

УДК 615.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/101/38

**ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В МЕСТНОСТЯХ КЫРГЫЗСТАНА, НАХОДЯЩИХСЯ
НА РАЗЛИЧНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ**

©Исмаилов И. Д., ORCID: 0000-0003-2670-3954, SPIN-код: 9977-0060, Ошский
государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, iismailov@oshsu.kg

©Калматов Р. К., ORCID: 0000-0002-0175-0343, SPIN-код: 1507-5220, д-р мед. наук,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, rkalmatov@oshsu.kg

©Топчубаева Э. Т., ORCID: 0000-0001-5214-2412, SPIN-код: 1560-2518,
Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан, elidatopchubaeva42@gmail.com

**CHANGES IN CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY
OF CHILDREN WITH RESPIRATORY DISEASES LIVING IN AREAS
OF KYRGYZSTAN AT DIFFERENT ALTITUDES**

©Ismailov I., ORCID: 0000-0003-2670-3954, SPIN-code: 9977-0060,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, iismailov@oshsu.kg

©Kalmatov R., ORCID: 0000-0002-0175-0343, SPIN-code: 1507-5220, Dr. habil.,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, rkalmatov@oshsu.kg

©Topchubaeva E., ORCID: 0000-0001-5214-2412, SPIN-code: 1560-2518,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, elidatopchubaeva42@gmail.com

Аннотация. Иммунологические аспекты заболеваний органов дыхания в связи с высотой могут оказать значительное влияние на патогенез и клинический ход заболевания. Цели исследования: изучение изменений клеточного и гуморального иммунитета у детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в местностях Кыргызстана, расположенных на различной высоте над уровнем моря. Использовались методы оценки клеточного и гуморального иммунитета у 209 детей, проживающих на различных высотах над уровнем моря в Кыргызстане. Результаты исследования способствуют более глубокому пониманию иммунологических механизмов, лежащих в основе заболеваний органов дыхания у детей в условиях высокогорья, что может иметь практическое значение для разработки более эффективных методов диагностики, профилактики и лечения таких заболеваний. Предполагается, что на большой высоте снижается количество аллергенов организма, в частности, уменьшается количество пылевых клещей, которые часто выступают в качестве провоцирующего фактора аллергических заболеваний органов дыхания.

Abstract. Immunological aspects of respiratory diseases due to altitude can have a significant impact on the pathogenesis and clinical course of the disease. Research objectives: to study changes in cellular and humoral immunity in children with respiratory diseases living in areas of Kyrgyzstan located at different altitudes above sea level. This study used methods to assess cellular and humoral immunity in 209 children living at various altitudes above sea level in Kyrgyzstan. Research results contribute to a deeper understanding of the immunological mechanisms underlying respiratory diseases in children at high altitudes, which may be of practical importance for the development of more effective methods for diagnosis, prevention and treatment of such diseases. It is assumed that at high altitude the number of allergens in the body decreases, in

particular, the number of dust mites, which often act as a provoking factor in allergic respiratory diseases.

Ключевые слова: бронхиальная астма, высокогорье, патогенез, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, патофизиология.

Keywords: bronchial asthma, high mountains, pathogenesis, cellular immunity, humoral immunity, pathophysiology.

Дыхательная система играет решающую роль в комплексе физиологических реакций, развивающихся у человека при повышении высоты проживания, позволяя адаптироваться к гипобарической гипоксии и переносить ее [1, 2]. При наличии заболеваний легких могут, с одной стороны, развиваться осложнения, однако, нередко отмечается улучшение течения заболевания, у лиц, проживающих на большой высоте [3-5].

Во всем мире на высоте более 1500 м постоянно проживают более 385 миллионов человек [3], а более 140 миллионов человек проживают на высоте выше 2500 м во всем мире [5, 6]. Эти люди проживают в условиях хронической гипобарической гипоксии.

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 неадаптивных реакций дыхательной системы здоровых людей и пациентов, с болезнями системы дыхания, проживающих на большой высоте над уровнем моря.

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 [7-9]. 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) [8, 10]. 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 [10, 11].

