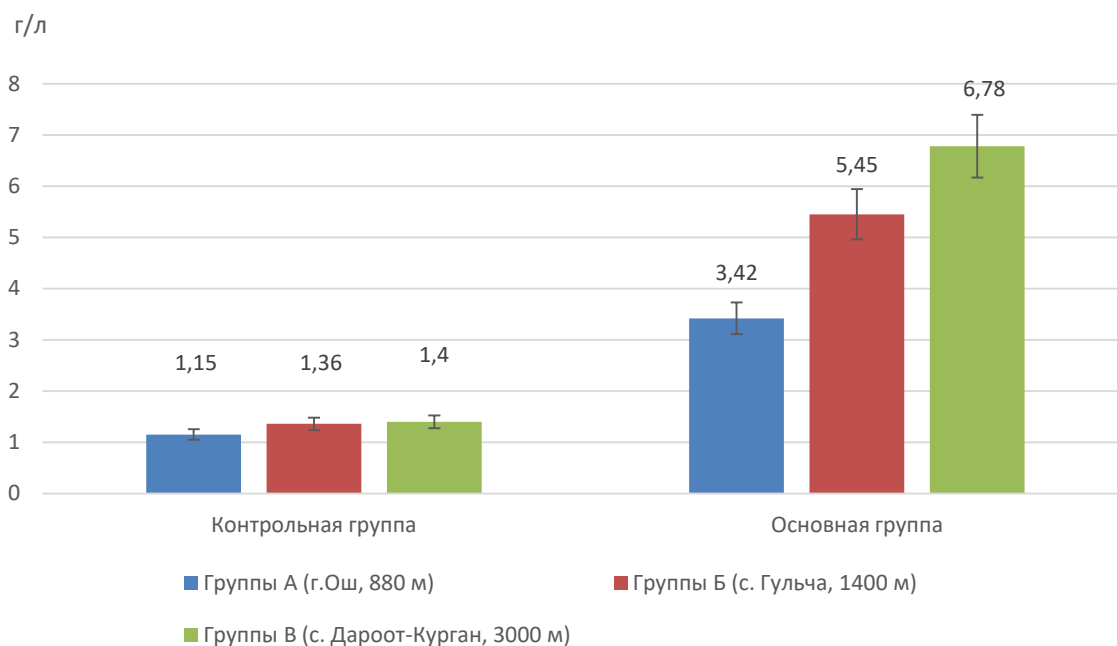


Рисунок 3.20 Уровни IgM у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Значения IgG у детей контрольных групп снижались с повышением высоты проживания над уровнем моря, в то время как у больных - возрастали: концентрации этого иммуноглобулина у пациентов, проживающих в с. Гулчо и с. Дароот-Коргон, были максимальными, достоверно превышали его уровень у детей с заболеваниями органов дыхания из г. Ош (рисунок 3.21).

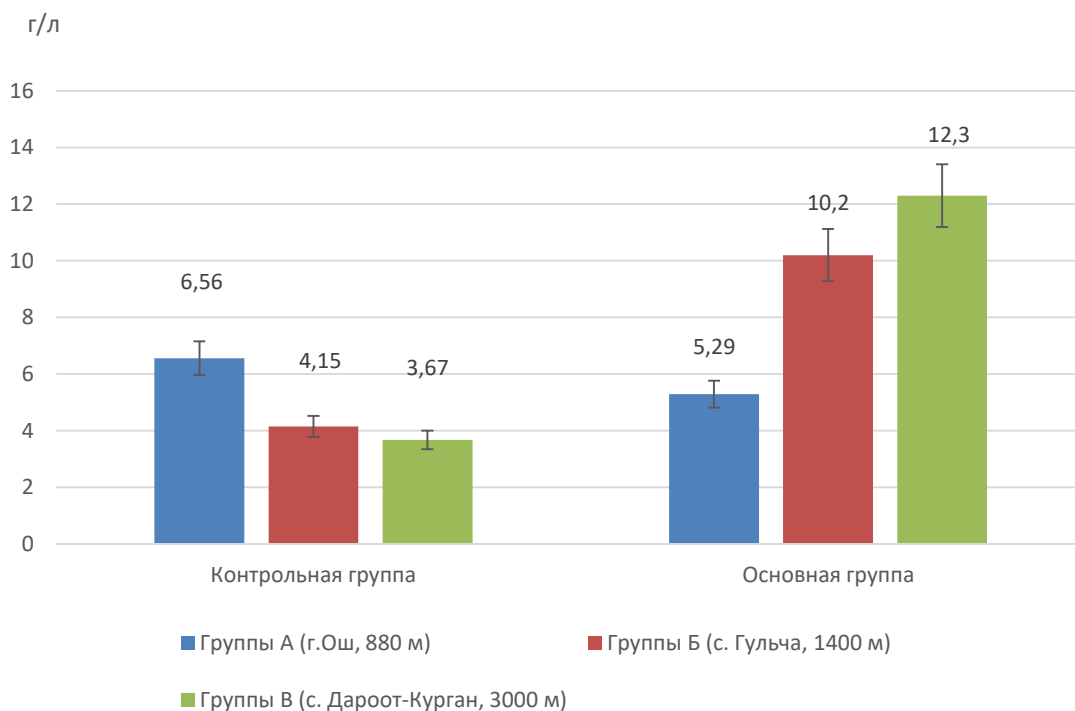


Рисунок 3.21 Уровни IgG у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение концентраций IgE показало, что с увеличением высоты проживания наблюдалось возрастание этого показателя (рисунок 3.22). Максимальной была величина данного параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше таковых в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

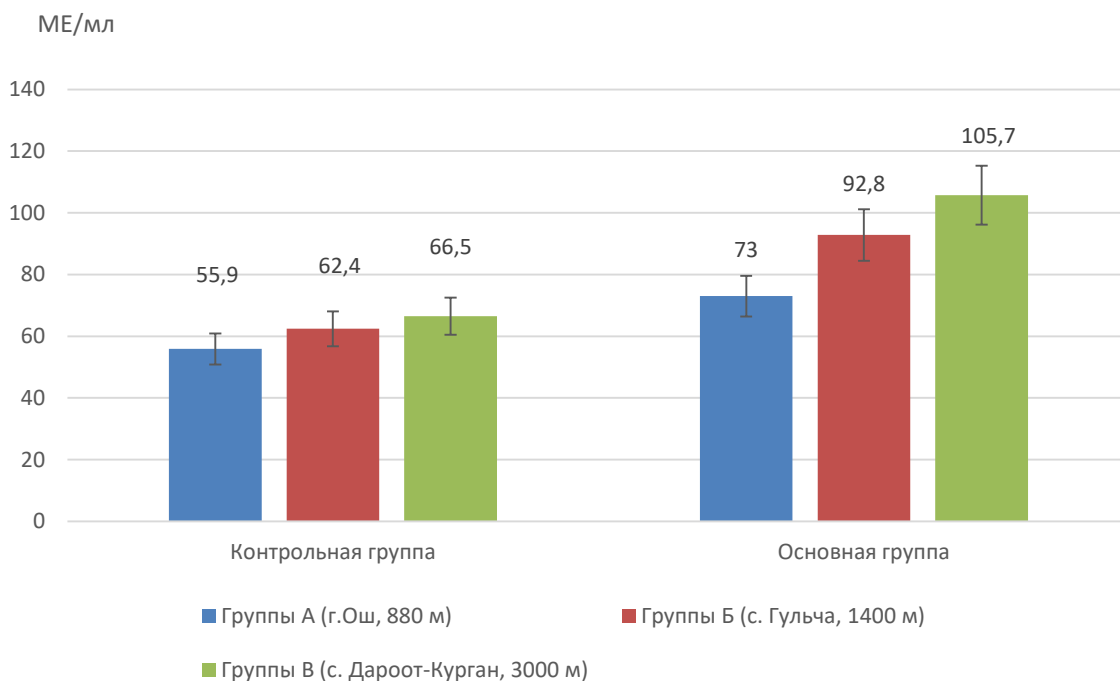


Рисунок 3.22 Уровни IgE у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка концентраций цитокинов у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, уровни ИЛ-2, ИЛ-4, а также концентрация ФНО- α в плазме крови (таблица 3.23). В то же время концентрация интерферона-гамма у детей основной группы была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим уровнем в группе 1А.

Таблица 3.23
Уровни цитокинов у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
ИЛ-2, пг/мл	3,9±0,8	11,8±1,5*
ИЛ-4, пг/мл	4,1±1,6	25,8±3,2*
ФНО- α , пг/мл	11,5±2,9	97,4±17,6*
ИНФ- γ , пг/мл	42,3±5,4	25,2±3,8*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение значений этих показателей у детей, проживающих в с. Гулчо

(1400 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α) были многократно увеличены ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (таблица 3.14). При этом концентрации интерферона-гамма в группах обследованных детей практически не различались.

Аналогичным было соотношение этих показателей у детей из с. Дароот-Коргон: концентрации ИЛ-2, 4 и фактора некроза опухоли в плазме крови в группе 2Б были достоверно выше у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания ($p < 0,05$) по сравнению с их уровнями в контроле (таблица 3.15).

Таблица 3.14

Уровни цитокинов у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
ИЛ-2, пг/мл	5,8 \pm 0,5	24,3 \pm 3,8*
ИЛ-4, пг/мл	6,3 \pm 1,4	32,7 \pm 5,2*
ФНО- α , пг/мл	13,9 \pm 1,9	82,3 \pm 13,7*
ИНФ- γ , пг/мл	34,4 \pm 4,7	35,2 \pm 3,4

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни)

Таблица 3.15

Уровни цитокинов у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (M \pm m)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=32)	Группа 2Б (основная) (n=30)
ИЛ-2, пг/мл	6,4 \pm 1,1	32,5 \pm 2,4*
ИЛ-4, пг/мл	5,9 \pm 0,8	39,8 \pm 5,2*
ФНО- α , пг/мл	9,3 \pm 2,6	88,6 \pm 8,3*
ИНФ- γ , пг/мл	39,8 \pm 3,6	30,6 \pm 2,2*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение концентраций ИЛ-2 в сыворотке крови обследуемых детей показало, что минимальными были значения этого показателя в контрольной и основной группах, включающих детей, проживающих на минимальной высоте над уровнем моря (рисунок 3.23). Максимальным было значение данного

параметра у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) таковых в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

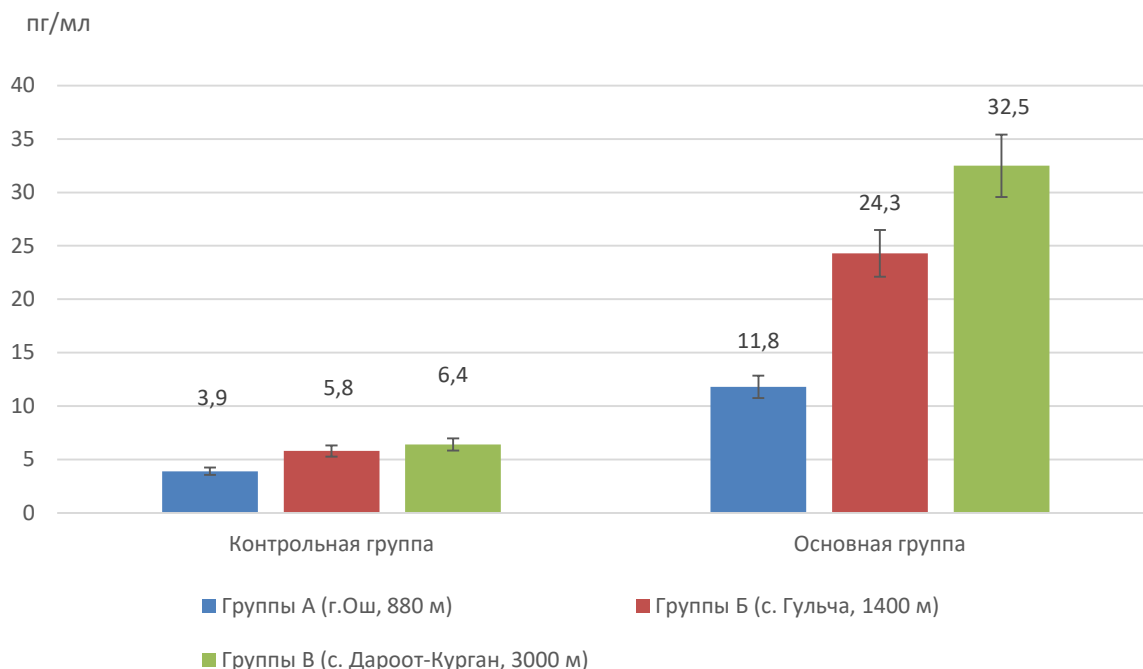


Рисунок 3.23 Уровни ИЛ-2 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Анализ концентраций ИЛ-4 в сыворотке крови обследуемых детей показал, что уровни этого показателя составили от 4,1 до 6,3 пг/мл, при этом достоверно не различались (рисунок 3.24). В основных же группах максимальной была величина уровня этого цитокина у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно ниже выше в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

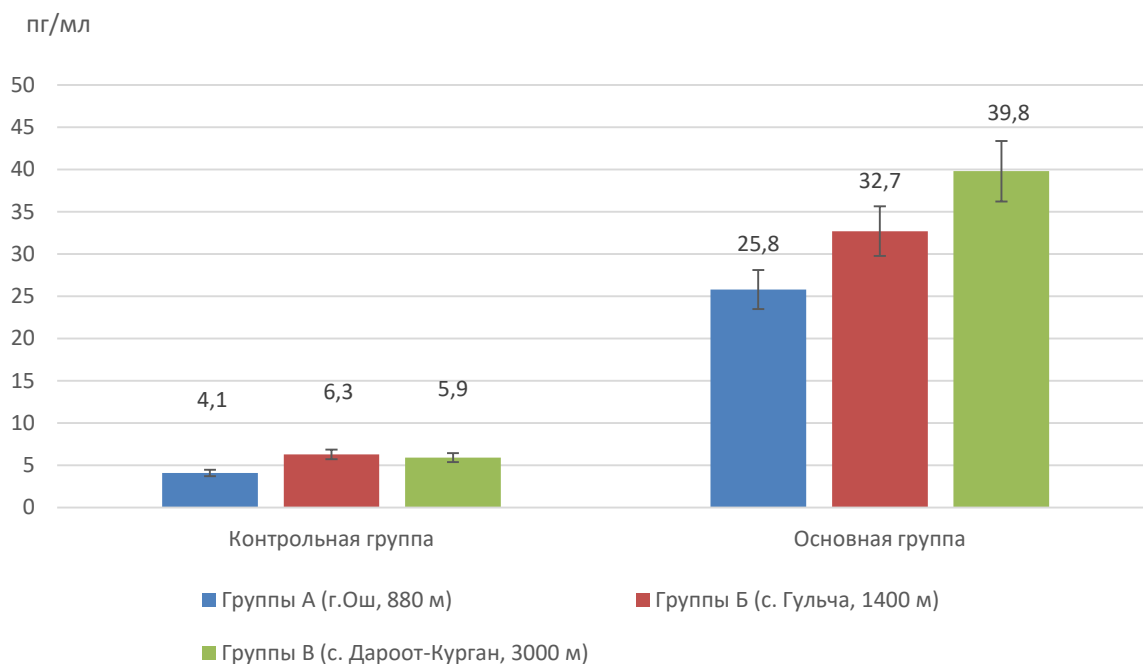


Рисунок 3.24 Уровни ИЛ-4 у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Уровень ФНО- α у детей с заболеваниями органов дыхания был максимальным у детей, проживающих в г. Ош, минимальным - в группе проживающих в с. Гульчо, последнее значение показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группах 2А и 2В (рисунок 3.25).

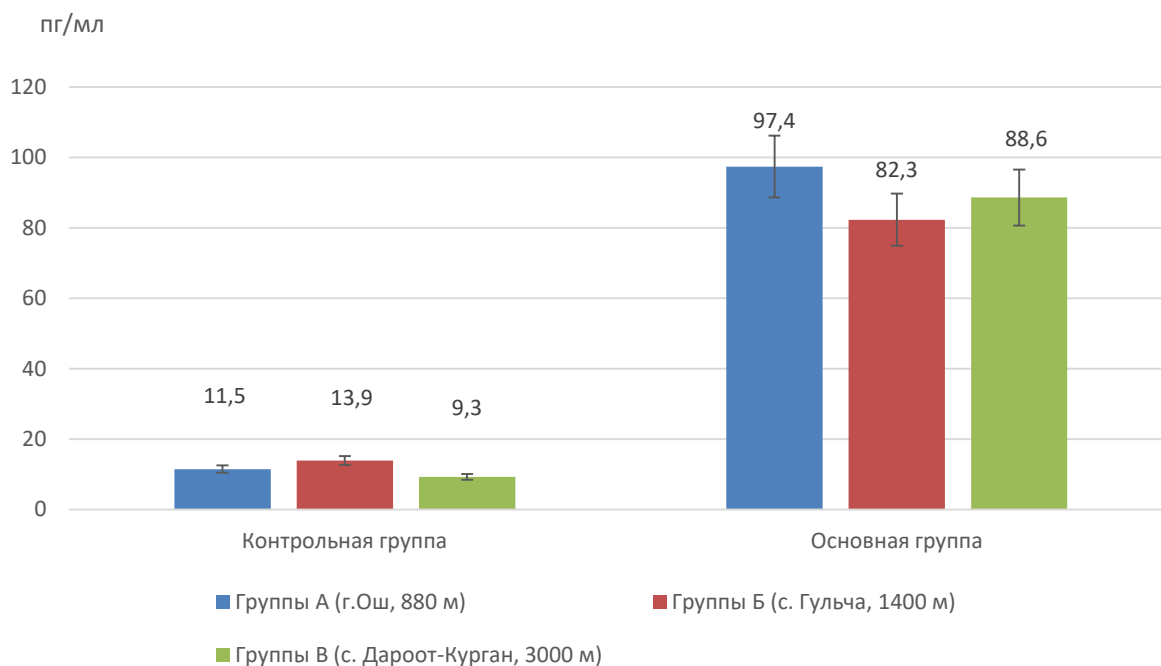


Рисунок 3.25 Уровни ФНО-α у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сопоставление уровней интерферона-гамма в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах максимальным было значение данного показателя у лиц, проживающих в г. Ош (рисунок 3.26). Величина этого показателя была минимальной у здоровых детей, проживающих в с. Гулчо, значение показателя было достоверно ниже, чем в остальных контрольных группах.

