

© Алеманова Г.Д., Балаболкин И.И., 2009

Г.Д. Алеманова, И.И. Балаболкин

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург, РФ

Целью исследования являлось определение клинико-иммунологической эффективности гипобарической гипоксической стимуляции (ГГС) при лечении бронхиальной астмы (БА) у детей и подростков на этапе реабилитации. В работе исследованы клинико-иммунологические параметры у 104 пациентов (56 детей и 48 подростков), больных верифицированной atopической БА средней степени тяжести, в периоде ремиссии до и после курса ГГС в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1». Клиническая эффективность ГГС выражалась в уменьшении частоты, тяжести, длительности приступов бронхообструкции, улучшении эффективности бронхоспазмолитиков, удлинении межприступных периодов. Отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов и показателей гуморального иммунитета.

**Ключевые слова:** дети, подростки, бронхиальная астма, барокамерная гипоксия, иммунный статус, цитокины.

---

The aim of present study was to estimate clinical and immunologic efficacy of hypobaric hypoxic stimulation (HHS) in treatment of children and adolescents with bronchial asthma in stage of rehabilitation. Clinical and immunological parameters were studied in 104 patients (56 children and 48 adolescents) with proved moderate atopic bronchial asthma in remission before and after HHS course in multisided medical hypobaric barocamera «Ural-1». Clinical efficacy of HHS was presented as decreasing of frequency, severity and duration of bronchoobstructive episodes and in prolongation of asymptomatic periods. Serum level of pro-inflammatory cytokines and parameters of humoral immunity decreased.

**Key words:** children, adolescents, bronchial asthma, hypobaric hypoxic stimulation, immune state, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний, которое поражает людей всех возрастов и представляет серьезную медико-социальную проблему. Особую социальную значимость пред-

ставляет БА у подростков, что определяет актуальность единых подходов к диагностике, лечению и профилактике данного заболевания [1]. Изменение иммунного статуса при БА определяется вовлечением как гуморальных, так и клеточных меха-

### **Контактная информация:**

Алеманова Галина Дмитриевна – к.м.н., доц. каф. детских болезней ОрГМА

Адрес: 460000 г. Оренбург, ул. Советская, 6

Тел.: (3532) 31-02-71, факс: 77-24-59, E-mail: galina.alemanova@bk.ru

Статья поступила 14.05.09, принята к печати 23.09.09.

низмов иммунитета [2]. Расстройство иммунных механизмов является одним из многочисленных факторов, влияющих на развитие воспалительных изменений в легких [3]. В развитии воспаления дыхательных путей при БА активно участвуют провоспалительные цитокины, которые влияют на тяжесть заболевания [4–6].

Представляется перспективным использование прерывистой гипобарической гипоксической стимуляции (ГГС) в комплексе реабилитационных мероприятий при БА [7–9]. Гипоксibarотерапия (ГБТ) не вызывает осложнений и побочных неблагоприятных эффектов [10]. Положительное влияние ГГС на течение БА у детей на уровне иммунной системы может быть опосредовано перестройкой механизмов нейрогуморальной регуляции, активизацией стресс-лимитирующих систем срочной адаптации с формированием длительного структурного следа адаптивной памяти, направленных на компенсацию дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе [11, 12].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение клинико-иммунологической эффективности влияния ГГС при лечении БА у детей и подростков.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 104 пациента в возрасте от 7 до 16 лет, больных верифицированной атопической БА средней степени тяжести в периоде ремиссии, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 56 детей в возрасте от 7 до 11 лет, 2-я группа – 48 подростков 12–16 лет. В год, предшествующий лечению в барокамере, при обострении заболевания для купирования симптомов БА все пациенты получали  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, глюкокортикостероиды по показаниям. Перед проведением курса ГБТ все больные были в состоянии ремиссии, которая длилась 3–6 месяцев и была обусловлена противовоспалительной базисной терапией (ингаляционные кортикостероиды при среднетяжелой БА).