В полной мере необходимость расширения представлений об особенностях этих изменений относится к оценке характеристик этих процессов у детей в зависимости от проживания на различной высоте над уровнем моря. 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 заболеваниями легких, проживающих на разной высоте над уровнем моря и сравнение этих показателей с аналогичными параметрами здоровых детей, проживающих в тех же местностях.

Цель работы — анализ состояния клеточного и гуморального иммунитета детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих на различной высоте над уровнем моря.

Материал и методы исследования

На базе Ошской межобластной детской клинической больницы в отделении пульманологии проведено обследование 209 детей - жителей разных районов Кыргызстана, в

том числе 104 ребенка с хроническими заболеваниями органов дыхания (57 мальчиков и 47 девочек) и 105 здоровых детей (48 мальчиков и 56 девочек). 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 (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).

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.

Результаты и обсуждение

Частота диагностики болезней органов дыхания у детей из групп 2А, 2Б и 2В приведена, в Таблице 1. Установлено, что у обследуемых детей чаще всего (в 35,3-37,5% случаев) была диагностирована бронхиальная астма. Хронический бронхит был выявлен с частотой 23,5-30,0% в группах обследуемых с патологией органов дыхания, примерно с такой же частотой отмечался аллергический ринит, значительно реже (в 6,6-10,0% случаев) отмечался хронический синусит. При этом статистически значимых межгрупповых различий по частоте диагностики болезней системы дыхания в зависимости от высоты проживания детей установлено не было.

Таблица 1

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ

Заболевание	Группа 2А (n=34) г. Ош (880 м над у. м.)		Группа 2Б (n=40) с. Гулчо (1400 м над у. м.)		Группа 2В (n=30) с. Дароот-Коргон (3000 м над у. м.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аллергический ринит	11	32,4	10	25,0	8	26,7
Хронический бронхит	8	23,5	11	27,5	9	30,0
Бронхиальная астма	12	35,3	15	37,5	11	36,7
Хронический синусит	3	8,8	4	10,0	2	6,6

Оценка функции внешнего дыхания проводили неинвазивным методом спирометрии, при этом 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. При этом оценивали показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

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-общий), CD4 (Т-

хелперы), CD8 (цитотоксические- супрессоры), CD19 (В-лимфоциты), CD25 (Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2 и CD16 - НК-клетки).

Иммунофенотипирование 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 Ig A, 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).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для сравнительного анализа значений в группах применяли непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни в отношении количественных параметров (с учетом непараметрического распределения и высокой разницы дисперсий в группах) и критерий хи-квадрат в отношении категориальных переменных. При значении $p < 0.05$ результаты оценивались как статистически значимые.

В Таблице 2 приведены результаты исследования функции внешнего дыхания у обследуемых, проживающих в г. Ош (880 м над у м). 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 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ, % от должного ($M \pm m$)

Показатели	Дети, проживающие в г. Ош (880 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (3000 м над у. м.)	
	Группа 1А (n=38)	Группа 2А (n=34)	Группа 1Б (n=35)	Группа 2Б (n=40)	Группа 1В (n=32)	Группа 2В (n=30)
ЖЕЛ	96,1±2,5	85,7±4,5*	95,3±4,1	82,1±3,9*	94,6±3,9	76,5±5,8*#
ФЖЕЛ	98,1±5,4	86,4±3,1*	96,5±3,9	84,8±5,4*	95,8±6,6	79,2±4,3*
ОФВ1	105,7±6,3	94,2±4,0*	100,1±5,5	92,6±6,2	98,4±5,2	85,2±5,7#

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 1 (А, Б, В) по критерию Манна-Уитни; # - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 2 (А) по критерию Манна-Уитни; \$ - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 2 (Б) по критерию 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. 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. Анализ показателей ФВД у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (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. 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 ($p > 0,05$). Сравнение уровней 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 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно ниже такового в группе 2А ($p < 0,05$). 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 3000 м над уровнем моря, хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Сравнение значений ОФВ1 показало, что максимальными были уровни этого показателя у детей, проживающих в г. Ош. Минимальными были значения ОФВ1 у детей, проживающих на высоте 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. 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 уровни CD3-, CD25-, CD16-лимфоцитов, при этом достоверно повышено процентное содержание в периферической крови количества CD19-клеток (Таблица 3). Оценка абсолютных количеств лимфоцитов в обследуемых пациентах показала, что в основной группе были статистически значимо выше, чем в группе контроля уровни CD3- и CD16-клеток, повышены ($p < 0,05$) — уровни CD19.