В основных группах минимальной была величина ЖЕЛ у детей, проживающих в г. Ош, значение показателя было достоверно ниже соответствующих уровней в группах 2Б и 2В ($p < 0,05$).

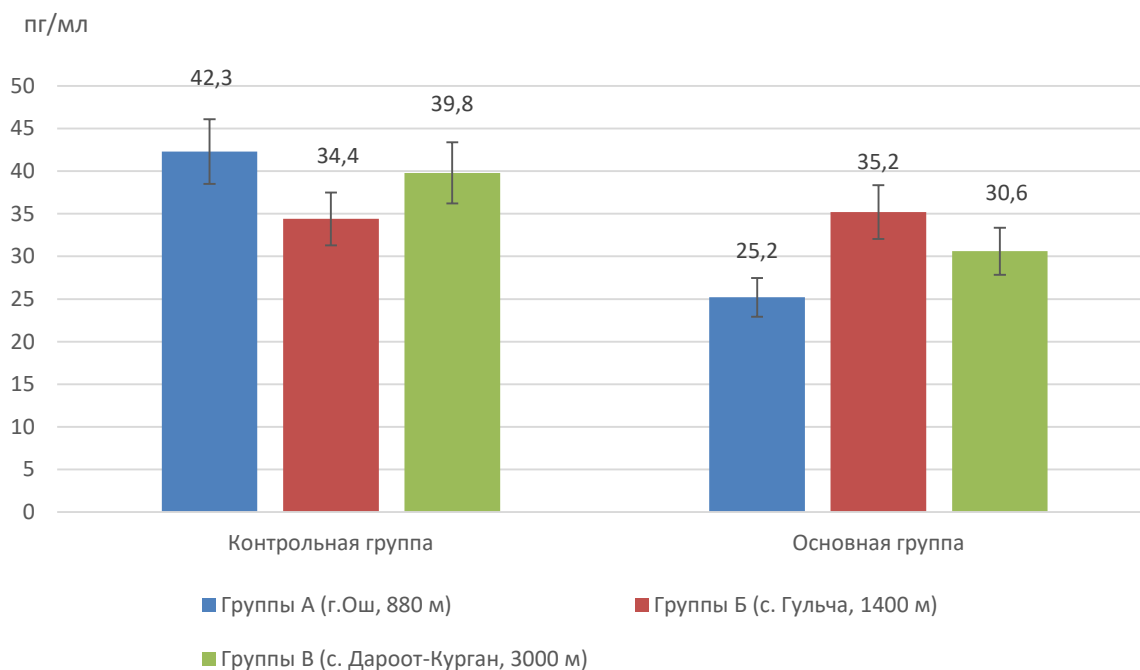


Рисунок 3.26 Уровни ИНФ-γ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка показателей неспецифической резистентности у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были несколько снижены значения показателей содержания в лейкоцитах катионных белков и миелопероксидазы, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 3.16).

Таблица 3.16

Показатели неспецифической резистентности у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
Катионные белки	1,83±0,14	1,64±0,21
Миелопероксидаза	1,90±0,21	1,77±0,30
НСТ-тест, %	7,5±1,0	6,8±0,9

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение параметров неспецифической резистентности у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), позволило выявить ряд

статистически значимых отличий: было установлено, что активность миелопероксидазы и показатель НСТ-теста у обследуемых с заболеваниями органов дыхания были достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующий значений у детей контрольной группы (таблица 3.17). Уровень катионных белков был также снижен в группе 2Б, но при этом статистически значимых различий с группой 1Б отмечено не было.

Аналогичные соотношения показателей неспецифической резистентности были выявлены и у детей, проживающих в Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (таблица 3.18).

Таблица 3.17

Показатели неспецифической резистентности у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
Катионные белки	1,69±0,14	1,54±0,21
Миелопероксидаза	1,83±0,11	1,52±0,09*
НСТ-тест, %	7,2±1,0	5,7±0,5*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Таблица 3.18

Показатели неспецифической резистентности у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (M±m)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
Катионные белки	1,62±0,11	1,40±0,19
Миелопероксидаза	1,74±0,17	1,47±0,12*
НСТ-тест, %	6,8±1,2	4,6±0,8*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Изучение цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания было несколько снижено процентное содержания нейтрофилов, хотя достоверных межгрупповых отличий при этом не наблюдалось (таблица 3.19). В то же время

относительное количество эозинофилов у детей основной группы было статистически значимо выше ($p < 0,05$) в основной группе, чем в контроле.

Аналогичным было соотношение цитологических характеристик отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря) (таблица 3.20).

Таблица 3.19

Цитологическая картина отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
Нейтрофилы, %	22,3±3,9	20,5±2,5
Эозинофилы, %	6,7±1,3	9,2±2,4*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Таблица 3.20

Цитологическая картина отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
Нейтрофилы, %	24,8±4,4	19,3±2,2
Эозинофилы, %	6,1±1,1	9,8±1,5*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Оценка цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания было статистически значимо снижено ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим уровнем в контроле процентное содержание нейтрофилов, а количество эозинофилов, напротив, было достоверно повышено ($p < 0,05$) (таблица 3.21).

Таблица 3.21

Цитологическая картина отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
------------	--------------------------------------	-----------------------------------

Нейтрофилы, %	26,9±3,0	15,8±1,8*
Эозинофилы, %	7,3±0,9	11,6±1,1*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение количества нейтрофилов в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах эти показатели возрастали с увеличением высоты проживания над уровнем моря, тогда как в группах детей с заболеваниями органов дыхания, напротив, снижались (рисунок 3.27). При этом достоверных межгрупповых отличий в зависимости от уровня проживания в контрольных и основных группах обследуемых пациентов отмечено не было.

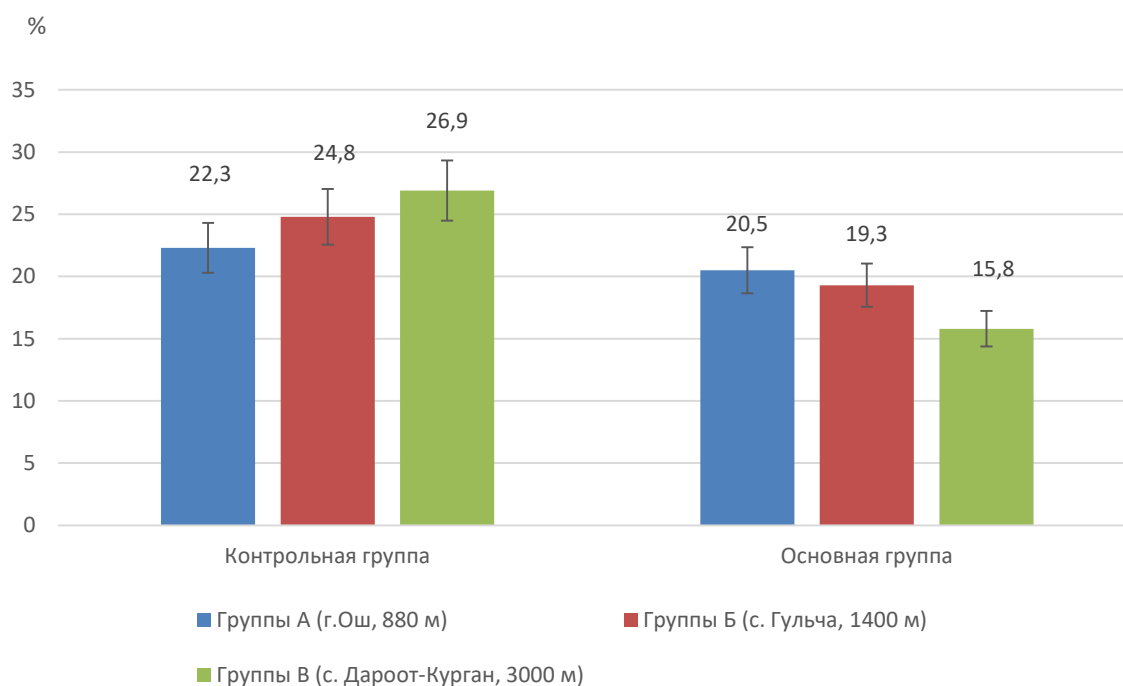


Рисунок 3.27 Количество нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка количества нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа в зависимости от высоты проживания над уровнем моря показала, что если в контрольных группах уровни этого параметра существенно не различались, то в группах больных с заболеваниями органов дыхания максимальным было значение этого показателя в группе детей, проживающих на высоте 2468 - 3000

м над уровнем моря (рисунок 3.28). Значение показателя было достоверно выше таковых в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

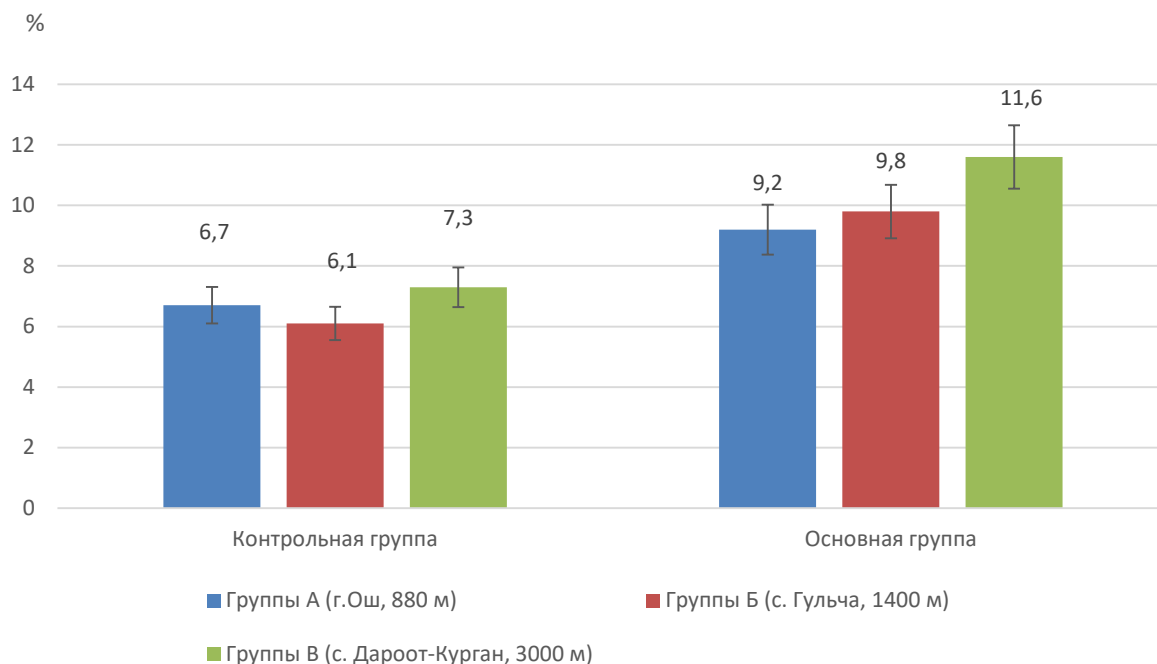


Рисунок 3.28 Количество эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

3.4 Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха

Анализ характеристик поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г.Ош, показал, что у детей с признаками заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у здоровых детей, величины показателей минимального поверхностного натяжения (ПН) назальных смывов и максимального поверхностного натяжения КВВ (таблица 3.22).

Значения остальных показателей ПН назальных смывов и КВВ также имели тенденцию к повышению относительно соответствующи значений в контрольной группе, но при этом достоверных отличий установлено не было. В то же время у детей основной группы индексы ИС и КВВ были достоверно снижены ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими параметрами в группе

контроля.

Таблица 3.22

Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) (M±m)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
Минимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	33,5±1,3	38,2±2,4*
Максимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	51,4±0,9	55,2±2,6
Индекс ИС назальных смывов	0,57±0,08	0,47±0,06*
Минимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	44,5±0,12	47,4±0,09
Максимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	61,3±1,5	68,2±3,2*
Индекс ИС КВВ	0,43±0,05	0,32±0,05*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение показателей поверхностной активности эндоназальных смывов и КВВ у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показало, аналогичные соотношения величин этих параметров (таблица 3.23). В то же время у детей основной группы был достоверно снижен ($p < 0,05$) индекс ИС КВВ.

Таблица 3.23

Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
Минимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	32,1±1,3	40,5±2,4*
Максимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	48,6±1,9	57,8±2,6*
Индекс ИС назальных смывов	0,55±0,08	0,45±0,06
Минимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	42,8±0,12	49,0±0,09
Максимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	62,9±1,5	72,8±3,2*
Индекс ИС КВВ	0,41±0,05	0,35±0,05*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Анализ характеристик поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей из с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показал, что у детей с заболеваниями органов дыхания, были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у здоровых детей, величины показателей минимального и максимального ПН назальных смывов, минимального и максимального ПН КВВ (таблица 3.24). У детей основной группы было отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) ИС КВВ.

Таблица 3.24

Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
Минимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	30,8±3,1	44,8±4,8*
Максимальное поверхностное натяжение назальных смывов, мН/м	45,7±4,5	61,3±3,7*
Индекс ИС назальных смывов	0,52±0,07	0,42±0,08
Минимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	44,7±3,6	52,7±2,4*
Максимальное поверхностное натяжение КВВ, мН/м	64,5±4,0	74,5±6,5*
Индекс ИС КВВ	0,39±0,04	0,31±0,02*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Сравнение уровней минимального ПН назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, показало, что в контрольных группах они практически не различались (рисунок 3.29). В основных группах максимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) такового в группе 2А ($p < 0,05$).

Аналогичным было соотношение величин максимального

поверхностного натяжения назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря (рисунок 3.30).