Курс ГГС в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1» проводили по стандартной методике [13]. Длительность лечения составила 24 сеанса продолжительностью 1 ч. Каждый лечебный сеанс состоял из подъема, пребывания на «высоте» и спуска. Адаптацию к барокамерной гипоксии осуществляли путем постепенного подъема детей со скоростью 2–3 м/с, начиная с «высоты» 1000 м, с ежедневным прибавлением по 500 м до конечной высоты 3500 м, с последующим проведением сеансов на указанной высоте. Выбор конечной высоты 3500 м был обусловлен тем, что именно на ней достигается клинический эффект, кроме того ее превышение вызывает ряд побочных реакций в виде утомляемости, повышенной сонливости, ощущения дискомфорта. Спуск осуществляли со скоростью 1–3 м/с.

Клиническая эффективность ГБТ была изучена по

данным анамнеза через год после курса лечения в барокамере по результатам клинического наблюдения (через 1, 3, 6 месяцев и 1 год), анкетирования и медицинской документации. Для оценки эффективности лечения в год, предшествующий курсу ГБТ, и в год, последующий за ним, сравнивали основные клинические признаки тяжести течения БА (частота, тяжесть, длительность приступов бронхообструкции, ночные симптомы, резистентность к лекарственным препаратам) и длительность ремиссий [14]. Признаки заболевания ранжировали по 5-балльной системе [15] в зависимости от степени их выраженности. Степень тяжести БА оценивали по сумме баллов указанных признаков: легкую степень тяжести констатировали при сумме баллов до 8 (приступы 1–3 раза в месяц, эпизодически, кратковременные, легкие, иногда в виде приступа кашля, исчезают спонтанно или после однократного приема бронхолитиков короткого действия либо антигистаминных препаратов 2-го поколения), средняя степень тяжести – до 12 баллов (приступы 2–3 раза в неделю, средней тяжести, несколько часов, ночные, купируются ежедневным назначением  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, эуфиллином, по показаниям глюкокортикостероидами) и тяжелое течение БА при 13 баллов и более (приступы 4–5 раз в неделю либо ежедневно, до 12–24 ч, ночные – по несколько раз, обострения частые, купируются ежедневным назначением  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в сочетании с глюкокортикостероидами, эуфиллином по показаниям).

Оценку иммунного статуса проводили по параметрам клеточного и гуморального иммунитета до и после курса ГГС. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценена путем определения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса по отношению к тест-культуре *St. aureus*. Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) изучали в реакции иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва). Уровень IgA, IgM, IgG сыворотки крови определяли в реакции иммунодиффузии, IgE – методом ИФА с использованием наборов фирмы «АлкорБио». Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) изучали в реакции преципитации с раствором полиэтиленгликоля. Содержание цитокинов в сыворотке крови (IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL4, IL5, IL18) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с рекомендациями фирмы изготовителя («Протеиновый контур», Санкт-Петербург; «Biosource international», USA; «Bender Medsustens», USA). Полученные данные обработаны статистическими методами с использованием программы «Биостатистика». Выявление статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществляли на основе t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и их обсуждение

Данные анамнеза, клинического и аллергологического обследования позволили выявить наличие этиологических факторов риска формирования заболевания: отягощенная наследственность по аллергии выявлена у 90% пациентов, у матерей

Таблица 1

**Уровень цитокинов в сыворотке крови детей и подростков, страдающих среднетяжелой БА в периоде ремиссии до курса ГГС**

Показатели	Нормальное значение	Дети с БА	Подростки с БА
IL1 $\beta$ , пг/мл	31,08 $\pm$ 1,07	72,64 $\pm$ 4,21 <sup>1</sup>	67,04 $\pm$ 3,34 <sup>1</sup>
IL4, пг/мл	18,5 $\pm$ 1,5	135,04 $\pm$ 3,26 <sup>1</sup>	74,97 $\pm$ 5,68 <sup>1,2</sup>
IL5, пг/мл	4,4 $\pm$ 0,48	14,11 $\pm$ 1,16 <sup>1</sup>	27,28 $\pm$ 4,82 <sup>1,2</sup>
IL18, пг/мл	81,0 $\pm$ 3,79	247,7 $\pm$ 24,77 <sup>1</sup>	377,82 $\pm$ 7,98 <sup>1,2</sup>
IFN $\gamma$ , пг/мл	26,7 $\pm$ 2,7	56,5 $\pm$ 3,25 <sup>1</sup>	65,88 $\pm$ 2,86 <sup>1,2</sup>

$p < 0,05$ : <sup>1</sup>при сравнении с нормой, <sup>2</sup>при сравнении показателей между 1-й и 2-й группой.