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ,
 ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ (M±m)

Показатели	Дети, проживающие в г. Ош (880 м над уровнем моря)		Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над уровнем моря)		Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (3000 м над уровнем моря)	
	Группа 1А (n=38)	Группа 2А (n=34)	Группа 1Б (n=35)	Группа 2Б (n=40)	Группа 1В (n=32)	Группа 2В (n=30)
CD3, x103 /мкл %	1,47±0,15 62,2±3,4	1,25±0,10* 54,8±4,4*	1,52±0,21 63,5±4,9	1,29±0,12* 52,8±5,3*	1,50±0,12 59,4±3,7	1,29±0,16* 50,6±4,8*
CD4, x103 /мкл %	0,83±0,07 47,4±3,1	0,75±0,091 42,7±3,6	0,86±0,08 48,1±5,9	0,72±0,09 42,4±2,5	0,84±0,06 46,9±4,2	0,72±0,05* 38,7±2,9*
CD8, x103 /мкл %	0,56±0,06 29,3±3,3	0,54±0,02 23,8±2,1*	0,60±0,07 32,5±3,7	0,53±0,04 22,6±4,5*	0,56±0,06 35,1±3,1	0,45±0,04*# 25,8±3,5*
CD19, x103 /мкл %	0,57±0,10 18,1±2,2	0,74±0,05* 14,5±1,4*	0,55±0,08 17,0±1,8	0,69±0,03* 14,1±1,9*	0,52±0,05 15,9±1,4	0,69±0,06* 18,8±2,2#
CD25, x103 /мкл %	0,08±0,01 12,3±3,3	0,12±0,02 9,2±1,0*	0,10±0,01 13,8±1,9	0,11±0,02 9,0±1,4*	0,13±0,02 12,5±1,5	0,10±0,02* 8,4±1,0*
CD16, x103 /мкл %	0,38±0,04 12,0±1,8	0,29±0,03* 8,5±2,2*	0,43±0,03 13,6±1,5	0,24±0,05* 7,1±1,8*	0,42±0,02 11,8±1,1	0,24±0,06* 7,3±1,3*

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 1 (А, Б, В) по критерию Манна-Уитни; # - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 2 (А) по критерию Манна-Уитни; \$ - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 2 (Б) 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. 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 ($p < 0,05$) 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.

Изучение состояния клеточного звена иммунитета у детей, проживающих в с. Дароот-Коргон (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 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 3000 м над уровнем моря, по сравнению с соответствующими значениями в остальных группах. При этом статистически значимых различий по данному показателю в зависимости от высоты проживания над уровнем моря отмечено не было.

Оценка показателей относительного содержания в периферической крови CD4-лимфоцитов показало, 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 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было статистически значимо меньше, чем в группах 1Б и 2Б ($p < 0,05$).

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 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. В то же время у детей с заболеваниями органов дыхания величины процентного содержания клеток с фенотипом CD19 в периферической крови существенно не различались. 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 отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий в контрольных и основной группах. 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.

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 4). 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 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ,
 ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ (M±m)

Показатели	Дети, проживающие в г. Ош (880 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (3000 м над у. м.)	
	Группа 1А (n=38)	Группа 2А (n=34)	Группа 1Б (n=35)	Группа 2Б (n=40)	Группа 1В (n=32)	Группа 2В (n=30)
IgA, г/л	1,19±0,25	7,5±1,35*	1,15±0,12	9,3±1,3*	1,13±0,21	8,54±1,23*
IgM, г/л	1,15±0,21	3,42±1,60*	1,36±0,11	5,45±1,36*#	1,40±0,17	6,78±2,11*#
Ig G, г/л	6,56±0,44	5,29±0,32*	4,15±0,24	10,2±1,43*#	3,67±0,30	12,3±2,45*#
IgE, МЕ/мл	55,9±11,7	73,0±9,3*	62,4±9,6	92,8±10,1*#	66,5±7,2	105,7±9,7*#