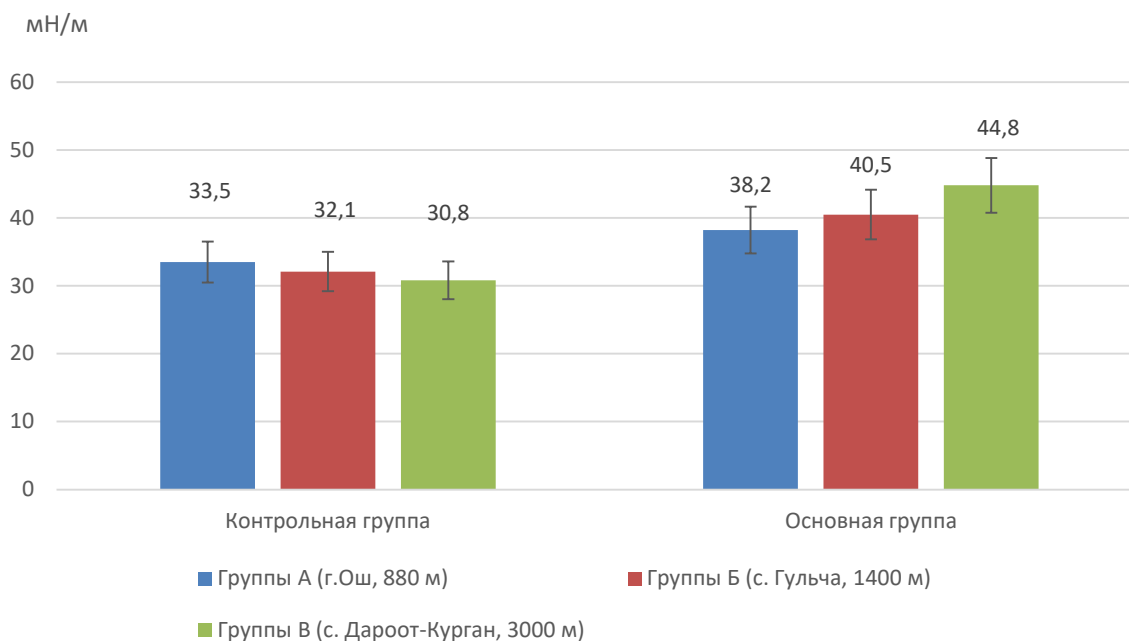


Рисунок 3.29 Минимальное поверхностное натяжение назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

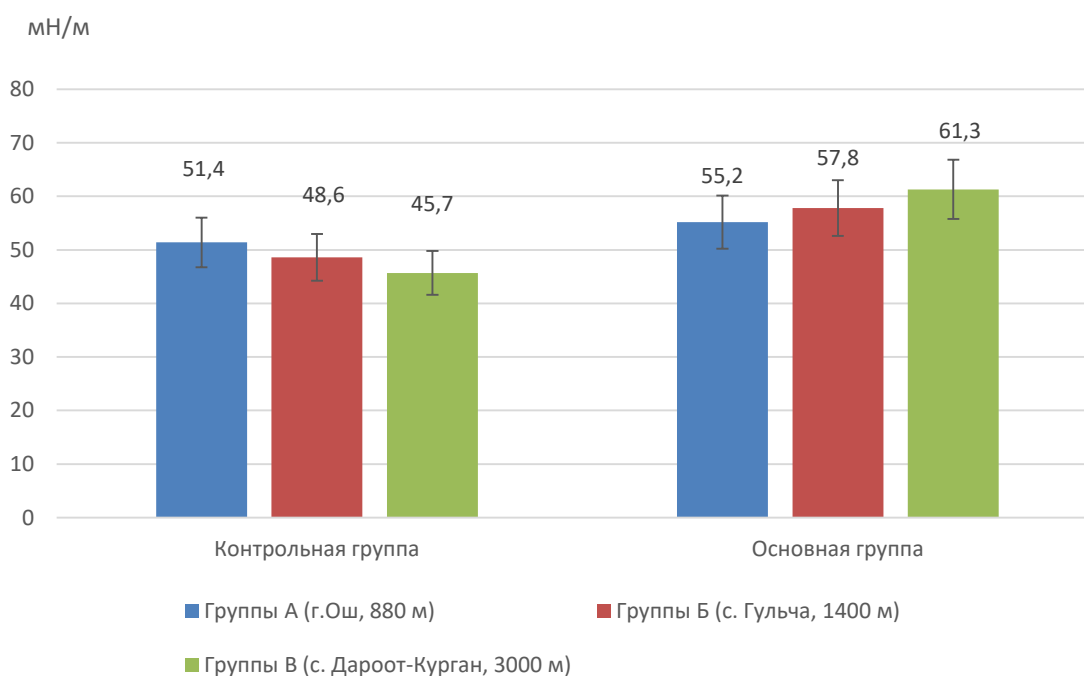


Рисунок 3.30 Максимальное поверхностное натяжение назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение величин ИС у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, показало, что в контрольных группах значения этого показателя существенно не различались (рисунок 3.31). В основных группах минимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно ниже такового в группе 2А ($p < 0,05$).

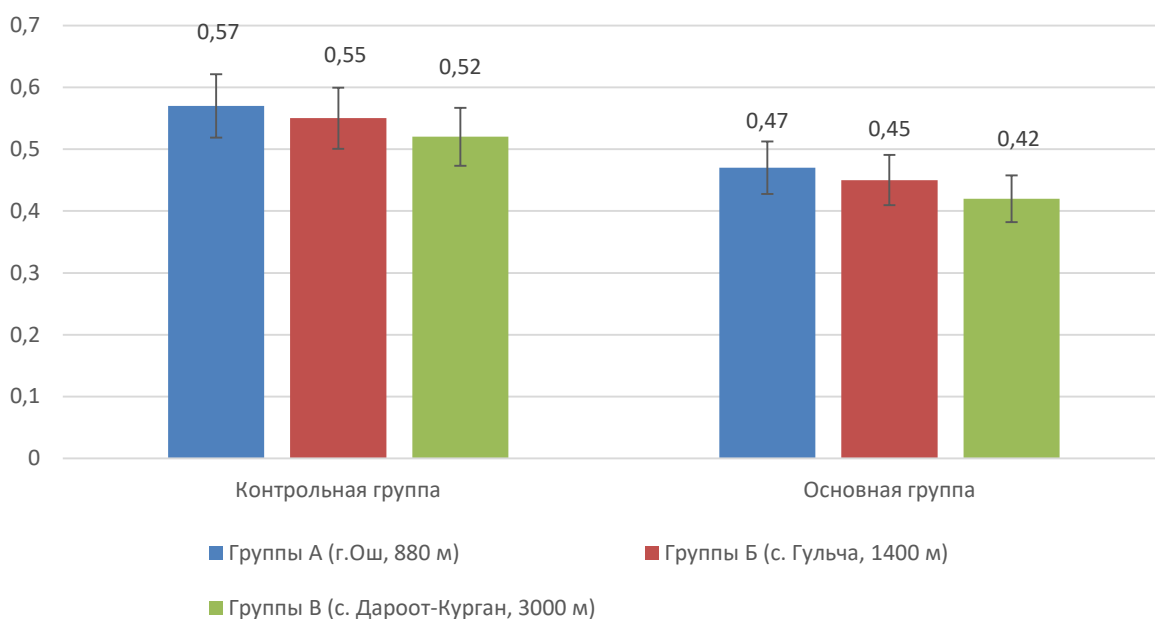


Рисунок 3.31 ИС назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение уровней минимального ПН КВВ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, показало, что в контрольных группах они практически не различались (рисунок 3.32). В основных группах максимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше такового в группе 2А ($p < 0,05$).

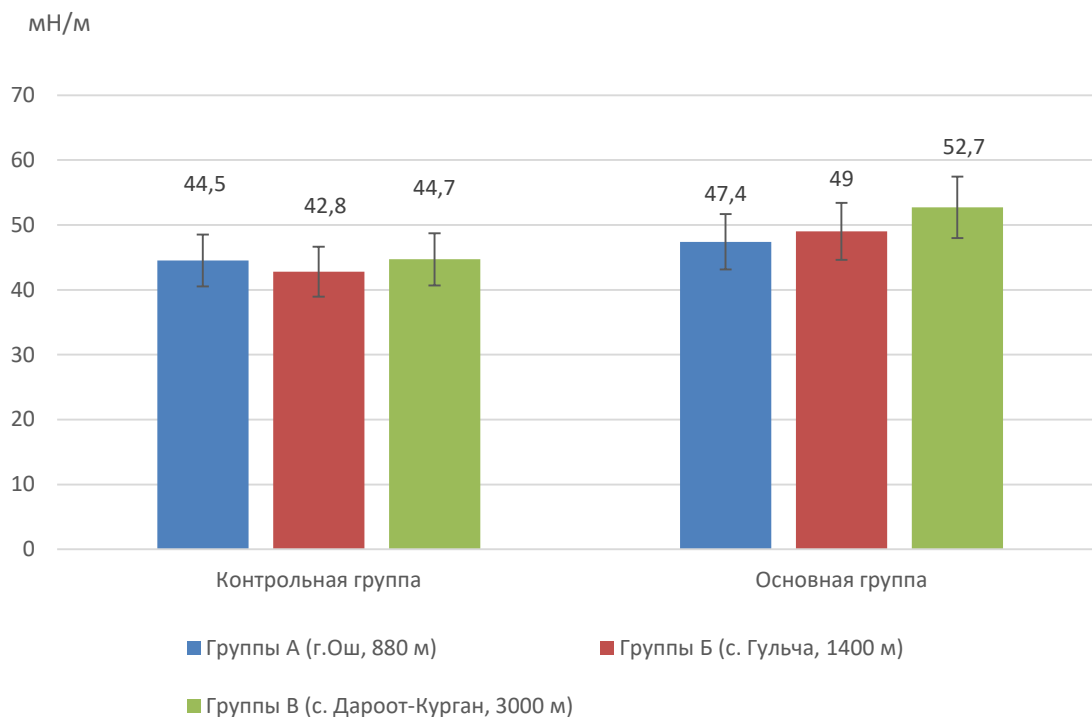


Рисунок 3.32 Минимальное поверхностное натяжение КВВ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Оценка уровней максимального ПН КВВ показала, что если в контрольных группах значения этих показателей практически не различались (рисунок 3.33), то в основных группах максимальным был уровень данного параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

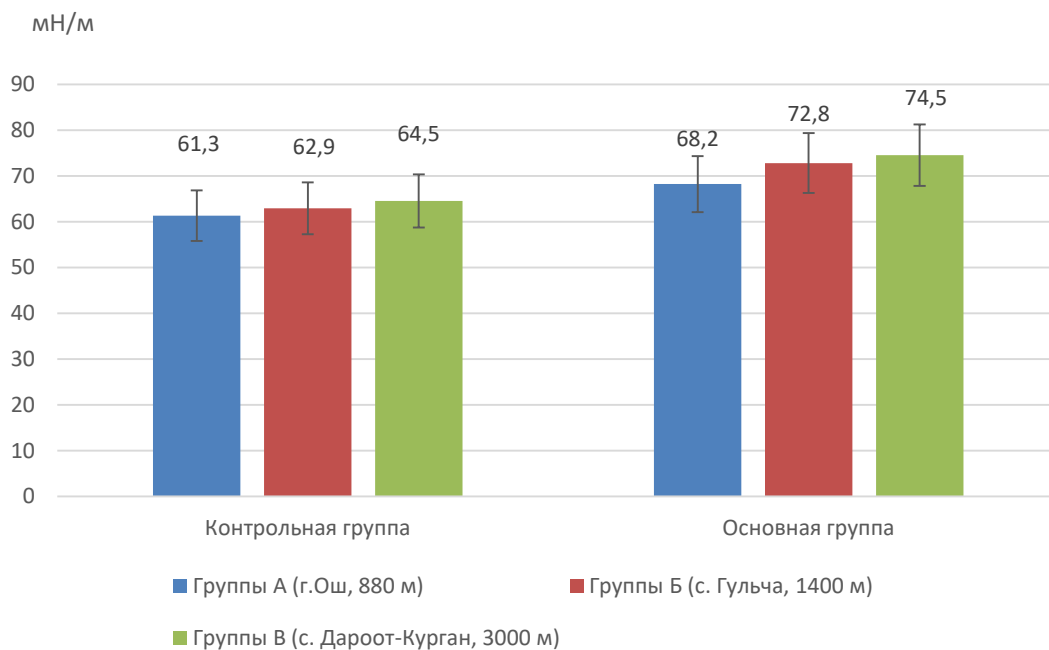


Рисунок 3.33 Максимальное поверхностное натяжение КВВ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение уровней ИС КВВ показало отсутствие существенных межгрупповых различий этого показателя (рисунок 3.34).

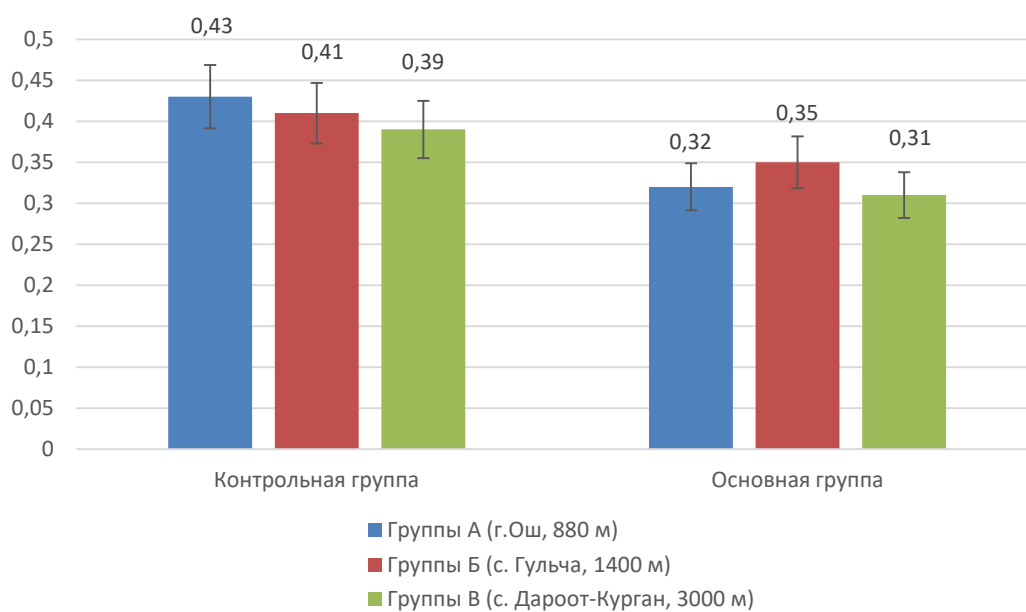


Рисунок 3.34 Индекс ИС КВВ назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

3.5 Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы в конденсате выдыхаемого воздуха

Изучение активности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были достоверно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, уровни гидроперекисей, диеновых конъюгат в КВВ, а также был существенно увеличен окислительный индекс (таблица 3.25). В то же время в группе 2А была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе 1А, концентрация суммарных липидов в КВВ.

Таблица 3.25

Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря)
($M \pm m$)

Показатели	Группа 1А (контрольная) (n=38)	Группа 2А (основная) (n=34)
Суммарные липиды, мг/л	0,112±0,011	0,092±0,006*
Гидроперекиси, мг/л	0,046±0,009	0,073±0,012*
Диеновые конъюгаты, мг/л	0,014±0,003	0,034±0,007*
Окислительный индекс	0,438±0,051	0,588±0,063*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Анализ этих показателей у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), свидетельствовал, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгат в КВВ, а также был достоверно выше ($p < 0,05$) окислительный индекс (таблица 3.26). В то же время в группе 2А была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе 1Б, концентрация суммарных липидов в КВВ.

Таблица 3.26

Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы

конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря) (M±m)

Показатели	Группа 1Б (контрольная) (n=35)	Группа 2Б (основная) (n=40)
Суммарные липиды, мг/л	0,106±0,009	0,082±0,005*
Гидроперекиси, мг/л	0,054±0,004	0,087±0,011*
Диеновые конъюгаты, мг/л	0,025±0,002	0,049±0,009*
Окислительный индекс	0,457±0,041	0,625±0,055*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Изучение активности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы КВВ, что у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показали аналогичные соотношения этих показателей (таблица 3.27).

Таблица 3.27

Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) (M±m)

Показатели	Группа 1В (контрольная) (n=32)	Группа 2В (основная) (n=30)
Суммарные липиды, мг/л	0,098±0,008	0,083±0,005*
Гидроперекиси, мг/л	0,062±0,011	0,089±0,008*
Диеновые конъюгаты, мг/л	0,021±0,005	0,057±0,005*
Окислительный индекс	0,473±0,037	0,692±0,046*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с гр.1 (кр. Манна-Уитни)

Оценка уровня суммарного содержания липидов у обследуемых детей, показала, что в контрольных группах значения этого параметра снижались с уменьшением высоты проживания над уровнем моря (рисунок 3.35). В основных группах его величина была максимальной у детей, проживающих в г. Ош, тогда как у пациентов из групп 2Б и 2В его значения были достоверно ниже, чем в группе 2А ($p < 0,05$).

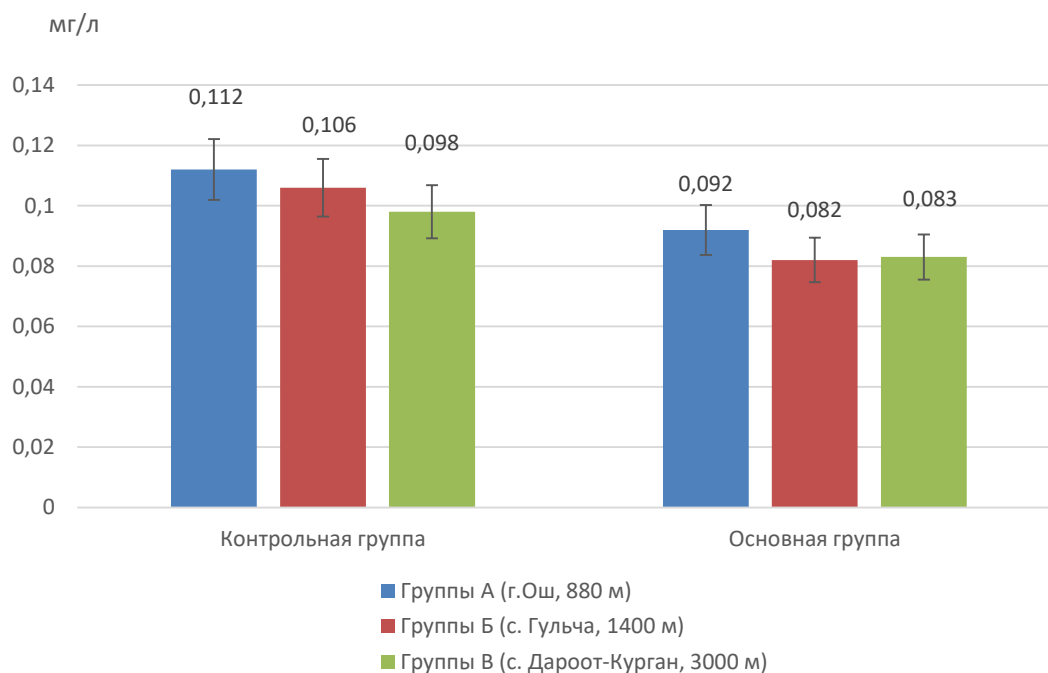


Рисунок 3.35 Уровни суммарных липидов КВВ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сравнение уровней гидроперекисей КВВ у обследуемых детей показало увеличение его значений с возрастанием высоты проживания, как в контрольных, так и в основных группах (рисунок 3.36).