выявлялась патология беременности в 52% случаев, патология периода новорожденности отмечалась у 35% детей, искусственное вскармливание получали 52% детей, непосредственной причиной первого бронхообструктивного синдрома явились ОРВИ в 46% случаев. У всех больных выявлена поливалентная сенсibilизация.

Таким образом, подтверждается роль наследственности, раннего искусственного вскармливания и частых вирусных инфекций в предрасположенности к развитию БА

У всех больных БА в период ремиссии при отсутствии клинических проявлений заболевания выявлялись изменения сывороточного содержания цитокинов (табл. 1).

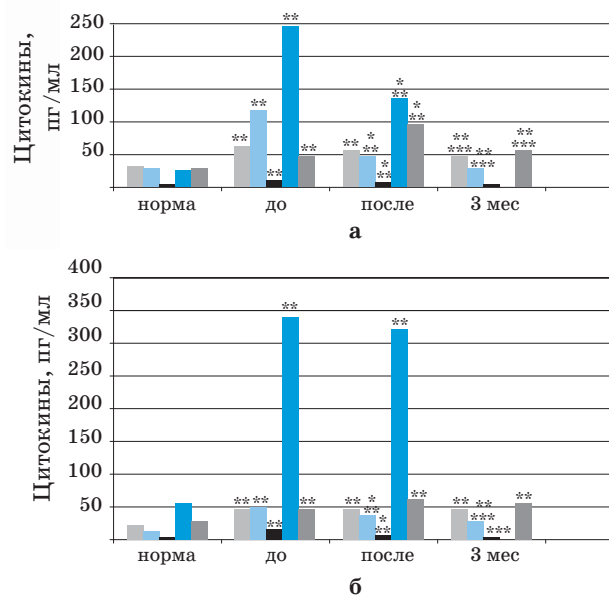
Как видно из табл. 1, средние значения всех изученных показателей цитокинового профиля у детей и подростков со среднетяжелой БА были статистически достоверно выше нормальных значений ( $p < 0,05$ ). При сравнении всех указанных показателей в зависимости от возраста детей при среднетяжелой БА оказалось, что подавляющее большинство параметров было статистически достоверно выше у подростков по сравнению с детьми препубертатного возраста ( $p < 0,05$ ), кроме уровня IL1 $\beta$ , который имел примерно одинаковое значение у детей и подростков, а концентрация IL4 была достоверно выше у детей, чем у подростков.

Таким образом, при определении показателей цитокинового профиля в сыворотке крови при среднетяжелой БА в период ремиссии установлено, что уровень цитокинов значительно повышен и несколько больше у подростков. В целом, характеризуя цитокиновый профиль до ГБТ следует отметить, что в период ремиссии БА повышенное содержание провоспалительных цитокинов очевидно пропорционально активности аллергического воспаления и степени компенсации процесса, что требует проведения реабилитационных программ.

Поскольку курс ГГС допустимо проводить только во время ремиссии, то ее влияние на показатели гомеостаза изучали в этот период – перед, сразу после курса лечения в барокамере и 3 месяца спустя. В течение этого срока у всех больных сохранялось состояние ремиссии.

Анализ динамики изученных показателей цитокинового профиля показал, что курс ГГС оказывает благоприятное влияние на указанные показатели у больных БА и выраженность этого влияния несколько зависит от возраста ребенка (рис. 1).

При БА средней степени тяжести у детей все показатели цитокинового профиля достоверно улучшились под влиянием курса ГГС. Так, концентрация IL4, IL5 и IL18 была достоверно снижена после окончания ГБТ, причем уровень IL4 еще в большей степени (достоверно) снизился в катамнезе спустя 3 месяца. Концентрация IL1 $\beta$  достоверно уменьшилась только через 3 месяца после окончания лечения. Уровень IFN $\gamma$  достоверно повысился сразу после лечения в барокамере, но через 3 месяца достоверно снизился и был уже



**Рис. 1.** Динамика цитокинов после ГБТ у детей (а) и подростков (б) со среднетяжелой БА.

$p < 0,05$ : \*при сравнении показателей до и после ГБТ, \*\*при сравнении с нормой, \*\*\*при сравнении показателей до и через 3 мес после ГБТ; 1-й столбик – IL1 $\beta$ , 2-й столбик – IL4, 3-й столбик – IL5, 4-й столбик – IL18, 5-й столбик – IFN $\gamma$ .