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 1 (А, Б, В) по критерию Манна-Уитни; # - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 2 (А) по критерию Манна-Уитни

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 ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Сравнение концентраций иммуноглобулинов у детей из с. Дароот-Коргон (3000 м над уровнем моря), показало, что в этих группах при заболеваниях органов дыхания у обследуемых были значительно повышены ($p < 0,05$) относительно контрольных значений уровни всех исследуемых иммуноглобулинов А, М, G, E. Сопоставление 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 с. Гулчо (1400 м над уровнем моря). Значение показателя было достоверно выше, чем в группах 2А и 2В ($p < 0,05$).

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

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 ФНО- α (Таблица 5). 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 5

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ,
 ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗНОЙ ВЫСОТЕ НАД УРОВНЕМ МОРЯ (M \pm m)

Показатели	Дети, проживающие в г.Ош (880 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Гулчо (1400 м над у. м.)		Дети, проживающие в с. Дароот-Коргон (3000 м над у.м.)	
	Группа 1А (n=38)	Группа 2А (n=34)	Группа 1Б (n=35)	Группа 2Б (n=40)	Группа 1В (n=32)	Группа 2В (n=30)
	ИЛ-2, пг/мл	3,9 \pm 0,8	11,8 \pm 1,5*	5,8 \pm 0,5	24,3 \pm 3,8*#	6,4 \pm 1,1
ИЛ-4, пг/мл	4,1 \pm 1,6	25,8 \pm 3,2*	6,3 \pm 1,4	32,7 \pm 5,2*	5,9 \pm 0,8	39,8 \pm 5,2*#
ФНО- α , г/мл	11,5 \pm 2,9	97,4 \pm 17,6*	13,9 \pm 1,9	82,3 \pm 13,7*	9,3 \pm 2,6	88,6 \pm 8,3*
ИНФ- γ , пг/мл	42,3 \pm 5,4	25,2 \pm 3,8*	34,4 \pm 4,7	35,2 \pm 3,4#	39,8 \pm 3,6	30,6 \pm 2,2*

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 1 (А, Б, В) по критерию Манна-Уитни; # - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 2 (А) по критерию Манна-Уитни; \$ - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений групп 2 (Б) по критерию 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. 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 группе 2Б были достоверно выше у детей с наличием признаков заболеваний органов дыхания ($p < 0,05$) по сравнению с их уровнями в контроле. 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 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) таковых в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$).

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 3000 м над уровнем моря. Значение показателя было достоверно ниже выше в группах 2А и 2Б ($p < 0,05$). Уровень ФНО- α у детей с заболеваниями органов дыхания был максимальным у детей, проживающих в г. Ош, минимальным - в группе проживающих в с. Гулчо, последнее значение показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группах 2А и 2В. 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 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

($p < 0,05$). Особенности высокогорной среды могут существенно влиять как на здоровых людей, так и на лиц с ранее диагностированными болезнями системы дыхания [12, 13]. Известно, что с увеличением высота атмосферное давление снижается нелинейным образом [12, 14], 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 [15].

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 (ФВД). Предполагают, что на большой высоте также снижается аллергенная нагрузка на организм, в частности, уменьшается количество пылевых клещей, которые часто выступают в качестве провоцирующего фактора аллергических заболеваний органов дыхания [16, 17].

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 [13], 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 [13, 18].

Качество воздуха на большой высоте в развивающихся странах нередко страдает вследствие дыма, образующегося из-за сжигания в печах древесины и навоза [14, 19].

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. Выявленные изменения клинических проявлений заболеваний системы органов дыхания у детей, проживающих на различной высоте над уровнем моря сопровождались изменениями показателей иммунной системы. 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 [15, 10]. 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 [16]. Дополнительную роль может играть и повышенная влажность воздуха, способствующая увеличению частоты обострений болезней системы дыхания при проживании на высоте [16, 18, 20].

Вывод

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.