Оценка концентраций диеновых конъюгат показала, что в основных группах максимальной была величина данного параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше такового в группе 2А ($p < 0,05$) (рисунок 3.37).

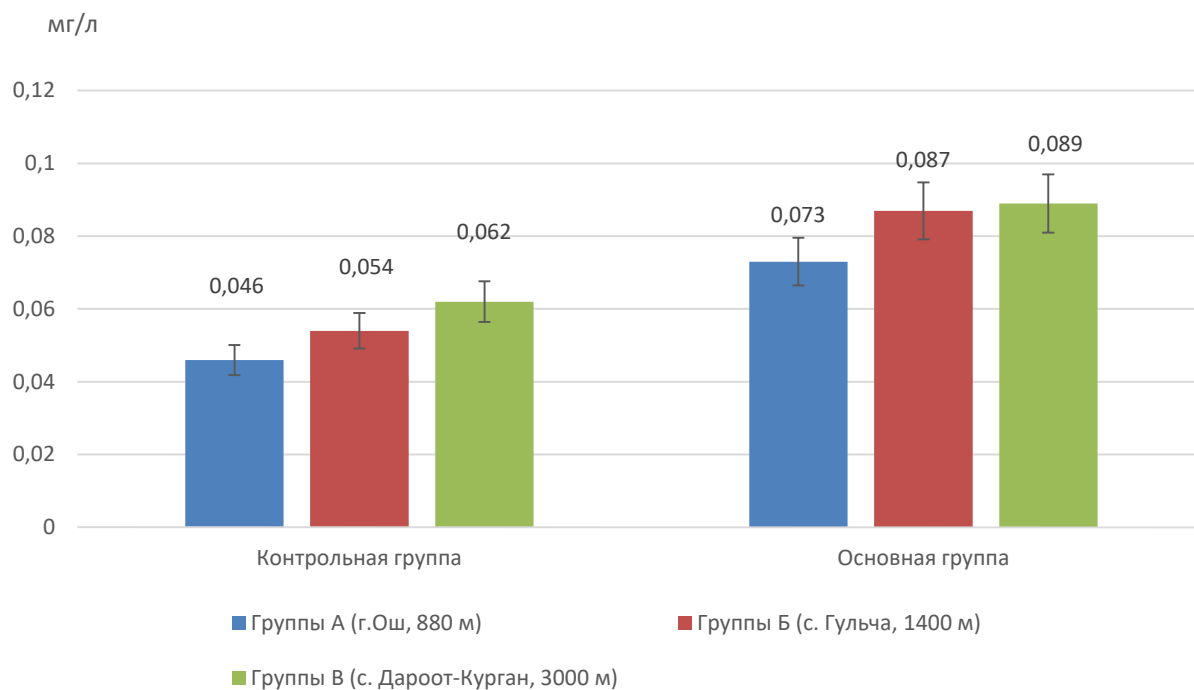


Рисунок 3.36 Уровни гидроперекисей КВВ у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

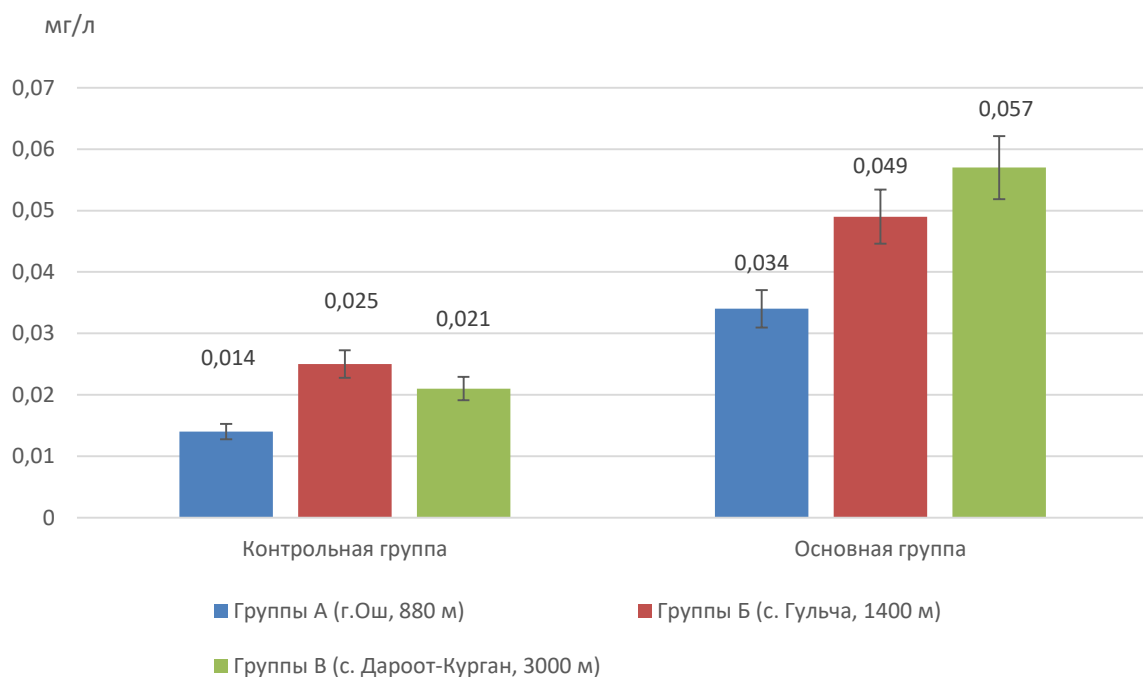


Рисунок 3.37 Уровни диеновых конъюгат детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

Сопоставление значений окислительного индекса у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, свидетельствовало об отсутствии выраженных различий этого показателя в контрольных группах (рисунок 3.38). В то же время в основных группах максимальной была величина данного показателя у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, при этом его значение было достоверно ниже таковых в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

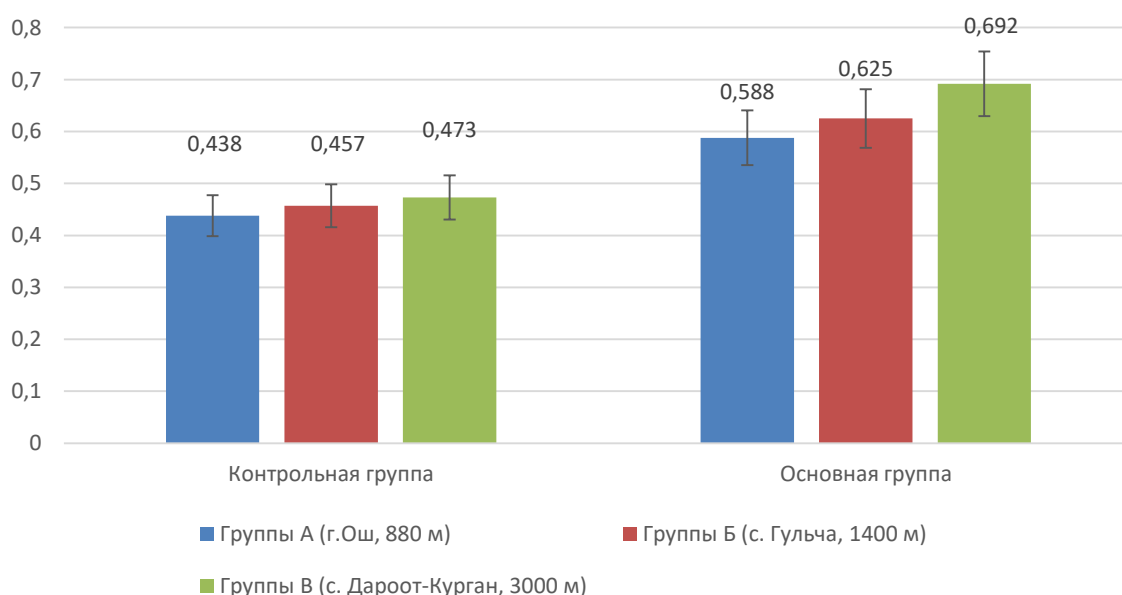


Рисунок 3.38 Значения окислительного индекса у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря

3.6 Результаты поиска прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы у детей, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана

Результаты поиска взаимосвязей наличия заболеваний органов дыхания и анамнестических характеристик обследованных детей представлены в таблице 3.28. Корреляционный анализ показал, что диагноз аллергического ринита был

положительно статистически значимо связан с такими факторами, как наличие сопутствующих заболеваний, в частности, дискинезии желчных путей, дисбактериоза, гастродуоденита, а также отягощенной по аллергии наследственности, семейной отягощенности по ЛОР-заболеваниям, с рецидивирующими респираторными заболеваниями, злоупотреблением аллергенами матерью ребенка, атопическим статусом у матери и влиянием на нее экопатогенных факторов. В то же время этот диагноз был отрицательно ассоциирован с высотой проживания детей над уровнем моря.

Наличие хронического бронхита статистически значимо положительно коррелировало с такими анамнестическими факторами, как дискинезия желчных путей, дисбактериоз, наследственность, отягощенная по аллергии, рецидивирующие респираторные заболевания, злоупотребление матерью аллергенами, черепно-мозговой травмой ребенка, поздним прикладыванием к груди, ранним искусственным вскармливанием, атопическим статусом у матери и ее пассивным курением. Частота диагностики хронического бронхита у обследуемых детей положительно коррелировала с высотой проживания детей над уровнем моря.

Диагноз бронхиальной астмы у обследованных детей был статистически значимо положительно ассоциирован с наличием в анамнезе дискинезии желчных путей, дисбактериозом, гастродуоденитом, отягощенной наследственностью по аллергии, аномалиями конституции, преэклампсией у матери, злоупотреблением аллергенами матерью, поздним прикладыванием детей к груди, ранним искусственным вскармливанием, атопическим статусом у матери, наличием экопатогенных факторов матери и пассивным курением матери. При этом частота постановки диагноза бронхиальной астмы у обследуемых детей была статистически значимо связана с высотой их проживания.

Результаты поиска взаимосвязей наличия заболевания органов дыхания и анамнестических характеристик обследованных детей
(коэффициенты корреляции Спирмена, r)*

Факторы риска	Аллергический ринит	Хронический бронхит	Бронхиальная астма
Дискинезия желчных путей	0,367 ($p=0,014$)	0,422 ($p<0,001$)	0,455 ($p<0,001$)
Дисбактериоз	0,354 ($p=0,003$)	0,367 ($p=0,021$)	0,439 ($p<0,001$)
Гастродуоденит			0,317 ($p=0,010$)
Отягощенная по аллергии наследственность	0,320 ($p=0,007$)	0,445 ($p<0,001$)	0,528 ($p<0,001$)
Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям	0,390 ($p<0,001$)		
Рецидивирующие респираторные заболевания	0,352 ($p<0,001$)	0,376 ($p<0,001$)	
Аномалии конституции			0,325 ($p=0,017$)
Преэклампсия			0,483 ($p<0,001$)
Злоупотребление аллергенами	0,377 ($p=0,023$)	0,342 ($p<0,001$)	0,512 ($p<0,001$)
Черепно-мозговая травма		0,412 ($p=0,035$)	
Позднее прикладывание к груди		0,345 ($p<0,001$)	0,362 ($p<0,001$)
Раннее искусственное вскармливание		0,413 ($p=0,006$)	0,377 ($p=0,031$)
Атопический статус	0,462 ($p=0,002$)	0,384 ($p<0,001$)	0,594 ($p<0,001$)
Экопатогенные факторы	0,328 ($p=0,022$)		0,489 ($p<0,001$)
Пассивное курение		0,394 ($p=0,044$)	0,418 ($p<0,001$)
Высота проживания	- 0,358 ($p=0,014$)	0,347 ($p=0,049$)	0,382 ($p<0,001$)

Примечание: *- в таблице представлены статистически значимые ($p<0,05$) коэффициенты корреляции умеренной силы и выше ($r>0,3$)

3.7 Результаты поиска взаимосвязей между нарушениями функции иммунной системы и состоянием верхних дыхательных путей у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря в южных районах Кыргызстана

В таблице 3.29 приведены результаты поиска ассоциаций характеристик эндоназальных смывов, конденсата выдыхаемого воздуха и иммунологических показателей обследованных детей. Так, установлено, что показатель количества Т-лимфоцитов - общих в периферической крови обследуемых детей был статистически значимо отрицательно связан с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха (ПН_{min} НС, ПН_{max} НС, ПН_{min} КВВ, ПН_{max} КВВ) и уровнем диеновых конъюгат в КВВ, но в то же время отрицательно коррелировал с величиной окислительного индекса КВВ.

Показатель количества CD4-лимфоцитов (хелперов) был отрицательно достоверно связан с показателями поверхностного натяжения назальных смывов, параметром Н_{min} КВВ, уровнем гидроперекисей и окислительным индексом. Наряду с этим количество этих клеток положительно коррелировало с параметрами индекса КВВ и количеством суммарных липидов в КВВ.

Количество CD8-лимфоцитов (цитотоксических) в периферической крови детей было положительно ассоциировано с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ. Показатель количества клеток с рецепторами к ИЛ-2 (CD25-лимфоцитов) был отрицательно связан с параметрами поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат. В то же время количество этих клеток было положительно ассоциировано со значением индекса КВВ.

Количество CD16-лимфоцитов в периферической крови обследуемых детей было отрицательно связано с показателями поверхностного натяжения

назальных смывов и КВВ, при этом прямо коррелировало с концентрацией суммарных липидов и обратно - с уровнем гидроперекисей в КВВ.

Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови был прямо ассоциирован с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, положительно коррелировал с уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ. Концентрация другого цитокина - ИЛ-4 имела аналогичные корреляции с показателями КВВ и назальных смывов.

Уровень ФНО- α в плазме крови обследованных детей был достоверно положительно ассоциирован с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, с уровнями суммарных липидов и гидроперекисей в КВВ, а также с величиной окислительного индекса.

Были выявлены также положительные взаимосвязи характеристик КВВ и назальных смывов с уровнями иммуноглобулинов М, G и E. В то же время такой параметр неспецифической резистентности организма, как показатель НСТ - теста был отрицательно связан с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, а также с концентрациями гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ.

Таблица 3.29

Результаты поиска взаимосвязей характеристик эндоназальных смывов, конденсата выдыхаемого воздуха и иммунологических показателей детей с заболеваниями органов дыхания (коэффициенты корреляции Спирмена, р)*

Показатели	CD3	CD4	CD8	CD25	CD16	ИЛ-2	ИЛ-4	ФНО- α	IgM	IgG	IgE	НСТ
ПНmin НС	-0,367 (p=0,007)	-0,422 (p<0,001)	0,453 (p<0,001)	-0,363 (p=0,019)	-0,441 (p<0,001)	0,477 (p<0,001)	0,360 (p=0,014)	0,432 (p<0,001)			0,349 (p<0,001)	-0,413 (p<0,001)
ПНmax НС	-0,354 (p=0,005)		0,347 (p=0,032)	-0,335 (p=0,003)		0,341 (p<0,001)	0,353 (p=0,003)		0,361 (p=0,041)	0,350 (p=0,003)	0,423 (p<0,001)	
ИС НС		-0,337 (p=0,042)	0,327 (p=0,010)		0,322 (p=0,032)	0,354 (p=0,015)						0,327 (p=0,010)
ПНmin КВВ	-0,320 (p=0,027)	-0,456 (p<0,001)		-0,388 (p=0,009)	-0,454 (p<0,001)		0,329 (p=0,007)	0,449 (p<0,001)		0,328 (p=0,007)	0,355 (p<0,021)	
ПНmax КВВ	-0,340 (p<0,001)		0,318 (p=0,017)			0,329 (p=0,021)	0,372 (p<0,001)					-0,319 (p=0,037)
ИС КВВ		0,351 (p<0,001)	-0,365 (p<0,001)		0,357 (p<0,001)	0,361 (p<0,001)					0,347 (p<0,005)	-0,362 (p=0,019)
СЛ		0,384 (p=0,020)			0,429 (p=0,0028)		0,357 (p=0,025)	0,457 (p=0,011)		0,372 (p=0,010)	0,432 (p=0,007)	
ГП	-0,426 (p=0,024)	-0,372 (p<0,001)	0,482 (p<0,001)	-0,411 (p=0,033)	-0,373 (p<0,001)	0,482 (p<0,001)	0,462 (p=0,002)	0,326 (p=0,023)	0,482 (p<0,001)	0,464 (p=0,002)	0,368 (p<0,001)	-0,415 (p<0,001)
ДК	-0,382 (p<0,001)		0,374 (p<0,001)	-0,369 (p<0,001)		0,373 (p=0,032)	0,380 (p<0,001)		0,373 (p=0,014)	0,365 (p<0,001)		-0,327 (p=0,028)
ОИ	0,419 (p<0,001)	-0,378 (p<0,001)		0,325 (p=0,022)				0,355 (p<0,001)		0,398 (p<0,001)	0,378 (p<0,001)	

Примечание: 1) *- в таблице представлены статистически значимые (p<0,05)коэффициенты корреляции умеренной силы (r>0,3);

2) ПНminНС - минимальное поверхностное натяжение назальных смывов, ПНmax НС - максимальное поверхностное натяжение назальных смывов, ПНmin КВВ - минимальное поверхностное натяжение КВВ, ПНmax КВВ - максимальное поверхностное натяжение КВВ, ИС КВВ - индекс КВВ, СЛ - суммарные липиды, ГП - гидроперекиси, ДК - диеновые конъюгаты, ОИ - окислительный индекс

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дыхательные пути представляют собой один из барьеров, на который оказывает воздействие окружающая среда, в первую очередь путем влияния на гомеостаз слизистых оболочек дыхательных путей [Тихонова И.В. и др., 2020; Agache I. et al., 2019; Suhaimi N.F. et al., 2022; Wu Yam B. et al., 2022]. Важной детерминантой развития и прогрессирования заболевания на различных его этапах являются множественные факторы риска, в частности, генетическая предрасположенность, наличие вирусной инфекции, контакт с аллергенами или поллютантами, а также изменения микробиома [Bebic Z. et al., 2022; Siroux V., Bouzigon E., 2019; Altman M.C. et al., 2020].