Таблица 2

## Динамика иммунологических показателей в процессе курса ГГС у детей при среднетяжелой БА

Иммунологические показатели	Контрольная группа	До курса ГГС	После курса ГГС
Лейкоциты, $10^9$ /л	5,37±0,11	5,98±0,34	5,63±0,26
Лимфоциты, %	46,10±0,94	49,33±3,22	47,92±2,54
Лимфоциты, $10^9$ /л	2,48±0,07	2,97±0,30	2,73±0,23
CD +, %	62,5±0,77	57,25±2,43 <sup>1</sup>	55,33±3,44 <sup>1</sup>
CD3 +, $10^9$ /л	1,545±0,04	1,72±0,22	1,58±0,14
CD4 +, %	40,35±0,97	39,25±2,52	37,50±2,54
CD4 +, $10^9$ /л	1,18±0,03	1,15±0,02	1,04±0,12
CD8 +, %	23,68±0,61	25,00±1,39	26,17±2,78
CD8 +, $10^9$ /л	0,59±0,02	0,74±0,03 <sup>1</sup>	0,70±0,09
CD19 +, %	16,03±0,65	16,75±1,44	14,83±1,14
CD19 +, $10^9$ /л	0,39±0,02	0,48±0,03 <sup>1</sup>	0,42±0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	49,18±0,84	44,00±2,74	43,50±2,01 <sup>1</sup>
Эозинофилы, %	3,11±0,33	5,75±0,86 <sup>1</sup>	2,17±0,64 <sup>2</sup>
ФП, %	57,58±1,33	53,00±3,06	57,33±1,27
ФИ	4,24±0,10	3,73±0,19 <sup>1</sup>	3,74±0,27
IgA, г/л	1,07±0,04	2,01±0,15 <sup>1</sup>	2,16±0,12 <sup>1</sup>
IgM, г/л	1,18±0,03	2,24±0,15 <sup>1</sup>	2,37±0,08 <sup>1</sup>
IgG, г/л	10,34±0,27	12,03±0,74 <sup>1</sup>	11,00±0,70
IgE, МЕ/л	40,67±3,31	437,25±25,38 <sup>1</sup>	234,25±27,36 <sup>1,2</sup>
ЦИК, ед. опт. плотн.	56,70±1,91	96,00±9,17 <sup>1</sup>	73,25±5,94 <sup>1,2</sup>

Здесь и в табл. 3:  $p < 0,05$ : <sup>1</sup> при сравнении с контрольной группой, <sup>2</sup> при сравнении показателей до и после ГГС.

незначительно выше, чем до лечения. У этой подгруппы детей почти все показатели после лечения оставались достоверно выше нормы, кроме уровня IL5, который приблизился к нормальному значению. Относительно  $IFN\gamma$  следует учитывать, что он ингибирует иммунные реакции, связанные с активацией Т-хелперов 2-го типа, и, являясь антагонистом IL4, оказывает супрессивное действие на выработку IgE, с этих позиций увеличение  $IFN\gamma$  после ГБТ при аллергическом воспалении может расцениваться как противовоспалительный эффект. Известно, что IL18 является одним из патогенетических звеньев аллергического воспаления. Уменьшение сывороточного содержания данного провоспалительного (плейотропного) цитокина, очевидно, может влиять на выраженность аллергического воспаления, что имеет существенную роль в проявлении положительного клинического эффекта ГГС [16].

В группе подростков уровень IL4 достоверно снизился после лечения в барокамере, но в катанезе через 3 месяца снижение данного показателя не достигло значения нормы. Концентрация IL5 достоверно снизилась сразу после лечения и через 3 месяца, в этот период уровень IL5 приблизился к норме ( $p > 0,05$ ). Уровень  $IFN\gamma$ , IL1 $\beta$  и IL18 существенно не изменился.