Список литературы:

1. Grissom C. K., Jones B. E. Respiratory health benefits and risks of living at moderate altitude // High Altitude Medicine & Biology. 2018. V. 19. №2. P. 109-115. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.014>
2. Wuyam B., Baillieux S., Doutreleau S., Vergès S. Adaptation to altitude in respiratory diseases // Revue des Maladies Respiratoires. 2022. V. 39. №1. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.11.004>
3. Ismailov I., Kılınc N., Magarde B. K., Musheer M., Ahmad S. A systematic review of the role of surfactants in bronchial asthma: Implications for pathogenesis and treatment of the disease // Gaceta Médica de Caracas. 2024. V. 132. №S1.
4. Cohen J. E., Small C. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998. V. 95. №24. P. 14009-14014. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14009>
5. 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 // Respiratory Medicine. 2018. V. 135. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.010>
6. West J. B. The physiologic basis of high-altitude diseases // Annals of internal medicine. 2004. V. 141. №10. P. 789-800. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-0001>
7. Vinnikov D., Khafagy A., Blanc P. D., Brimkulov N., Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis // ERJ open research. 2016. V. 2. №2.
8. Латышева Т. В., Варфоломеева М. П., Удалова В. А., Никонова М. Ф., Ярилин А. А. Взаимосвязь дисбаланса Th1-и Th2 лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // Иммунология. 2005. Т. 26. №3. С. 164-167. EDN: HRWYFJ.
9. Дугарова И. Д., Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. №4. С. 96-102. EDN: KVFBJN.
10. Agache I., Miller R., Gern J. E., Hellings P. W.,utel M., Muraro A., Peden D. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document // Allergy. 2019. V. 74. №3. P. 449-463. <https://doi.org/10.1111/all.13690>
11. Magrone T., Simone M., Altamura M., Munno I. Characterization of the immune inflammatory profile in obese asthmatic children // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). 2014. V. 14. №3. P. 187-195.
12. Tran H. M., Tsai F. J., Lee Y. L., Chang J. H., Chang L. T., Chang T. Y., Chuang H. C. The impact of air pollution on respiratory diseases in an era of climate change: A review of the current evidence // Science of the Total Environment. 2023. P. 166340. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166340>
13. West J. B. High-altitude medicine // American journal of respiratory and critical care medicine. 2012. V. 186. №12. P. 1229-1237. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1323CI>
14. Ph L., Künzli N., Ackermann-Liebrich U. Etude suisse sur la pollution de l'air et les maladies respiratoires chez l'adulte (SAPALDIA) // Schweiz Med Wochenschr. 1998. V. 128. P. 159-61.
15. Luks A. M., Swenson E. R. Travel to high altitude with pre-existing lung disease // European Respiratory Journal. 2007. V. 29. №4. P. 770-792.
16. 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. V. 46. №1. P. 28-32.

17. Zeitoun M. O., Wilk B. O., Matsuzaka A., KnOpfli B. H., Wilson B. A., Bar-Or O. Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children // *Medicine and science in sports and exercise*. 2004. V. 36. №5. P. 767-771. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000126466.67458.5b>
18. Jackson D. J., Gern J. E., Lemanske Jr R. F. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. V. 137. №3. P. 659-665. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.002>
19. 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. EDN: YTXWAF. <https://doi.org/10.21209/2227-9245-2018-24-2-22-38>
20. Bebic Z., Brooks Peterson M., Polaner D. M. Respiratory physiology at high altitude and considerations for pediatric patients // *Pediatric Anesthesia*. 2022. V. 32. №2. P. 118-125. <https://doi.org/10.1111/pan.14380>

References:

1. Grissom, C. K., & Jones, B. E. (2018). Respiratory health benefits and risks of living at moderate altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 19(2), 109-115. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.014>
2. Wuyam, B., Baillieul, S., Doutreleau, S., & Vergès, S. (2022). Adaptation to altitude in respiratory diseases. *Revue des Maladies Respiratoires*, 39(1), 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.11.004>
3. Ismailov, I., Kılınc, N., Magarde, B. K., Musheer, M., & Ahmad, S. (2024). A systematic review of the role of surfactants in bronchial asthma: Implications for pathogenesis and treatment of the disease. *Gaceta Médica de Caracas*, 132(S1).
4. Cohen, J. E., & Small, C. (1998). Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14009-14014. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14009>
5. Vargas, M. H., Becerril-Ángeles, M., Medina-Reyes, I. S., & Rascón-Pacheco, R. A. (2018). Altitude above 1500 m is a major determinant of asthma incidence. An ecological study. *Respiratory Medicine*, 135, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.010>
6. West, J. B. (2004). The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals of internal medicine*, 141(10), 789-800. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-0001>
7. Vinnikov, D., Khafagy, A., Blanc, P. D., Brimkulov, N., & Steinmaus, C. (2016). High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ open research*, 2(2).
8. Latysheva, T. V., Varfolomeeva, M. P., Udalova, V. A., Nikonova, M. F., & Yarilin, A. A. (2005). Vzaimosvyaz' disbalansa Th1-i Th2 limfotsitov i formy bronkhial'noi astmy. *Immunologiya*, 26(3), 164-167. (in Russian).
9. Dugarova, I. D., Anaev, E. Kh., & Chuchalin, A. G. (2009). O roli tsitokinov pri bronkhial'noi astme. *Pul'monologiya*, (4), 96-102. (in Russian).
10. Agache, I., Miller, R., Gern, J. E., Hellings, P. W., Jutel, M., Muraro, A., ... & Peden, D. (2019). Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*, 74(3), 449-463. <https://doi.org/10.1111/all.13690>
11. Magrone, T., Simone, M., Altamura, M., & Munno, I. (2014). Characterization of the immune inflammatory profile in obese asthmatic children. *Endocrine, Metabolic & Immune*

Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 14(3), 187-195.

12. Tran, H. M., Tsai, F. J., Lee, Y. L., Chang, J. H., Chang, L. T., Chang, T. Y., ... & Chuang, H. C. (2023). The impact of air pollution on respiratory diseases in an era of climate change: A review of the current evidence. *Science of the Total Environment*, 166340. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166340>

13. West, J. B. (2012). High-altitude medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(12), 1229-1237. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1323CI>

14. Ph, L., Künzli, N., & Ackermann-Lieblich, U. (1998). Etude suisse sur la pollution de l'air et les maladies respiratoires chez l'adulte (SAPALDIA). *Schweiz Med Wochenschr*, 128, 159-61.

15. Luks, A. M., & Swenson, E. R. (2007). Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *European Respiratory Journal*, 29(4), 770-792.

16. Van den Elshout, F. J., Van Herwaarden, C. L., & Folgering, H. T. (1991). Effects of hypercapnia and hypocapnia on respiratory resistance in normal and asthmatic subjects. *Thorax*, 46(1), 28-32.

17. Zeitoun, M. O., Wilk, B. O., Matsuzaka, A., KnOpfli, B. H., Wilson, B. A., & Bar-Or, O. (2004). Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(5), 767-771. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000126466.67458.5b>

18. Jackson, D. J., Gern, J. E., & Lemanske Jr, R. F. (2016). The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(3), 659-665. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.002>

19. Shcherbatyuk, A. P. (2018). Regional'nyi aspekt ekologicheskoi bezopasnosti vozduшной среды городов в условиях внетригонтинентальной межгорных котловин. *Vestnik Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta*, 24(2), 22-38. <https://doi.org/10.21209/2227-9245-2018-24-2-22-38>

20. Bebic, Z., Brooks Peterson, M., & Polaner, D. M. (2022). Respiratory physiology at high altitude and considerations for pediatric patients. *Pediatric Anesthesia*, 32(2), 118-125. <https://doi.org/10.1111/pan.14380>

Работа поступила
в редакцию 29.02.2024 г.

Принята к публикации
08.03.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Исмаилов И. Д., Калматов Р. К., Топчубаева Э. Т. Изменения клеточного и гуморального иммунитета детей с заболеваниями органов дыхания, проживающих в местностях Кыргызстана, находящихся на различной высоте над уровнем моря // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №4. С. 345-356. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/101/38>

Cite as (APA):

Ismailov, I., Kalmatov, R., & Topchubaeva, E. (2024). Changes in Cellular and Humoral Immunity of Children with Respiratory Diseases Living in Areas of Kyrgyzstan at Different Altitudes. *Bulletin of Science and Practice*, 10(4), 345-356. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/101/38>