При этом важнейшую роль в нарушениях состояния системы дыхания и развитии БА и АР играют особенности климата и состав атмосферы [Wu Yam B. et al., 2022]. Воспаление в дыхательных путях может быть вызвано определенными загрязнителями (O_3 , NO_2 , $PM_{2,5}$), установлено, что гиперреактивность дыхательных путей, вероятно, вызвана воздействием O_3 и NO_2 [Kravchenko J., Lyerly H.K., 2018; Sierra-Vargas M.P. et al., 2023; Liu K. et al., 2022]. Установлено, что в высоких концентрациях загрязнители воздуха оказывают прямое воспалительное действие на нейрорецепторы дыхательных путей и на клетки эпителия. Кроме того, различные вещества, присутствующие в атмосфере, способствуют усилению окислительного стресса [Bebic Z. et al., 2022; Sierra-Vargas M.P. et al., 2023].

В ряде исследований было показано, что неконтролируемое образование активных форм кислорода играет важную роль в патогенезе ряда патологических процессов на клеточном уровне. Окисление ряда молекул приводит к нерегулируемой и преждевременной активации сигнальных путей, что обуславливает развитие и прогрессирование заболеваний, в том числе болезней системы дыхания [Liu K. et al., 2022; Tran H.M. et al., 2023]. Показано, что окислительный стресс играет решающую роль в патогенезе БА. Накопление активных форм кислорода может способствовать развитию и поддержанию

воспалительных процессов в дыхательных путях, при этом предполагают, что усиленная продукция АФК происходит уже после развития воспаления при действии так называемых постастматических триггеров и развитии приступов заболевания [Shahpoury P. et al., 2021].

В то же время сообщения о патогенетической роли процессов СРО и нарушений состояния АОС при патологии легких и верхних дыхательных путей не систематизированы. В полной мере это относится к оценке характеристик этих процессов у детей в зависимости от проживания на различной высоте над уровнем моря. В связи с этим **целью настоящего исследования** была оценка роли местных и общих изменений клеточного и гуморального иммунитета, баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, поверхностной активности сурфактанта в развитии астматического бронхита у детей в условиях Кыргызстана.

Для решения поставленных в работе задач в период с 2019 по 2023 гг. на базе Ошской межобластной детской клинической больницы в отделении пульмонологии проведено обследование 209 детей - жителей разных районов Кыргызстана, в том числе 104 ребенка с хроническими заболеваниями органов дыхания и 105 здоровых детей. Критерии включения-невключения и распределение пациентов в группы подробно описаны в гл.2.

Сравнение характеристик жалоб у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря показало, что частота проявлений одышки у детей с заболеваниями органов дыхания значительно увеличивалась с возрастанием уровня местности проживания над уровнем моря. Эта жалоба отмечалась более чем у половины детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря). Частота жалоб на затрудненное дыхание, удушье у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, существенно увеличивалась с возрастанием высоты проживания над уровнем моря. Эта жалоба отмечалась у 53,3% детей, проживающих на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря и у 37,5% пациентов с заболеваниями органов дыхания,

проживающих на высоте 1400 м. При этом в обеих группах значения данных показателей были статистически значимо больше, чем у детей, проживающих в г. Ош.

Кашель отмечался у 80% детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на максимальной высоте над уровнем моря. Жалобы на заложенность носа были отмечены у абсолютного большинства детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря, чаще всего на высоте 2468 - 3000 м. На одышку жаловались только дети с заболеваниями органов дыхания, при этом максимальной была частота этой жалобы у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря).

В целом проведенные нами исследования показали, что у обследуемых детей с заболеваниями органов дыхания значительно чаще, чем в контрольных группах, отмечались жалобы на одышку, затруднение дыхания, удушье, кашель, заложенность носа, а также ощущения тяжести в области околоносовых пазух. При этом было выявлено увеличение их частоты с возрастанием высоты районов проживания детей над уровнем моря: максимальной была частота жалоб у обследуемых из с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря).

Анализ результатов исследования функции внешнего дыхания у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показал, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, уровни показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁.

Сравнение характеристик ФВД у детей, проживающих на высоте 1400 м над уровнем моря показало наличие аналогичных отличий, наиболее выраженных по показателям ЖЕЛ и ФЖЕЛ. При этом у детей с проявлениями заболеваний органов дыхания отмечаются более низкие уровни всех оцениваемых параметров: величины ОФВ₁, ПОС, МОС 25, 50 и 75. Анализ

показателей ФВД у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря) свидетельствовал о том, что в основной группе уровни показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС 50 и 75 были статистически значимо меньше, чем в группе 2В. Уровни показателей ОФВ1 и МОС25 у детей с заболеваниями органов дыхания также были несколько ниже, чем в контрольной группе, хотя при этом достоверных различий не наблюдалось.

Сравнение показателя ЖЕЛ в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах они практически не различались. В основных группах минимальной была величина ЖЕЛ у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Оценка величин ФЖЕЛ у обследуемых детей показала, что в контрольных группах они были на одном уровне, тогда как в основных группах значение этого показателя было минимальным у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Сопоставление значений ОФВ1 показало, что максимальными были уровни этого показателя у детей, проживающих в г. Ош. Минимальными были значения ОФВ1 у детей, проживающих на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Оценка показателя ПОС в группах обследуемых детей свидетельствовала, что как в контрольных группах, так и в группах детей с заболеваниями органов дыхания его значения существенно не различались. Сравнение уровней показателя МОС25 в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах их величины были на одном уровне. В основных группах минимальной была величина ЖЕЛ у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, хотя статистически значимых различий по данному показателю не наблюдалось. Аналогичными были соотношения показателя МОС50 и МОС25 в группах обследуемых детей.

Дыхательная система играет решающую роль в комплексе физиологических реакций, развивающихся у человека при повышении высоты проживания, позволяя адаптироваться к гипобарической гипоксии и переносить

ее [Grissom C.K., Jones B.E., 2018; Wuyam B. et al., 2022]. С одной стороны, при наличии заболеваний легких могут развиваться осложнения, однако, с другой - нередко отмечается улучшение течения заболевания, у лиц, проживающих на большой высоте над уровнем моря [Vargas M.H. et al., 2018].

Особенности высокогорной среды могут существенно влиять как на здоровых людей, так и на лиц с ранее диагностированными болезнями системы дыхания [West J.B., 2012; Leuenberger P. et al., 1998]. Известно, что с увеличением высота атмосферное давление снижается нелинейным образом [Luks A.M., Swenson E.R., 2007], в результате чего парциальное давление кислорода (PiO_2) во вдыхаемом воздухе падает, что, в свою очередь, приводит к снижению альвеолярного и артериального напряжения кислорода (PAO_2 и PaO_2) соответственно. Влияние гипоксии вызывает ряд критических изменений функционирования системы дыхания, что наблюдается у всех людей, находящихся на большой высоте, независимо от наличия заболеваний легких [van den Elshout F.J. et al., 1991].

С увеличением высоты снижаются также влажность и температура воздуха. Эти факторы могут способствовать изменениям реактивности дыхательных путей, сдвигам легочной гемодинамики и нарушениями функции системы внешнего дыхания [Jackson D. et al., 2016].

Проведенный в рамках нашего исследования анализ показателей клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показал, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, относительные уровни CD3-, CD25-, CD16-лимфоцитов, при этом было достоверно повышено процентное содержание в периферической крови количества CD19-клеток. Оценка абсолютных количеств лимфоцитов у обследуемых пациентов показала, что в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе контроля, уровни CD3- и CD16-клеток, а также повышены уровни CD19.

Оценка параметров клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, показатели процентного содержания в периферической крови CD3-, CD25-, CD16-лимфоцитов, при этом было достоверно повышено относительное количество CD19-клеток. Оценка абсолютных количеств лимфоцитов у обследуемых пациентов показала, что в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе контроля, уровни CD3- и CD16-клеток, в то же время у детей с заболеваниями органов дыхания был достоверно повышен показатель относительного содержания CD19-лимфоцитов. Также у детей основной группы было ниже, чем в группе контроля относительное и абсолютное количество клеток с фенотипом CD4, хотя при этом статистически значимых межгрупповых отличий установлено не было.

Изучение состояния клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), свидетельствовало о том, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, относительные уровни и абсолютное количество CD3-, CD4-, CD25-, CD16-лимфоцитов, при этом достоверно повышено процентное содержание в периферической крови количества CD19-клеток.

Сравнение уровней показателя CD3 в группах обследуемых детей показало, что как в контрольных, так и в основных группах, уровень относительного содержания CD3-лимфоцитов был ниже у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, по сравнению с соответствующими значениями в остальных группах. При этом статистически значимых различий в зависимости от высоты проживания над уровнем моря отмечено не было.

Оценка показателей относительного содержания в периферической крови

CD4-лимфоцитов показала, что в контрольных группах значения показателя были на одном уровне. В основных группах минимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Сопоставление значений процентного содержания CD8-лимфоцитов в группах обследуемых детей показало, что максимальными были значения данного показателя в группах детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (на высоте 2468 - 3000 м), значения показателя в этих группах были достоверно выше, чем в группах детей, проживающих на более низких высотах. Анализ относительного содержания В-лимфоцитов в группах обследуемых детей показал, что в контрольных группах значения этого параметра снижались с повышением высоты проживания детей.

Сравнение уровней показателя CD25 в группах обследуемых детей показало, что как в контрольных, так и основных группах, его значения статистически значимо не различались. Оценка уровней показателя CD16 в группах обследуемых детей показала, что у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на больших высотах, значения данного параметра были несколько ниже, чем у детей из г. Ош, хотя при этом достоверных отличий выявлено не было.

Изучение состояния гуморального звена иммунитета у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, уровни иммуноглобулинов А, М, G. В то же время концентрация IgG в сыворотке крови детей с наличием признаков заболеваний дыхательной системы была достоверно снижена.

Анализ уровней иммуноглобулинов у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря) с наличием признаков заболеваний органов дыхания показал, что концентрации Ig А, М, G и E в плазме крови были достоверно выше, чем в контрольной группе. Сравнение концентраций иммуноглобулинов

у детей из с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показало, что в этих группах при заболеваниях органов дыхания у обследуемых были значительно повышены относительно контрольных значений уровни всех исследуемых иммуноглобулинов А, М, G, Е.

Сравнение уровней показателя IgA в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах они практически не различались. В основных группах максимальной была величина этого показателя у детей, проживающих в проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря).

Оценка концентрации IgM в группах обследуемых детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на разной высоте над уровнем моря, показала, что максимальным было значение данного параметра у детей из села Дароот-Коргон. Уровень этого Ig был статистически значимо выше таковых в остальных группах обследуемых детей.

Значения IgG у детей контрольных групп снижались с повышением высоты проживания над уровнем моря, в то время как у больных - возрастали: концентрации этого иммуноглобулина у пациентов, проживающих в с. Гулчо и с. Дароот-Коргон, были максимальными, достоверно превышали его уровень у детей с заболеваниями органов дыхания из г. Ош. Сравнение концентраций IgE показало, что с увеличением высоты проживания наблюдалось возрастание этого показателя.

Оценка концентраций цитокинов у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически выше, чем в контрольной группе, уровни ИЛ-2, ИЛ-4, а также ФНО- α . В то же время концентрация интерферона-гамма у детей основной группы была достоверно ниже.

Сравнение значений этих показателей у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α) были многократно увеличены по сравнению с контрольной группой. При этом

концентрации интерферона-гамма в группах обследованных детей практически не различались. Аналогичным было соотношение этих показателей у детей из с. Дароот-Коргон : концентрации ИЛ-2, 4 и фактора некроза опухоли.

Сравнение концентраций ИЛ-2 в сыворотке крови обследуемых детей показало, что минимальными были значения этого показателя в контрольной и основной группах, включающих детей, проживающих на минимальной высоте над уровнем моря. Максимальным было значение данного параметра у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Анализ концентраций ИЛ-4 в сыворотке крови обследуемых детей показал, что уровни этого показателя составили от 4,1 до 6,3 пг/мл, при этом достоверно не различались. В основных же группах максимальной была величина уровня этого цитокина у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Уровень ФНО- α у детей с заболеваниями органов дыхания был максимальным у детей, проживающих в г. Ош, минимальным - в группе проживающих в с. Гулчо. Сопоставление уровней интерферона-гамма в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах максимальным было значение данного показателя у лиц, проживающих в г. Ош. Величина этого показателя была минимальной у здоровых детей, проживающих в с. Гулчо, значение показателя было достоверно ниже, чем в остальных контрольных группах.

Оценка показателей неспецифической резистентности у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показала, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были несколько снижены значения показателей содержания в лейкоцитах катионных белков и миелопероксидазы, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Сравнение параметров неспецифической резистентности у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), позволило выявить ряд статистически значимых отличий: было установлено,

что активность миелопероксидазы и показатель НСТ-теста у обследуемых с заболеваниями органов дыхания были достоверно ниже соответствующих значений у детей контрольной группы. Аналогичные соотношения показателей неспецифической резистентности были выявлены и у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м).

Изучение цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря) показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания было несколько снижено процентное содержание нейтрофилов, хотя достоверных межгрупповых отличий при этом не наблюдалось. В то же время относительное количество эозинофилов у детей основной группы было статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения. Аналогичным было соотношение цитологических характеристик отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря).

Оценка цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания было статистически значимо снижено по сравнению с соответствующим уровнем в контроле, процентное содержание нейтрофилов, а количество эозинофилов, напротив, было достоверно повышено.

Сравнение уровней показателя количества нейтрофилов в группах обследуемых детей показало, что в контрольных группах они возрастали с увеличением высоты проживания над уровнем моря, тогда как в группах детей с заболеваниями органов дыхания, напротив, снижались. При этом достоверных межгрупповых отличий в контрольных и основных группах обследуемых пациентов отмечено не было.

Оценка количества нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа в зависимости от высоты проживания над уровнем моря показала, что если в контрольных группах уровни этого параметра существенно не различались, то

в группах больных с заболеваниями органов дыхания максимальным было значение этого показателя в группе детей, проживающих на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Результаты проведенного нами исследования показали, что выявленные изменения проявлений заболеваний системы органов дыхания у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, в частности сдвиги показателей ФВД, сопровождаются изменениями показателей иммунной системы обследуемых. Наши данные, свидетельствующие об усугублении нарушений в системе внешнего дыхания, так и показателей иммунного статуса согласуются с данными ряда авторов. В частности, было продемонстрировано, что минутная вентиляция по мере воздействия гипоксии на организм постепенно увеличивается на больших высотах, начиная примерно с 1500 м, что приводит к возникновению гипокапнии, которая в свою очередь может повышать сопротивление дыхательных путей у больных БА [Magrone T. et al., 2014]. Более низкая температура воздуха также может влиять на пациентов с заболеваниями органов дыхания: показано, что холодный воздух повышает реактивность дыхательных путей у астматиков в большей степени, чем у здоровых лиц контрольной группы [Zeitoun M. et al., 2004]. Дополнительную роль может играть и повышенная влажность воздуха, способствующая увеличению частоты обострений болезней системы дыхания при проживании на высоте [Щербатюк А.П., 2018; Ozkaya E. et al., 2015].

Анализ характеристик поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г.Ош, показал, что у детей с признаками заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше, чем у здоровых детей, величины показателей минимального поверхностного натяжения назальных смывов и максимального поверхностного натяжения КВВ. Значения остальных показателей ПН назальных смывов и КВВ также имели тенденцию к повышению относительно соответствующий значений в контрольной группе, но при этом достоверных отличий установлено

не было. В то же время у детей основной группы были достоверно снижены по сравнению с соответствующими параметрами в группе контроля индексы ИС и КВВ.

Сравнение показателей поверхностной активности эндоназальных смывов и КВВ у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), показало аналогичные соотношения величин этих параметров. В то же время у детей основной группы был достоверно снижен индекс ИС КВВ.

Анализ характеристик поверхностной активности эндоназальных смывов и КВВ у детей из с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показал, что у детей с заболеваниями органов дыхания, были статистически значимо выше, чем у здоровых детей, величины показателей минимального и максимального ПН назальных смывов, минимального и максимального ПН КВВ. У детей основной группы было отмечено статистически значимое снижение ИС КВВ.