Таким образом, курс ГГС приводит к снижению содержания провоспалительных цитокинов, что выражалось в снижении продукции IL1 $\beta$ , IL4, IL18 и концентрации IL5 – маркера эозинофильного воспаления. Следует отметить, что благопри-

ятное влияние ГБТ на цитокиновый профиль больных, страдающих БА, более выражено у детей, чем у подростков.

Анализируя механизмы регуляции, с которыми могла быть связана нормализация иммунных показателей и улучшение течения заболевания, необходимо отметить, что в ходе ГГС происходили повышение содержания суммарных 11-ОКС в крови с преобладанием физиологически активной, свободной фракции гормонов и снижение содержания гистамина в крови [10].

При изучении иммунограммы у обследованных детей было выявлено отклонение от нормальных значений 10 показателей из 20 (табл. 2), а у подростков – 14 (табл. 3).

Следовательно, дисбаланс иммунитета был не совсем идентичен у детей разного возраста. Но вне зависимости от возраста были повышены параметры аллергического воспаления: кроме указанных выше провоспалительных цитокинов, количество IgA, IgM, IgE, ЦИК и CD19-клеток, относительное количество эозинофилов. Анализ результатов изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей, больных БА, обеих групп в целом не противоречит литературным данным по характеристике иммунологических параметров у данных больных [4–7]. Хотя дисбаланс иммунных показателей был не совсем идентичен у детей разного возраста, но курс ГГС привел у обеих групп к достоверному изменению (улучшению) одних и тех же показателей воспаления: процентного содержания эозинофилов, количества IgE и ЦИК.

Таблица 3

**Динамика иммунологических показателей в процессе курса ГГС у подростков при среднетяжелой БА**

Иммунологические показатели	Контрольная группа	До курса ГГС	После курса ГГС
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,01±0,16	5,91±0,56	5,11±0,25 <sup>1</sup>
Лимфоциты, %	42,27±0,92	54,47±2,93 <sup>1</sup>	52,27±2,37 <sup>1</sup>
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,56±0,09	3,17±0,27 <sup>1</sup>	2,69±0,20
CD +, %	61,91±1,13	52,33±3,01 <sup>1</sup>	50,13±2,69 <sup>1</sup>
CD3 +, 10 <sup>9</sup> /л	1,55±0,05	1,62±0,16	1,36±0,13
CD4 +, %	43,25±1,12	34,20±2,24 <sup>1</sup>	33,93±2,08 <sup>1</sup>
CD4 +, 10 <sup>9</sup> /л	1,285±0,04	1,03±0,08 <sup>1</sup>	0,92±0,09 <sup>1</sup>
CD8 +, %	23,34±0,69	22,33±1,53	22,27±1,55
CD8 +, 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,03	0,69±0,07	0,60±0,06
CD19 +, %	16,05±0,70	19,0±1,53	16,20±1,18
CD19 +, 10 <sup>9</sup> /л	0,23±0,04	0,60±0,08 <sup>1</sup>	0,44±0,04 <sup>1</sup>
Сегментоядерные нейтрофилы, %	52,39±1,08	44,27±2,77 <sup>1</sup>	41,40±2,26 <sup>1</sup>
Эозинофилы, %	2,57±0,30	4,40±0,79 <sup>1</sup>	2,20±0,28 <sup>2</sup>
ФП, %	59,50±1,14	47,93±2,92 <sup>1</sup>	50,33±3,26 <sup>1</sup>
ФИ	4,13±0,12	3,27±0,18 <sup>1</sup>	3,48±0,23 <sup>1</sup>
IgA, г/л	1,26±0,05	1,72±0,17 <sup>1</sup>	1,7±0,13 <sup>1</sup>
IgM, г/л	1,16±0,04	1,70±0,13 <sup>1</sup>	1,62±0,18 <sup>1</sup>
IgG, г/л	11,21±0,31	12,80±0,85	11,33±0,49
IgE, МЕ/л	42,75±4,52	523,13±50,68 <sup>1</sup>	250,80±27,33 <sup>1,2</sup>
ЦИК, ед. опт. плотн.	64,34±1,61	102,2±7,63 <sup>1</sup>	67,53±5,77 <sup>2</sup>

Реализуя адаптивный эффект к гипоксии путем увеличения мощности систем захвата и транспорта кислорода, стресс-лимитирующих и антиоксидантных систем, применительно к иммунной системе организм переводит ее функционирование на качественно новый уровень, отличающийся от исходного фонового состояния [11].