Сравнение уровней минимального ПН назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, показало, что в контрольных группах уровни этих показателей практически не различались. В основных группах максимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше такового в группе 2А. Аналогичным было соотношение величин максимального поверхностного натяжения назальных смывов у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря.

Сравнение величин ИС у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря показало, что в контрольных группах значения этого показателя существенно не различались. В основных группах минимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Сравнение уровней минимального ПН КВВ у детей, проживающих на

различной высоте над уровнем моря, показало, что в контрольных группах они практически не различались. В основных группах максимальной была величина этого параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше такового в группе 2А. Оценка уровней максимального ПН КВВ показала, что если в контрольных группах значения этих показателей практически не различались, то в основных группах максимальным был уровень данного параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Изучение активности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы конденсата выдыхаемого воздуха у детей, проживающих в г. Ош (880 м над уровнем моря), показало, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были достоверно больше, чем в контрольной группе, уровни гидроперекисей, диеновых конъюгат в КВВ, а также был существенно увеличен окислительный индекс.

Анализ этих показателей у детей, проживающих в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря), свидетельствовал, что у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгат в КВВ, а также был достоверно выше окислительный индекс.

Изучение активности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы КВВ, что у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (2468 - 3000 м над уровнем моря), показали аналогичные соотношения этих показателей. Оценка уровня суммарного содержания липидов у обследуемых детей, показала, что в контрольных группах значения этого параметра снижались с уменьшением высоты проживания над уровнем моря. В основных группах значения этого показателя было максимальным у детей, проживающих в г. Ош.

Сравнение уровней гидроперекисей КВВ у обследуемых детей показатели увеличение его значений с возрастанием высоты проживания, как в контрольных, так и в основных группах. Оценка концентраций диеновых конъюгат показала, что в основных группах максимальной была величина данного параметра у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Сопоставление значений окислительного индекса у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря, свидетельствовало об отсутствии выраженных различий этого показателя в контрольных группах. В то же время в основных группах максимальной была величина данного показателя у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон на высоте 2468 - 3000 м над уровнем моря.

Таким образом, у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря, наблюдалось повышение активности процессов свободнорадикального окисления, в частности, снижение уровней суммарных липидов наряду с повышением концентраций гидроперекисей, диеновых конъюгат и окислительного индекса в КВВ. Наиболее выраженными были эти сдвиги у детей с патологиями органов дыхания, проживающих на максимальной высоте над уровнем моря.

Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и КВВ также были увеличены у больных детей по сравнению с группой здоровых обследуемых, при этом значения параметров максимального и минимального поверхностного натяжения этих биосубстратов существенно возрастали с повышением высоты проживания детей с заболеваниями органов дыхания над уровнем моря.

Следует отметить, что имеющиеся в литературе отдельные сообщения о результатах обследований лиц с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря, весьма противоречивы. Так, целью исследования Ozkaya E. et al. (2015) было изучение характера сенсibilизации детей-астматиков, проживающих в разных высотных районах:

двух крупнейших турецких городах, Стамбуле (на уровне моря) и Эрзуруме (высокогорье). В исследование были включены 512 детей с БА (6–15 лет) из Стамбула и 609 из Эрзурума (восточная Турция, на высоте 1800 м). Всем участникам были проведены кожные пробы на общие ингаляционные аллергены, спирометрия, определение уровня общего IgE и клиническое обследование. Было установлено, что коэффициент положительной сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с астмой, проживающих на уровне моря, был статистически выше, чем у детей, проживающих в высокогорной группе ($p=0,001$, отношение шансов (ОШ) составило 4,9, доверительный интервал (ДИ) 3,67–6,459). В то же время сенсибилизация к пыльце у детей-астматиков, живущих на больших высотах, была значительно выше, чем у детей, проживающих на уровне моря ($p=0,00$, ОШ=2,6, ДИ 1,79–3,87). По мнению авторов, дети с астмой, проживающие на больших высотах, характеризуются более высоким уровнем чувствительности к пыльцевым аллергенам, но при этом более низким уровнем сенсибилизации к клещам, чем дети, проживающие на уровне моря в Турции. Различные климатические условия и высота над уровнем моря могут влиять на сенсибилизацию к аэроаллергенам у детей с астмой.

Результаты, полученные этими авторами, свидетельствовали о том, большая высота над уровнем моря является основным фактором, определяющим сенсибилизацию пыльцы у детей с астмой, помимо климатических условий (например, температура, влажность и наличие атмосферных загрязнений) [Ozkaya E. et al., 2015].

На заключительном этапе исследования был проведен поиск прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы. Корреляционный анализ показал, что диагноз аллергического ринита был положительно статистически значимо связан с такими факторами, как наличие сопутствующих заболеваний, в частности, дискинезии желчных путей, дисбактериоза, гастродуоденита, а также отягощенной по аллергии

наследственности, семейной отягощенности по ЛОР-заболеваниям, рецидивирующими респираторными заболеваниями, злоупотреблением аллергенами матерью ребенка, атопическим статусом у матери и влиянием на нее экопатогенных факторов.

Наличие хронического бронхита статистически значимо положительно коррелировало с такими анамнестическими факторами, как дискинезия желчных путей, дисбактериоз, наследственность, отягощенная по аллергии, рецидивирующие респираторные заболевания, злоупотребление матерью аллергенами, черепно-мозговой травмой ребенка, поздним прикладыванием к груди, ранним искусственным вскармливанием, атопическим статусом у матери и ее пассивным курением. Частота диагностики хронического бронхита у обследуемых детей положительно коррелировала с высотой проживания детей над уровнем моря.

Диагноз бронхиальной астмы у обследованных детей был статистически значимо положительно ассоциирован с наличием в анамнезе дискинезии желчных путей, дисбактериозом, гастродуоденитом, отягощенной наследственностью по аллергии, аномалиями конституции, преэклампсией у матери, злоупотреблением аллергенами матерью, поздним прикладыванием детей к груди, ранним искусственным вскармливанием, атопическим статусом у матери, наличием экопатогенных факторов матери и пассивным курением матери. При этом частота постановки диагноза бронхиальной астмы у обследуемых детей была статистически значимо связана с высотой их проживания.

Также проводили поиск взаимосвязей между нарушениями функции иммунной системы и состоянием верхних дыхательных путей у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря в южных районах Кыргызстана. Установлено, что показатель количества Т-лимфоцитов-общих в периферической крови обследуемых детей был отрицательно связан с показателями поверхностного натяжения назальных

смывов и конденсата выдыхаемого воздуха и уровнем диеновых конъюгат в КВВ, но в то же время отрицательно коррелировал с величиной окислительного индекса КВВ.

Показатель количества CD4-лимфоцитов (хелперов) был отрицательно связан с показателями поверхностного натяжения назальных смывов, параметром H_{min} КВВ, уровнем гидроперекисей и окислительным индексом. Количество CD8-лимфоцитов (цитотоксических) в периферической крови детей было положительно ассоциировано с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ. Показатель количества клеток с рецепторами к ИЛ-2 (CD25-лимфоцитов) был отрицательно связан с параметрами поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат. В то же время количество этих клеток было положительно ассоциировано со значением индекса КВВ.

Количество CD16-лимфоцитов в периферической крови обследуемых детей было отрицательно связано с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, при этом прямо коррелировало с концентрацией суммарных липидов и обратно - с уровнем гидроперекисей в КВВ.

Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови был прямо ассоциирован с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, положительно коррелировал с уровнем гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ. Концентрация другого цитокина - ИЛ-4 имела аналогичные корреляции с показателями КВВ и назальных смывов. Уровень ФНО- α в плазме крови обследованных детей был достоверно положительно ассоциирован с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, с уровнями суммарных липидов и гидроперекисей в КВВ, а также с величиной окислительного индекса.

Были выявлены также положительные взаимосвязи характеристик КВВ и назальных смывов с уровнями иммуноглобулинов М, G и E. В то же время

такой параметр неспецифической резистентности организма, как показатель НСТ - теста был отрицательно связан с показателями поверхностного натяжения назальных смывов и КВВ, а также с концентрациями гидроперекисей и диеновых конъюгат в КВВ.

В целом полученные нами и другими авторами данные подтвердили, что выявленные биохимические и иммунологические сдвиги подтверждают необходимость тщательного изучения анамнеза, факторов риска и условий проживания при обследовании детей с заболеваниями органов дыхания, а также при выборе тактики лечения этих пациентов [Traina G. et al., 2022; Cordiano R. et al., 2023; Dondi A. et al., 2023]. Основанная на учете этих данных оптимизация баланса про- и антиоксидантных систем организма должна стать важнейшим механизмом и необходимым условием комплекса лечебно-профилактических мероприятий, проводимых детям с заболеваниями дыхательной системы.

Сложность патогенеза БА и нестабильность ответа на лечение также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения патогенеза и поиска новых терапевтических мишеней при этом заболевании. Поэтому в дальнейшем одним из важных аспектов такого рода исследований, имеющих практическую значимость, может стать мониторинг динамики показателей иммунитета у данных категорий больных детей в процессе их лечения и последующего наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифической резистентности у здоровых детей, проживающих в различных высотных зонах Юга Кыргызстана, статистически значимо не различаются. Однако у детей с заболеваниями органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит, аллергический ринит) в этих регионах наблюдаются значительные изменения в содержании лимфоцитов (CD3, 4, 8, 16, 25), концентрациях иммуноглобулинов (M, G, E), уровнях цитокинов (интерлейкины 2, 4, ФНО- α) и показателях неспецифической резистентности. Выраженность отклонений увеличивается с высотой проживания детей.

2. Показатели поверхностной активности сурфактанта и свободнорадикального окисления у здоровых детей, проживающих в разных высотных поясах Юга Кыргызстана, не различаются. У детей с заболеваниями органов дыхания наблюдается увеличение поверхностного натяжения эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, снижение суммарных липидов и увеличение гидроперекисей, диеновых конъюгатов и окислительного индекса, усиливающиеся с увеличением высоты проживания.

3. Значительную В этиопатогенезе заболеваний органов дыхания у детей (бронхиальная астма, хронический бронхит, аллергический ринит), проживающих в разных высотных поясах Юга Кыргызстана, значительную роль играют изменения поверхностного натяжения назальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, суммарного количества липидов, уровней гидроперекисей и диеновых конъюгатов.

4. Прогностические факторы возникновения клинических проявлений заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит,

аллергический ринит) можно разделить на **общие** и **специфические**:

Общие факторы:

- Наличие сопутствующих заболеваний (дискинезия желчных путей, дисбактериоз, гастродуоденит).
- Отягощенная наследственность по аллергии.
- Рецидивирующие респираторные заболевания.
- Злоупотребление аллергенами матерью.
- Пассивное курение матери.
- Раннее искусственное вскармливание.
- Позднее прикладывание к груди.

Специфические факторы для аллергического ринита:

- Семейная отягощенность по ЛОР-заболеваниям.

Специфические факторы для хронического бронхита:

- Черепно-мозговая травма ребенка в анамнезе.
- Гипоксические факторы

Специфические факторы для бронхиальной астмы:

- Аномалии конституции.
- Гипоксические факторы
- Наличие экопатогенных факторов матери.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с наличием клинических проявлений заболеваний органов дыхания рекомендуется с целью ранней диагностики нарушений функции иммунной системы и повышения эффективности их лечения необходимо совершенствовать подходы с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей, для чего следует применять на практике методы оценки состояния слизистой оболочки носоглотки у детей с бронхиальной астмой, в частности, показателей поверхностного натяжения конденсата выдыхаемого воздуха и эндоназальных смывов.

2. У детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в низкогорье, среднегорье и высокогорье Юга Кыргызстана, рекомендуется использование в комплексе иммунодиагностики оценки показателей содержания клеточных субпопуляций в периферической крови, уровней цитокинов и неспецифической резистентности, локального иммунитета, цитологических характеристик слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

3. При разработке и планировании комплексаскрининговых и лечебно-профилактических мероприятий в отношении заболеваний органов дыхания у детей рекомендуется учитывать наличие следующих прогностических факторов: сопутствующих заболеваний (дискинезии желчных путей, дисбактериоза, гастродуоденита), отягощенной по аллергии наследственности, семейной отягощенности по ЛОР-заболеваниям, злоупотребление аллергенами матерью ребенка, атопический статус матери, черепно-мозговую травму ребенка в анамнезе, позднее прикладывание к груди, раннее искусственное вскармливание, атопический статус матери, ее пассивное курение, а также высоту проживания ребенка над уровнем моря.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. - 2006. - № 4. - С.12-20.
2. Белов Г.В., Арбузов А.А. Методы исследования сурфактантной системы легких на секционном материале, в эксперименте и клинике. Методические рекомендации. - Фрунзе, 1986. - 28 с.
3. Белов Г.В., Калматов Р.К., Джумадилова Д.Ш. и др. Сурфактантная система легких в условиях горного климата// Медицина Кыргызстана. - 2011. - № 7. - С.48-51.
4. Белов Г.В., Арбузов А.А., Бримкулов Н.Н. Оценка состояния сурфактантной системы легких. - Бишкек, 2005. - 104 с.
5. Бикмухаметова Л.М., Русак С.Н. Климато-экологическая обусловленность здоровья населения в условиях среднего Приобья // Проблемы региональной экологии. - 2019. - № 5.- С. 11-17.
6. Бикмухаметова Л.М. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения среднего Приобья болезнями органов дыхания // Проблемы региональной экологии. - 2020. - № 2. - С. 27-32.
7. Бримкулов Н.Н., Белов Г.В. Изменение поверхностной активности конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых и больных бронхиальной астмой людей в процессе адаптации к высокогорью // Сурфактантная и антисурфактантная система легких. – Харьков, 1989. - С.44-46.
8. Веремчук Л.В., Минеева Е.Е., Виткина Т.И. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018. - № 68. - С. 23-28.
9. Данилова З.А. Качество атмосферного воздуха и здоровье населения // Социология и общество: традиции и инновации в социальном развитии

регионов: Сб.докл. VI Всерос. социол. конгр. - М., 2020. - С. 2360-2366.

10. Добрых В.А., Мун И.Е. Некоторые проблемы изучения конденсата выдыхаемого воздуха при патологии легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 5. – С.33-35.

11. Дугаров И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. - 2009. - № 4. - С.96-102.

12. Зарифьян А.Г., Наумова Т.Н., Нартаева А.К., Кононец И.Е. Физиология дыхания. Учебное пособие. Посвящается 20-летию КРСУ. - Бишкек, 2013.

13. Иванов В.П., Марков В.С. Использование метода условного показателя для комплексной оценки уровня загрязнения воздушной среды Санкт-Петербурга // Региональная экология. - 2019. - № 3 (57). - С. 123-132.

14. Иванова С.В., Рябчикова И.А. Оценка ингаляционного риска угрозы здоровью населения в зоне выбросов алюминиевого производства (на примере г. Шелехова Иркутской области) // XXI век. Техносферная безопасность. - 2017. - Т. 2, № 1 (5). - С. 93-103.

15. Калинин С.И., Торопова С.И. Статистические методы анализа взаимосвязи качества атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения Кировской области // Теоретическая и прикладная экология. - 2019. - № 2. - С. 143-148.

16. Калматов Р.К., Джумаева Л.М., Белов Г.В., Шахматова А.К. Сурфактант слизистых как индикатор воздействий внешней среды на организм // Медицина Кыргызстана. - 2009. - № 3. - С.43-47.

17. Калматов Р.К., Белов Г.В., Джумаева Л.М. Изменения показателей поверхностного натяжения биологических сред у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24109> (дата обращения: 13.12.2022).

18. Калматов Р.К., Джумаева Л.М., Белов Г.В. Поверхностная

активность и перекисное окисление липидов в смывах слизистых оболочек у кроликов в норме, при катаральном и аллергическом воспалениях // International Scientific Review. - 2016.- № 8 (18). - С.88-92.

19. Каташинская Л.И., Суппес Н.Е. Анализ источников загрязнения атмосферного воздуха в городе Ишиме и влияние химического загрязнения атмосферы на здоровье населения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2016. - Т. 18, № 2-3. - С. 697-701.

20. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // Пульмонология. - 1994. - №2. - С.17–21.

21. Краснокутская Н.В. Воздействие поллютантов, содержащихся в атмосфере Комсомольска-на-Амуре, на здоровье населения // Амурский научный вестник. - 2017. - № 1. - С. 120-124.

22. Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А. Оценка заболеваемости населения г. Алматы легочными болезнями в контексте с загрязнением атмосферного воздуха // Наука и Здравоохранение. - 2019. - Т. 21, № 4. - С. 90-99.

23. Ляпина С.А., Шулигина И.В., Кузнецова В.А. Болезни органов дыхания населения республики Мордовия как маркеры загрязнения атмосферного воздуха // Проблемы науки. - 2018. - № 8 (32). - С. 58-59.

24. Маклакова О.А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) // Анализ риска здоровью. - 2019. - № 2. - С. 56-63.

25. Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Андрюшин И.Б. Причинная обусловленность факторами риска экологически зависимой патологии среди населения нефтедобывающих регионов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - № 11-2. - С. 289-294.