Таким образом, высокие показатели аллергического воспаления, сохраняющиеся в периоде ремиссии БА, снижаются под влиянием прерывистой гипоксии, но, хотя выраженность воспаления уменьшается, показатели иммунограммы и цитокинового профиля полностью не нормализуются.

Результаты анализа эффективности лечения показали, что курс ГГС оказался эффективным для больных обеих групп. При сравнении эффективности лечения в зависимости от возраста детей особых различий не выявлено. После ГБТ через год после курса лечения в барокамере по результа-

там клинического наблюдения (через 1, 3, 6 месяцев и 1 год), анкетирования и медицинской документации у всех обследованных больных основные показатели (частота, тяжесть, длительность приступов бронхообструкции, резистентность к лекарственным средствам) и общая сумма баллов оценки всех признаков статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшаются (табл. 4). Анализ полученных результатов показал, что курс ГГС приводит к улучшению течения БА у больных на протяжении года. После ГБТ оказалось возможным снизить прием бронходилататоров у больных со средней степенью тяжести БА на 35%, эуфиллина – на 34%, антигистаминных препаратов – на 28%.

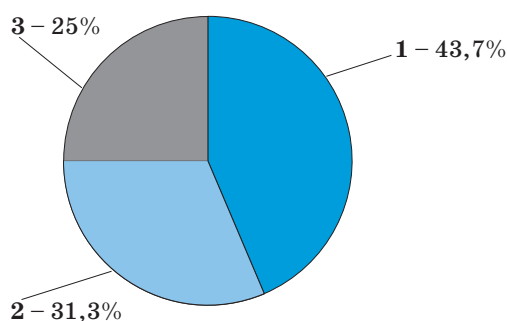
В зависимости от степени снижения общего количества баллов положительный результат лечения через год после ГГС у всех обследованных больных составил 75%. Согласно разности баллов в анамнезе и катамнезе в течение года чаще

Таблица 4

**Сравнение клинических показателей в год, предшествующий ГБТ и последующий за ней**

Показатели, баллы	Дети (n=56)		Подростки (n=48)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Частота приступов	3,2±0,09	2,1±0,06 <sup>1</sup>	3,1±0,10	2,2±0,06 <sup>1</sup>
Тяжесть приступа	3,7±0,11	2,3±0,14 <sup>1</sup>	3,7±0,13	2,3±0,13 <sup>1</sup>
Эффективность терапии	3,6±0,13	2,7±0,13 <sup>1</sup>	3,5±0,09	2,4±0,13 <sup>1</sup>
Длительность приступа	1,6±0,07	1,1±0,05 <sup>1</sup>	1,4±0,07	1,1±0,05 <sup>1</sup>
Сумма баллов	11,8±0,2	8,1±0,26 <sup>1</sup>	11,6±0,2	7,8±0,32 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после курса ГГС.



**Рис. 2.** Результаты ГГС при среднетяжелой БА. 1 – хороший, 2 – удовлетворительный, 3 – неудовлетворительный.

констатирован хороший клинический эффект (у 43,7%) и несколько реже удовлетворительный (у 31,3%), не имели клинического эффекта 25% больных (рис. 2).

Таким образом, анализ полученных клинических данных выявил, что курс ГГС приводит к контролируемому течению БА и может быть включен в программу реабилитации детей и подростков, больных БА [7, 8].

Для решения вопроса о возможности прогнозирования эффективности ГГС по отдельным показателям гомеостаза было ретроспективно проведено сравнение у 3 групп больных с известным результатом лечения (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный) параметров иммунитета до баротерапии. При ретроспективном сравнении у 3 групп больных с известным результатом лечения показателей иммунитета перед курсом барокамерной гипоксии были выявлены параметры, статистически достоверно различающиеся в группах с разным эффектом, который имел связь с данными показателями. У больных с хорошим клиническим результатом по сравнению с группой с неудовлетворительным результатом перед курсом ГГС в сыворотке крови были выше содержание IL5, относительное количество CD4-клеток, CD3-клеток и CD19-клеток.