26. Монолбаев К.М., Айдаралиев А.А. Результаты социологического

исследования качества воздуха внутри помещений и состояния здоровья жителей города Ош // Медицина Кыргызстана. - 2011. - № 7. - С.48-51.

27. Мухамадиев Р.А., Исмагилов Ш.М. Ответная реакция верхних дыхательных путей на воздействие загрязняющих веществ атмосферного воздуха // Вестник оториноларингологии. - 2015. - Т. 80, № 4. - С. 14-17.

28. Серёгина И.С., Кожевина Е.Д. Причинно-следственные связи первичной заболеваемости органов дыхания у населения Новодвинска с уровнем загрязнения атмосферного воздуха // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2019. - № 1 (42). - С. 216-217.

29. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. и др. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния выбросов металлургического производства // Анализ риска здоровью. - 2020. - № 3. - С. 61-69.

30. Щербатюк А.П. Экологическая оценка качества атмосферного воздуха сибирского Федерального округа на примере Забайкальского края // Вестник Забайкальского государственного университета. - 2017. - Т. 23, № 10. - С. 38-45.

31. Щербатюк А.П. Региональный аспект экологической безопасности воздушной среды городов в условиях внутриконтинентальных межгорных котловин // Вестник Забайкальского государственного университета. - 2018. - Т. 24, № 2. - С. 22-38.

32. Янькова В.И., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. и др. Ответная реакция системы "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" На комплексное воздействие природно-экологических факторов при заболеваниях органов дыхания // Сибирский научный медицинский журнал. - 2016. - Т. 36, № 3. - С. 94-102.

33. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. Achieving asthma control with

ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention // *Respir. Med.* - 2016. - Vol.111. - P.1-7.

34. Abramson M.J., Guo Y. Indoor endotoxin exposure and ambient air pollutants interact on asthma outcomes // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2019. - Vol.200(6). - P.652-654.

35. Achakulwisut P., Brauer M., Hystad P., Anenberg S.C. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: Estimates from global datasets // *Lancet Planet Health.* - 2019. - Vol.3. - e166–e178.

36. Agache I., Miller R., Gern J.E. et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document // *Allergy.* - 2019. - Vol.74(3). - P.449-463.

37. Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma // *Allergy Asthma Immunol Res.* - 2020. - Vol.12(1). - P.24–41.

38. Agache I., Laculiceanu A., Cojanu C. et al. Advances in allergen immunotherapy for asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* - 2020. - Vol.20(6). - P.602-608.

39. AlShatti K.A., Ziyab A.H. Pet-Keeping in relation to asthma, rhinitis, and eczema symptoms among adolescents in Kuwait: a cross-sectional study // *Front. Pediatr.* - 2020. - Vol. 8. - P.331.

40. Altman M.C., Beigelman A., Ciaccio C. et al. Evolving concepts in how viruses impact asthma: a work group report of the Microbes in Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J Allergy Clin Immunol.* - 2020. - Vol.145(5). - P.1332–1344.

41. Andersson C.K., Adams A., Nagakumar P. et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function // *J Allergy Clin Immunol.* - 2017. - Vol.139 (6). - P.1819-1829.

42. Annesi-Maesano I., Forastiere F., Balmes J. et al. The clear and

persistent impact of air pollution on chronic respiratory diseases: a call for interventions // *Eur Respir J.* - 2021. - Vol.57 (3):2002981.

43. Barman S.A., Zhu S., White R.E. RhoA/Rho-kinase signaling: a therapeutic target in pulmonary hypertension// *Vasc Health Risk Manag.* - 2009. - Vol.5. - P.663–671.

44. Bebic Z., Brooks Peterson M., Polaner D.M. Respiratory physiology at high altitude and considerations for pediatric patients // *Paediatr Anaesth.* - 2022. - Vol.32(2). - P.118-125.

45. Benfante A., Battaglia S., Principe S. et al. Asthmatics with high levels of serum surfactant protein D have more severe disease // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol.47(6). - P. 1864–1867.

46. Bernardo I., Bozinovski S., Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities // *Pharmacol. Ther.* - 2015. Vol.155. - P.60–79.

47. Borlee F., Yzermans C.J., Aalders B. et al. Air pollution from livestock farms is associated with airway obstruction in neighboring residents // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2017. - Vol.196 (9). - P.1152-1161.

48. Borron P.J., Crouch E.C., Lewis J.F. et al. Recombinant rat surfactant-associated protein D inhibits human T lymphocyte proliferation and IL-2 production // *J Immunol.* - 1998. - Vol.161 (9). - P.4599–4603.

49. Bossley C.J., Fleming L., Ullmann N. et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - Vol.138 (2). - P.413-420.

50. Boutopoulou B., Koumpagioti D., Matziou V. et al. Interventions on Adherence to Treatment in Children with Severe Asthma: A Systematic Review // *Front. Pediatr.* - 2018. - Vol.6. - P.232.

51. Bracken M., Fleming L., Hall P. et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma // *Arch. Dis. Child.* - 2009. - Vol.94 (10). - P.780-784.

52. Brandt E.B., Mingler M.K., Stevenson M.D. et al. Surfactant protein D alters allergen responses in mice and human subjects // *J Allergy Clin Immunol.* - 2008. - Vol.121 (5). - P.1140–1147.
53. Braun-Fahrländer C. Mikrobielles Umfeld und allergische Erkrankungen im Kindesalter // *Ther. Umsch.* - 2013. - Vol. 70. - P.714-719.
54. Brooks C., Pearce N., Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update // *Curr. Opin. Immunol.* - 2013. - Vol.13. - P.70-77.
55. Brown K.R., Krouse R.Z., Calatroni A. et al. Endotypes of difficult-to-control asthma in innercity African American children // *PLoS One.* - 2017. - Vol.12 (7):e0180778.
56. Brown V., Elborn J.S., Bradley J., Ennis M. Dysregulated apoptosis and NF κ B expression in COPD subjects // *Respir Res.* - 2009. - Vol.10 (1):24.
57. BTS/SIGN. British Guideline on the Management of Asthma, 2019.
58. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma // *Frontiers in Pediatrics.* - 2019. - Vol.7. - P.68-68
59. Cardenas A., Fadadu R., Van Der Laan L. et al. Controlled human exposures to diesel exhaust: a human epigenome-wide experiment of target bronchial epithelial cells // *Environ Epigenet.* - 2021. - Apr 9;7 (1):dvab003.
60. Castro-Rodriguez J.A., Forno E., Rodriguez-Martinez C.E., Celedón J.C. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* - 2016. - Vol.4. - P.1111-1122.
61. Cecchi L., D'Amato G., Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases // *J Allergy Clin Immunol.* - 2018. - Vol.141(3). - P.846-857.
62. Cheng G., Ueda T., Numao T. et al. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma // *Eur Respir J.* - 2000. - Vol.16(5). - P.831–835.
63. Choi Y., Jang J., Park H.S. Pulmonary Surfactants: a New Therapeutic Target in Asthma // *Curr Allergy Asthma Rep.* - 2020. - Vol.20(11). - P.70.

64. Choi Y., Le Pham D., Lee D.H. et al. Biological function of eosinophil extracellular traps in patients with severe eosinophilic asthma // *Exp Mol Med.* - 2018. - Vol.50(8). - P.104.
65. Choi Y., Lee D.H., Lee J.H. et al. Immunomodulatory function of surfactant protein D in eosinophilic asthma // *Allergy.* - 2019. - Vol.74(1). - P.192–195.
66. Choi Y., Lee D.H., Trinh H. et al. Surfactant protein D alleviates eosinophil-mediated airway inflammation and remodeling in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Allergy.* - 2019. - Vol.74(1). - P.78–88.
67. Choi Y., Lee Y., Park H.S. Which factors associated with activated eosinophils contribute to the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2019. - Vol.11(3). - P. 320–329.
68. Choi Y., Park H., Park H.S., Kim Y.K. Extracellular vesicles, a key mediator to link environmental microbiota to airway immunity // *Allergy Asthma Immunol Res.* - 2017. - Vol.9(2). - P.1011–106.
69. Cohen J.E., Small C. Hypsographic demography: The distribution of human population by altitude // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1998. - Vol. 95. - P.4009–14014.
70. Cook J., Beresford F., Fainardi V. et al. Managing the pediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach // *J Asthma Allergy.* - 2017. - Vol.10. - P.123-130.
71. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R. et al. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update // *Molecules.* - 2023. - Vol.28(16). - P.5979.
72. Costa R.M., Filgueira F.P., Tostes R.C. et al. H₂O₂ generated from mitochondrial electron transport chain in thoracic perivascular adipose tissue is crucial for modulation of vascular smooth muscle contraction // *Vasc Pharmacol.* - 2016. - Vol.84. - P.28–37.
73. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host

defense // *Annu Rev. Physiol.* - 2001. - Vol.63. - P.521–524.

74. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E. et al. Allergy in severe asthma // *Allergy.* - 2017. - Vol.72(2).- P.207-220.

75. del Giudice M., Allegorico A., Parisi G. et al. Risk factors for asthma // *Ital. J. Pediatr.* - 2014. - Vol.40 (Suppl.1). - P.77.

76. Dicipingaitis P. Understanding the Foundations of Chronic Cough // *Am J Manag Care.* - 2020.- Vol.26 (11 Suppl). - P.232-238.

77. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions // *OxidativeMed Cell Longev.* - 2016;2016. –P.1245049.

78. Doiron D., de Hoogh K., Probst-Hensch N. et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study // *Eur. Respir. J.*- 2019. - Vol.54(1):1802140.

79. Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2014. - Vol.9. - P.1207–1224.

80. Dondi A., Carbone C., Manieri E. et al. Outdoor Air Pollution and Childhood Respiratory Disease: The Role of Oxidative Stress // *Int J Mol Sci.* - 2023. - Vol.24(5). - P.4345.

81. Eisele N.A., Anderson D.M. Host defense and the airway epithelium: frontline responses that protect against bacterial invasion and pneumonia // *J. Pathog.* - 2011;2011:249802.

82. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma // *Allergy.* - 2015. - Vol.70(6). - P.711–714.

83. Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C. et al. Prescription patterns, adherence and characteristics of non-adherence in children with asthma in primary care // *Pediatr Allergy Immunol.* - 2016. - Vol.27(2). - P.201-208.

84. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S. et al. The need for clean

air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. - 2020. - Vol.75(9). - P.2170-2184.

85. Enweasor C., Flayer C.H., Haczku A. Ozone-Induced Oxidative Stress, Neutrophilic Airway Inflammation, and Glucocorticoid Resistance in Asthma // *Front Immunol*. - 2021. - Feb 26;12:631092.

86. Fakhri D., Akiki Z., Junker K. et al. Surfactant protein D multimerization and genopolymorphism in COPD and asthma // *Respirology*. - 2018. - Vol.23(3). - P. 298–305.

87. Finn P.W., Bigby T.D. Innate immunity and asthma // *Proc Am Thorac Soc*. - 2009. - Vol.6(3). - P.260–265.

88. Francisco D., Wang Y., Conway M. et al. Surfactant protein-A protects against IL-13-induced inflammation in asthma // *J Immunol*. - 2020. - Vol.204(10). - P.2829–2839.

89. Gangwar R.S., Bevan G.H., Palanivel R., Das L. Redox biology oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity : recent insights // *Redox Biology*. - 2020. - Vol. 34(March):101545.

90. Gilles-Stein S., Beck I., Chaker A. et al. Pollen derived low molecular compounds enhance the human allergen specific immune response in vivo // *Clin Exp Allergy*. - 2016. - Vol.46(10). - P.1355-1365.

91. GINA Reports. Global Initiative for Asthma-GINA. Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed on 13 June 2020).

92. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: www.ginasthma.org.

93. Goeminne P.C., Cox B., Finch S. et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis // *Eur. Resp. J*. - 2018. - Vol.52(1):1702557.

94. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al., Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2019. -

Vol.200. - Vol.8. - P.70–88

95. Grissom C.K., Jones B.E. Respiratory health benefits and risks of living at moderate altitude // *High Alt Med Biol.* - 2018. - Vol.19(2). - P.109-115.

96. Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R. et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2019. - Vol.7(2). - P.516-525.

97. Guercio V., Pojum I.C., Leonardi G.S. et al. Exposure to indoor and outdoor air pollution from solid fuel combustion and respiratory outcomes in children in developed countries: a systematic review and meta-analysis // *Sci Total Environ.* - 2020. - Vol. 755. - P. 14218.

98. Guo X., Fan Y., Cui J. et al. NOX4 expression and distal arteriolar remodeling correlate with pulmonary hypertension in COPD // *BMC Pulm Med.* - 2018. - Jul 9;18(1):111.

99. Haller T., Dietl P., Pfaller K. et al. Fusion pore expansion is a slow, discontinuous, and Ca²⁺-dependent process regulating secretion from alveolar type II cells // *J Cell Biol.* - 2001. - Vol.155(2). - P.279–289.

100. Han S., Mallampalli R.K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections // *Ann Am Thorac Soc.* - 2015. - Vol.12(5). - P.765–774.

101. Havet A., Li Z., Zerimech F. et al. Does the oxidative stress play a role in the associations between outdoor air pollution and persistent asthma in adults? Findings from the EGEA study // *Environmental Health: A Global Access Science Source.* - 2019. - Vol.18(1).- P.1–9.

102. Hayden M.S., Ghosh S. NF- κ B in immunobiology // *Cell Res.* - 2011. - Vol.21(2). - P.223–244.

103. Heaney L.G., Busby J., Bradding P. et al. Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2019. - Vol.199(4).- P.454-464.

104. Hentschel R., Bohlin K., van Kaam A. et al. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice // *Pediatr. Res.* - 2020. - Vol.88(2).- P.176-183.
105. Hew M., Menzies-Gow A., Hull J.H. et al. Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Principles and Perspectives // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2020. - Vol.8(7). - P.2222-2233.
106. Hirahara K., Shinoda K., Morimoto Y. et al. Immune cell-epithelial/mesenchymal interaction contributing to allergic airway inflammation associated pathology // *Front Immunol.* - 2019. - Vol.10. - P.570.
107. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma // *Nat Med.* - 2012. - Vol.18(5). - P.673–683.
108. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol.55(1). - e1900588.
109. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system // *Nat Immunol.* - 2015. - Vol.16(4). - P.343–353.
110. Jackson D., Gern J., Lemanske R. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - Vol.137. - P.659–665.
111. Jansson S.A., Backman H., Andersson M. et al. Severe asthma is related to high societal costs and decreased health related quality of life // *Respir. Med.* - 2020. - Vol.162. - P. 105860.
112. Ježek J., Cooper K.F., Strich R. Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and Yang of mitochondrial dysfunction and Cancer progression // *Antioxidants (Basel, Switzerland).* - 2018. - Vol.7(1). - P.13-19.
113. Jochmann A., Artusio L., Jamalzadeh A. et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol.50(6). - P.182-187.
114. Kalayci O., Abdelateef H., Pozo Beltrán C.F. et al. Challenges and

choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician // *World Allergy Organ J.* - 2019. - Vol.12(9):100054.

115. Kamio K., Usuki J., Azuma A. et al. Nintedanib modulates surfactant protein-D expression in A549 human lung epithelial cells via the c-Jun N-terminal kinase-activatorprotein-1 pathway // *Pulm Pharmacol Ther.* - 2015. - Vol.32. - P.29–36.

116. Kao C.C., Hanania N.A., Parulekar A.D. The impact of fungal allergic sensitization on asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2021.- Vol.27. - P. 3-8.

117. Khreis H., Cirach M., Mueller N. et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol.54. - P.1802194.

118. Khreis H., Kelly C., Tate J. et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // *Environ Int.* - 2017. - Vol.100. - P.1-31.

119. Kim B.J., Lee S.Y., Kim H.B. et al. Environmental changes, microbiota and allergic diseases // *Allergy Asthma Immunol Res.* - 2014. - Vol. 6. - P. 389-400.

120. Kim C.K., Callaway Z., Gern J.E. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* - 2018. - Vol.10(1). - P.12–17

121. Klaus F., Rabe J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? // *Eur. Respir. Rev.* - 2018. - Vol.27. - P.180057.

122. Kloepfer K.M., Lee W.M., Pappas T.E. et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations // *J Allergy Clin Immunol.* - 2014. - Vol.133(5). - P.1301–1307.

123. Knutsen A.P., Slavin R.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis // *Clin. Dev. Immunol.* - 2011;2011:843763.

124. Kravchenko J., Lyerly H.K. The impact of coal-powered electrical plants

and coal ash impoundments on the health of residential communities // North Carolina Medical Journal. - 2018. - Vol.79(5). - P.289–300.

125. Lachowicz-Scroggins M.E., Dunican E.M., Charbit A.R. et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2019. - Vol.199(9). - P.1076-1085.

126. Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in asthma // Nat. Med. - 2012. - Vol.18(5). - P.684–692.

127. Landrigan P.J., Fisher S., Kenny M.E. et al. A replicable strategy for mapping air pollution's community-level health impacts and catalyzing prevention // Environ. Health. - 2022. - Jul 18;21(1):70.

128. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation // Cold Spring Harb Perspect Biol. - 2009. - Vol.1(6). - P.001651.