Таким образом, для больных с хорошим клиническим эффектом характерны более высокие показатели аллергического воспаления.

При достоверных различиях до лечения средних значений показателей в разных группах дан-

ные показатели можно использовать для прогнозирования эффекта лечения у конкретного больного только при различном разбросе величины показателя в группах: если разброс в группах существенно различается, вероятность прогнозирования эффекта становится возможной. При учете у больных в группах с разным эффектом разброса показателей гомеостаза, с которыми имел связь результат лечения, было выявлено несколько отдельных параметров сыворотки крови, позволяющих прогнозировать перед курсом ГГС вероятность ее эффекта. Средние значения этих показателей и их разброс в разных группах приведены в табл. 5.

Анализ приведенных в табл. 5 данных показывает, что у больных БА в период ремиссии перед курсом ГГС вероятность хорошего эффекта можно прогнозировать при высоком содержании в сыворотке крови IL5 (более 60 пг/мл), относительного количества CD19-клеток (больше 25%) и CD4-клеток (больше 45%).

Анализ динамики показателей в процессе ГВТ у каждого больного выявил существенные различия степени уменьшения двух показателей, занимающих существенное место в аллергическом воспалении (IL5 и IL18), у больных разных групп. После курса ГГС уменьшение сывороточного IL5 в группе больных с хорошим эффектом лечения колебалось в пределах 1,2–11,3 раза, в группе с удовлетворительным эффектом – в пределах 1,2–1,6 раза, с неудовлетворительным эффектом – в пределах 1,3–1,4 раза. Содержание IL18 изменилось не у всех больных, максимальное уменьшение его содержания в группе больных с хорошим эффектом в 7,6 раза, с удовлетворительным – в 1,7 раза, с неудовлетворительным эффектом – в 1,2 раза. Таким образом, установлена возможность прогнозирования хорошего эффекта при уменьшении после курса баролечения содержания IL5 и IL18 более чем в 2 раза. Важно учитывать, что в группах с хорошим и удовлетворительным эффектом после ГВТ уменьшилась выраженность аллергического воспаления: содержание IL4, IL5, IL18, а также уровень IgE и процентное содержание эозинофилов достоверно уменьшились, а количество IFN $\gamma$  достоверно увеличилось; причем содержание IL5 в группе с удовлетворительным эффектом в обеих группах стало достоверно мень-

Таблица 5

**Существенные для прогнозирования различия показателей до лечения в группах больных с разным результатом ГГС**

Показатели	Средние значения показателей, достоверно различающихся в сравниваемых группах		Разброс показателя в разных группах		
	хороший результат	неудовлетворительный результат	хороший результат	удовлетворительный результат	неудовлетворительный результат
IL5, пг/мл	29,48±5,11	11,15±2,60	7–108	9–59	6–17
CD19, %	21,51±0,88	14,55±0,23	12–32	11–22	11–21
CD4, %	42,36±1,75	34,36±2,42	20–58	21–41	15–23

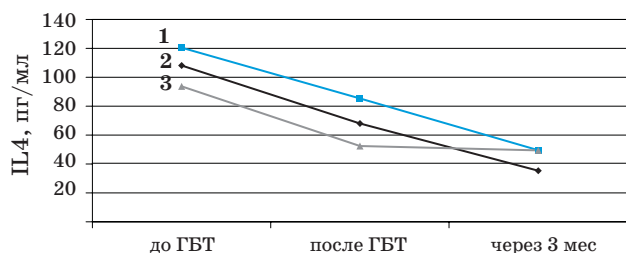


Рис. 3. Динамика П4 у больных с разным клиническим эффектом ГБТ.

Здесь и на рис. 4–6: 1 – удовлетворительный, 2 – хороший, 3 – неудовлетворительный.