129. Lee Y., Lee J.H., Yang E.M. et al. Serum levels of eosinophil-derived neurotoxin: a biomarker for asthma severity in adult asthmatics // Allergy Asthma Immunol. Res. - 2019. - Vol.11(3). - P.394–405.

130. Leuenberger P., Kunzli N., Ackermann-Liebrich U. et al. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) // Schweiz Med Wochenschr. - 1998. - Vol.128. - P.150–161.

131. Li H., Li X., Zheng H. et al. Ultrafine particulate air pollution and pediatric emergency-department visits for main respiratory diseases in Shanghai, China // Sci Total Environ. - 2021. - Feb 11;775:145777.

132. Liang L., Cai Y., Barratt B. et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, an ecological analysis // The Lancet Planetary Health. - 2019. - Vol.3(6):e270–e279.

133. Licari A., Manti S., Castagnoli R. et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma // Front. Pediatr. - 2019. - Vol.7. - P.289.

134. Lingappan K. NF-κB in oxidative stress // Curr. Opin. Toxicol. - 2018.

- Vol.7. - P.81–86.

135. Liu K., Hua S., Song L. PM2.5 Exposure and Asthma Development: The Key Role of Oxidative Stress // *Oxid Med Cell Longev.* - 2022. - Apr 4;2022:3618806.

136. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* - 2017. - Vol.2. - e17023

137. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases // *J. Transl. Med.* - 2017. - Vol.15(1). - P.207-210.

138. Liu X., Berry C.T., Ruthel G. et al. T Cell Receptor-induced Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Signaling and Transcriptional Activation Are Regulated by STIM1- and Orai1-mediated Calcium Entry // *J Biol Chem.* - 2016. - Vol.91(16). - P.8440-8452.

139. Lopez-Rodriguez E., Gay-Jordi G., Mucci A. et al. Lung surfactant metabolism: early in life, early in disease and target in cell therapy // *Cell Tissue Res.* - 2017. - Vol.367(3). - P.721–735.

140. Lugogo N., Francisco D., Addison K.J. et al. Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: mechanisms and implications // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2018. - Vol.141(3). - P.918–926.

141. Luks A.M., Swenson E.R. Travel to high altitude with pre-existing lung disease // *Eur Respir J.* - 2007. - Vol.29. - P.770–792.

142. Lukacs N.W., Huang Y.J. Microbiota-immune interactions in asthma pathogenesis and phenotype // *Curr. Opin. Immunol.* - 2020. - Vol.66. - P.22–26.

143. Mackay R.M., Grainge C.L., Lau L.C. et al. Airway surfactant protein D deficiency in adults with severe asthma // *Chest.* - 2016. - Vol.149(5). - P.1165–1172.

144. Madan T., Reid K.B., Clark H. et al. Susceptibility of mice genetically deficient in SP-A or SP-D gene to invasive pulmonary aspergillosis // *Mol. Immunol.* - 2010. - Vol.47(10). - P.1923–1930.

145. Madsen J., Panchal M.H., Mackay R.A. et al. Metabolism of a synthetic

compared with a natural therapeutic pulmonary surfactant in adult mice // *J. Lipid Res.* - 2018. - Vol.59(10). - P.1880–1892.

146. Magrone T., Simone M., Altamura M., Munno I. Characterization of the Immune Inflammatory Profile in Obese Asthmatic Children // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* - 2014. - Vol.14(3). – P.187-195.

147. Mallol J., Cranol J., von Mutis E. et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three:A global synthesis // *Allergol Immunopathol.* - 2013. - Vol. 41. - P. 73-85.

148. Marginean C., Popescu M.S., Vladaia M. et al. Involvement of Oxidative Stress in COPD // *Curr Health Sci J.* - 2018. - Vol.44(1). - P.48-55.

149. Martin Alonso A., Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies // *Front. Pediatr.* - 2017. - Vol.5. - P.154-154.

150. McDowell P.J., Heaney L.G. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma // *Allergy.* - 2020. - Vol.75(2). - P.302–310.

151. McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms // *J. Clin. Med.* - 2017. - Vol.6(2). - P.21.

152. Morgan M.J., Liu Z.-G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling // *Cell Res.* - 2011. - Vol.21 (1). -P.103–115.

153. Morton R.W., Everard M.L., Elphick H.E. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room // *Arch Dis Child.* - 2014. - Vol.99 (10). - P.949-953.

154. Morton R.W., Elphick H.E., Rigby A.S. et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma // *Thorax.* - 2017. - Vol.72(4). - P.347-354

155. Mosnaim G.S., Pappalardo A.A., Resnick S.E. et al. Behavioral Interventions to Improve Asthma Outcomes for Adolescents: A Systematic Review // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2016. - Vol.4 (1). - P.130-141.

156. Mukherjee M., Stoddart A., Gupta R.P. et al. The epidemiology,

healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases // *BMC Med.* - 2016. - Vol.14 (1). - P.113.

157. Murphy A.C., Proeschal A., Brightling C.E. et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma // *Thorax.* - 2012. - Vol.67 (8). - P.751-753.

158. Nagakumar P., Gambir N., Sanghani N. et al. Role of a prolonged inpatient admission when evaluating children with problematic severe asthma // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol.51 (2). - P.1701061.

159. Nagakumar P., Puttur F., Gregory L.G. et al. Pulmonary type-2 innate lymphoid cells in paediatric severe asthma: phenotype and response to steroids // *Eur Respir J.* - 2019. - Vol.54 (2). - P.75-80.

160. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tsolaki A.G., Kishore U. An insight into the diverse roles of surfactant proteins, SP-A and SP-D in innate and adaptive immunity // *Front. Immunol.* - 2012. - Vol.3. - P.131-135.

161. Nelson R.K., Bush A., Stokes J. et al. Eosinophilic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* - 2020. - Vol.8 (2). - P.465–473.

162. Nkadi P.O., Merritt T.A., Pillers D.A. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease // *Mol. Genet. Metab.* - 2009. - Vol.97(2). - P.95–101.

163. Noguee L.M. Genetic causes of surfactant protein abnormalities // *Curr. Opin. Pediatr.* - 2019. - Vol.31(3). - P.330–339.

164. NRAD. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. Royal College of Physicians: London, 2014.

165. O'Connor G., Lynch S.V., Bloomner G.E. et al. Early-life home environment and the risk of developing asthma among inner-city children // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2018. - Vol. 141. - P.1468-1475.

166. Okazaki S., Murai H., Kidoguchi S. et al. The biomarker salivary SP-D may indicate small airway inflammation and asthma exacerbation // *J. Investig.*

Allergol. Clin. Immunol. - 2017. - Vol.27 (5). - P.305–312.

167. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? // Eur. Respir. J. - 2014. - Vol.44 (6). - P.1666–1681.

168. Ordonez S.R., van Eijk M., Escobar Salazar N. et al. Antifungal activities of surfactant protein D in an environment closely mimicking the lung lining // Mol. Immunol. - 2019. - Vol.105. - P.260–269.

169. Ozkaya E., Sogut A., Küçükkoç M. et al. Sensitization pattern of inhalant allergens in children with asthma who are living different altitudes in Turkey // Int J Biometeorol. - 2015. - Vol.59 (11). - P.1685-1690.

170. Pastva A.M., Wright J.R., Williams K.L. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2007. - Vol.4 (3). - P.252–257.

171. Pelaia C., Paoletti G., Puggioni F. et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma // Front. Physiol. - 2019. - Vol.10. - P.1514.

172. Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al. Understanding asthma phenotypes: the WorldAsthma Phenotypes (WASP) international collaboration // ERJ Open. Res. - 2018. - Vol.4 (3). - P.13-18.

173. Pfeffer P.E., Mudway I.S., Grigg J. Air Pollution and Asthma: Mechanisms of Harm and Considerations for Clinical Interventions // Chest. - 2020. - Oct 24;S0012-3692(20)35106-0.

174. Raghavendran K., Willson D., Notter R.H. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Clin. - 2011. - Vol.27(3). - P.525–559.

175. Ribeiro V., Andrade J., Rose S. et al. Children with severe persistent asthma have disparate peripheral blood and lower airway eosinophil levels // J. Allergy Clin Immunol Pract. - 2019. - Vol.7 (7). - P.2494-2496.

176. Ross K.R., Gupta R., DeBoer M.D. et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study // Journal of Allergy and Clinical

Immunology. - 2020. - Vol.145 (1). - P.140-146.

177. Rutter C.E., Silverwood R.J., Williams H.C. et al. Are environmental factors for atopic eczema in ISAAC phase three due to reverse causation? // *J. Invest. Dermatol.* - 2019. - Vol. 139. - P.1023-1036.

178. Samoliński B., Raciborski F., Łaskawiec A. et al. *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)* // *Alergol. Pol.* - 2014. - Vol. 1. - P.10-18.

179. Schicht M., Rausch F., Finotto S. et al. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol.44(2). - P.447–456.

180. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol.44(1). - P.97–100.

181. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease // *Biomol Ther.* - 2015. - Vol.5(3). - P.1266–1283.

182. Shahpoury P., Zhang Z., Arangio A. et al. The influence of chemical composition, aerosol acidity, and metal dissolution on the oxidative potential of fine particulate matter and redox potential of the lung lining fluid // *Environ Int.* - 2021. - Vol.148:106343.

183. Sheffield P.E., Weinberger K.R., Kinney P.L. Climate change, aeroallergens, and pediatric allergic disease // *Mt Sinai J Med.* - 2011. - Vol.78. - P.78–84.

184. Shields M.D., AlQahtani F., Rivey M.P., McElnay J.C. Mobile direct observation of therapy (MDOT) - A rapid systematic review and pilot study in children with asthma // *PLoS One.* - 2018. - Vol.13 (2):e0190031.

185. Sierra-Vargas M.P., Montero-Vargas J.M., Debray-García Y. et al. Oxidative Stress and Air Pollution: Its Impact on Chronic Respiratory Diseases // *Int J Mol Sci.* - 2023. - Vol.24(1). - P.853.

186. Silverwood R.J., Rutter C.E., Mitchell E.A. et al. Are environmental risk factors for current wheeze in the International Study of Asthma and Allergies in

Childhood (ISAAC) phase three due to reverse causation? // *Clin. Exp. Allergy.* - 2019. - Vol.49. - P.430-441.

187. Siroux V., Bouzigon E. Asthma heterogeneity: the increasing genetic evidence // *Lancet Respir Med.* - 2019. - Vol.7(6). - P.469–471.

188. Singh N., Singh S. Interstitial Lung Diseases and Air Pollution: Narrative Review of Literature // *Pulm Ther.* - 2021. - Mar 10:1-12.

189. Sompornrattanaphan M., Thongngarm T., Ratanawatkul P. et al. The contribution of particulate matter to respiratory allergy // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* - 2020. - Vol.38. -P. 19–28.

190. Song W.J., Lee J.H., Kang Y. et al. Future risks inpatients with severe asthma // *Allergy Asthma Immunol Res.* - 2019. - Vol.11 (6).- P.763–778.

191. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J. et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite Farm children // *N Engl.J. Med.* - 2016. - Vol.375.- P. 411-421.

192. Suhaimi N.F., Jalaludin J., Mohd Juhari M.A. The impact of traffic-related air pollution on lung function status and respiratory symptoms among children in Klang Valley, Malaysia // *Int. J. Environ. Health Res.* - 2022. - Vol.32 (3). - P.535-546.

193. Sun Y., Shi Z., Lin Y. et al. Benzo(a)pyrene induces MUC5AC expression through the AhR/mitochondrial ROS/ERK pathway in airway epithelial cells // *Ecotoxicol Environ Saf.* - 2021. - Mar 1; 210:111857. Epub 2021 Jan 8.

194. Sweet D.G., Turner M.A., Stranak Z. et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C-enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory syndrome // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2017. - Vol.102 (6). - P.497–503.

195. Tai A., Tran H., Roberts M. et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* - 2014. - Vol.69 (9). - P.805-810.

196. Takaoka M., Suzuki K., Norback D. Current asthma, respiratory

symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan // *J Asthma*. - 2017. - Vol.54 (6). - P.652-661.

197. Tan K.S., Lim R.L., Liu J. et al. Respiratory viral infections in exacerbation of chronic airway inflammatory diseases: novel mechanisms and insights from the upper airway epithelium // *Front Cell Dev Biol*. - 2020. - Vol.8. - P.99.

198. Tanaka H., Nakatani E., Fukutomi Y. et al. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study // *Allergy*. - 2018. - Vol.73 (5). - P.1110-1118.

199. Tarín-Carrasco P., Im U., Geels C. et al. Contribution of fine particulate matter to present and future premature mortality over Europe: A non-linear response // *Environ. Int*. - 2021. - Aug.153:106517. Online ahead of print.

200. Tran H.M., Tsai F.J., Lee Y.L. et al. The impact of air pollution on respiratory diseases in an era of climate change: A review of the current evidence // *Sci Total Environ*. - 2023. - Vol.898. - P.166340.

201. Traina G., Bolzacchini E., Bonini M. et al. Role of air pollutants mediated oxidative stress in respiratory diseases // *Pediatr Allergy Immunol*. - 2022. - Jan.33 Suppl 27 (Suppl 27). - P.38-40.

202. Tully J.E., Hoffman S.M., Lahue K.G. et al. Epithelial NF- κ B orchestrates house dust mite-induced airway inflammation, hyperresponsiveness, and fibrotic remodeling // *J Immunol*. - 2013. - Vol.191 (12). - P.5811-5821.

203. Ujma S., Horsnell W.G., Katz A.A. et al. Nonpulmonary immune functions of surfactant proteins A and D // *J. Innate Immun*. - 2017. - Vol.9 (1). - P.3–11.

204. Ullmann N., Bossley C.J., Fleming L. et al. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma // *Allergy*. - 2013. - Vol.68 (3). - P.402-406.

205. van den Elshout F.J., van Herwaarden C.L., Folgering H.T. Effects of hypercapnia and hypocapnia on respiratory resistance in normal and asthmatic

subjects // *Thorax*. - 1991. - Vol. 46. - P.28–32.

206. Vargas M.H., Becerril-Ángeles M., Medina-Reyes I.S., Rascón-Pacheco R.A. Altitude above 1500 m is a major determinant of asthma incidence. An ecological study // *Respir Med*. - 2018. - Vol.135. - P.1-7.

207. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I. et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory // *Environ. Pollut*. - 2018. - Vol. 235. - P. 489–496.

208. Vieira F., Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of thpulmonary associated surfactant proteins A and D: the extrapulmonary role of these C type lectins // *Ann. Anat*. - 2017. - Vol.211. - P.184–201.

209. Villegas L., Stidham T., Nozik-Grayck E. Oxidativestress and therapeutic development in lung diseases // *J Pulmon Respirat Med*. - 2014. - Vol.4(4). - P.194.

210. Vinnikov D., Khafagy A., Blanc P.D. et al. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: Systematic review and meta-analysis // *ERJ Open Res*. - 2016. - Vol.2. - e00097–2015.

211. Wang J., Li P., Yu Y. et al. Pulmonarysurfactant-biomimetic nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity // *Science*. - 2020. - Vol.367 (6480). - P.367.

212. Wang Y., Li J., Wang L. et al.The impact of carbon monoxide on years of life lost and modified effect by individual- and city-level characteristics: Evidence from a nationwide time-series study in China // *Ecotoxicol Environ Saf*. - 2021. - Mar 1;210:111884. Epub 2021 Jan 8.

213. Weaver T.E. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C // *Biochim Biophys Acta*. - 1998. - Vol.1408(2–3). - P.173–179.

214. West C., Jenmalm M., Prescott S. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective // *Clin Exp Allergy*. - 2015. - Vol.45. - P. 43-53.

215. West J.B. High-altitude medicine // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2012.

- Vol. 6. - P.1229–1237.

216. Whitsett J.A., Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity // *Nat Immunol.* - 2015. - Vol.16 (1). -P.27-35.

217. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma // *Science.* - 1998. - Vol.282 (5397). - P.2258–2261.

218. Wilmore W., Aldrige K. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? // *Trends Microbiol.* - 2015. - Vol. 23. - P.389-91.

219. Wuyam B., Baillieul S., Doutreleau S., Vergès S. Adaptation to altitude in respiratory diseases // *Rev Mal Respir.* - 2022. - Vol.39(1). - P.26-33.

220. Wypych-Ślusarska A., Czech E., Kasznia-Kocot J. et al. Health inequalities among students of lower secondary school in Bytom, Poland // *Ann. Agric. Environ. Med.* - 2018. - Vol.25. - P. 4-8.

221. Xu J., Singhera G.K., Dorscheid D.R. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium // *Respir. Res.* - 2015. - Vol.16. - P.26.

222. Yousefi S., Sharma S.K., Stojkov D. et al. Oxidative damage of SP-D abolishes control of eosinophil extracellular DNA trap formation // *J. Leukoc. Biol.* - 2018. - Vol.104 (1). - P.205–214.

223. Zeitoun M., Wilk B., Matsuzaka A. et al. Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children // *Med Sci Sports Exerc.* - 2004. - Vol.36. - P.767–771.

224. Zhang J., Wang X., Vikash V. et al. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling // *Oxid Med Cell Longev.* - 2016; 2016:4350965.