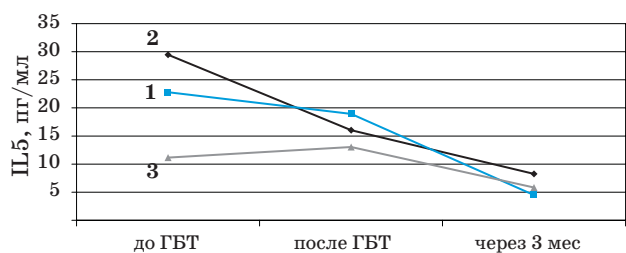


Рис. 4. Динамика П5 у больных с разным клиническим эффектом ГБТ.

ше только через 3 месяца после курса ГБТ, что свидетельствует о наличии структурного следа долговременной адаптации; остальные показатели были достоверно лучше уже сразу после курса ГГС. Увеличение содержания  $IFN\gamma$ , вероятно, связано с его противовоспалительным действием.

Таким образом, динамика показателей во многом совпадала у больных с хорошим и удовлетворительным эффектом, но была несколько иной при неудовлетворительном клиническом эффекте (рис. 3–6).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков. Аллергология. 2005; 2: 41–47.
2. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. и др. Состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсibilизации. Аллергология. 2005; 2: 23–26.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. М.: Медицина, 2007.
4. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы. Рос. аллергол. журн. 2007; 4: 9–17.
5. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии. Рос. аллергол. журн. 2007; 1: 5–15.
6. Пагава К.И., Мамучишвили И.Г., Сукоян Г.В. Нейрогормональные и иммунные нарушения у подростков с бронхиальной астмой. Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2004; 5: 31–34.
7. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. Пермь: ИПК «Звезда», 2001.
8. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002; 42: 81–98.
9. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подрост-

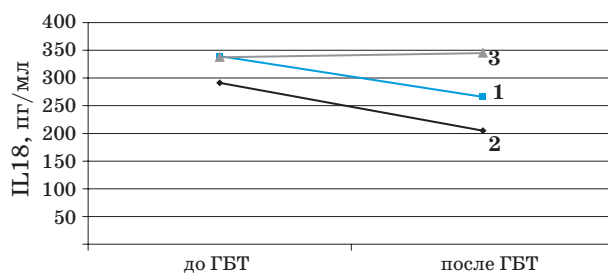


Рис. 5. Динамика П18 у больных с разным клиническим эффектом ГБТ.

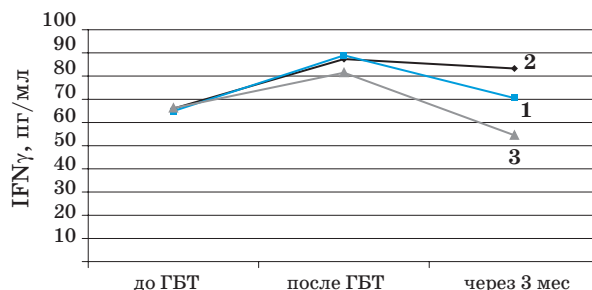


Рис. 6. Динамика  $IFN\gamma$  у больных с разным клиническим эффектом ГБТ.

#### Заключение

Предложенные критерии прогнозирования результата ГГС позволяют дифференцированно подходить к отбору больных для проведения ГБТ и рационального ведения больных на протяжении года после лечения в барокамере. При положительном клиническом эффекте возможно проведение повторных курсов ГГС. При неудовлетворительном клиническом эффекте рекомендуется медикаментозная терапия, повторный курс лечения в барокамере не показан.

ков. Педиатрия. 2007; 86 (4): 29–35.

10. Генне Н.А., Даирова Р.А., Урбах В.А. Немедикаментозная реабилитация при бронхиальной астме у детей. Педиатрия. 1994; 1: 73–78.

11. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы. Рос. аллергол. журнал. 2005; 4: 46–51.

12. Воляник М.Н. Адаптация к гипобарической гипоксической стимуляции и ее терапевтическая эффективность у детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.

13. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: НУРОХИЯ MEDICAL LTD, 1993.

14. Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. Под ред. О.Г. Газенко. М.: Наука, 1989.

15. Успенская В.П., Воляник М.Н., Меерсон Ф.З. и др. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере понижением давления (гипобаротерапия): Метод. рекомендации. М.: МЗ СССР, 1991.

16. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008.