© Алеманова Г.Д., 2009

Г.Д. Алеманова

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

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

Автор исследовала влияние гипобарической гипоксической стимуляции (ГГС) на уровень сывороточных цитокинов IL1β, IL4, IL5, IL18, IFNγ и сывороточной концентрации субстанции Р (СР) у 129 больных в возрасте от 7 до 16 лет с атопической бронхиальной астмой (БА) разной степени тяжести в периоде ремиссии. ГГС проводили 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. Положительная динамика продукции цитокинов и нейропептида у больных БА после ГГС проявлялась уменьшением сывороточного уровня IL1β, IL4, IL5, IL18 и СР, увеличением IFNγ. Применение ГГС у детей и подростков, больных БА, сопровождается положительной клинической динамикой и уменьшением выраженности аллергического и нейрогенного компонентов воспаления. Комплексное определение иммунологических показателей и, в том числе уровня нейропептидов, может служить критерием эффективности действия ГГС.

Ключевые слова: *дети, бронхиальная астма, гипобарическая гипоксическая стимуляция, цитокины, реабилитация.*

Authors studied influence of hypobaric hypoxic stimulation (HHS) upon the level of serum cytokines IL1β, IL4, IL5, IL18, IFNγ and serum concentration of P-substance (PS) in 129 children aged 7–16 years with atopic bronchial asthma (BA) of different severity in remission. HHS was performed in multi-seater hypobaric pressure chamber «Ural-1». Clinical efficacy of HHS was presented as decrease of frequency, severity and duration of episodes of bronchial obstruction, as increase of bronchial spasmolytics efficacy, as prolongation of remission. Positive dynamic of cytokines and neuropeptide production in patients with BA after HHS was presented as decrease of serum IL1β, IL4, IL5, IL18 and PS and as an increase of serum IFNγ. HHS usage in children and adolescents with BA was accompanied by positive clinical dynamic and by reduced activity of allergic and neurogenic inflammatory component. Complex determination of immunological parameters, including level of neuropeptides, can be criterion of HHS efficacy.

Key words: *children, bronchial asthma, hypobaric hypoxic stimulation, cytokines, rehabilitation.*

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных хронических аллергических заболеваний и представляет серьезную медико-социальную проблему [1]. Особую социальную значимость приобретает проблема БА у лиц подросткового возраста [2]. На вовлечение как гуморальных, так и клеточных механизмов иммунного ответа при БА указывают не только выявленные изменения содержания цитокинов, но и иммунного статуса [3]. Сложный патогенез БА не ограничивается только аллергическим воспалением, но включает и механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов [4].

Представляется перспективным использование немедикаментозных методов лечения БА у детей [5, 6], одним из которых является гипобарическая гипоксическая стимуляция (ГГС). Основной механизм адаптационного эффекта ГГС к гипоксии обусловлен активизацией стресс-лимитирующих систем срочной адаптации и фор-

Контактная информация:
Алеманова Галина Дмитриевна – к.м.н., доц. каф. детских болезней ГОУ ВПО Оренбургской ГМА
Адрес: 460000 г. Оренбург, ул. Советская, 6
Тел.: (3532) 31-02-71, **E-mail:** galina.alemanova@bk.ru
Статья поступила 14.05.09, принята к печати 23.01.10.

мированием структурного следа долговременной адаптаптивной памяти.

Цель исследования – определить клинико-иммунологическую эффективность ГГС и ее влияние на нейрогуморальную регуляцию при лечении БА у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 129 больных в возрасте от 7 до 16 лет, страдающих атопической БА разной степени тяжести в периоде ремиссии, из них 71 ребенок в возрасте 7–11 лет (1-я группа) и 58 подростков – 12–16 лет (2-я группа). Группу контроля составили 10 условно здоровых детей. Диагноз БА устанавливали на основании данных анамнеза, клинического и аллергологического обследования. Длительность заболевания составила 3,7±0,33 года. Искусственное вскармливание получали 57% детей. У 30% детей перевод на искусственное вскармливание совпал с первыми эпизодами обструкции. Отягощенная наследственность выявлена – у 93% детей, в первом поколении – у 55%, причем по линии матери – у 39% пациентов, у 38% пациентов отмечались аллергические заболевания у близких родственников. У 51% детей отмечается отягощенная наследственность по респираторным проявлениям аллергии и у 39% – по кожным. В анамнезе у обследованных детей отмечались частые ОРЗ до 5–8 раз в год. Непосредственной причиной первого бронхообструктивного синдрома явились ОРЗ в 54% случаев. У большинства больных отмечалась поливалентная сенсибилизация.

Таким образом, подтверждается роль наследственности и раннего искусственного вскармливания в предрасположенности к развитию БА. Среди многочисленных факторов, провоцирующих формирование БА, неоспорима роль вирусной инфекции.

Перед проведением курса ГГС все больные были в состоянии ремиссии, которая была обусловлена противовоспалительной базисной терапией. В год, предшествующий лечению в барокамере, при обострении заболевания для купирования симптомов БА больные получали β_2-агонисты короткого действия. На момент обследования дети не получали базисной терапии.

Курс ГГС в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1» проводили по стандартной методике [7]. Длительность лечения составила 25 сеансов 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 ГГС была изучена по данным катамнеза через год после курса лечения в барокамере по результатам клинического наблюдения (через 1, 3, 6 месяцев и 1 год), анкетирования и медицинской документации. Степень тяжести БА оценивали по ее клиническим проявлениям в период обострения, предшествовавшего ГГС. Основные клинические признаки заболевания оценивали согласно Национальной программе по БА у детей [8] и ранжировали в период обострения заболевания соответственно степени их выраженности по 5-балльной системе, предложенной К.М. Сергеевой и соавт. [9] в нашей модификации. Для оценки клинической эффективности ГГС были выбраны следующие основные признаки: частота, тяжесть, длительность приступов бронхообструкции, ночные эпизоды, эффективность купирующих средств и длительность ремиссий, которые сравнивали в год, предшествующий курсу гипоксибаротерапии, и в год, последующий за ним. Степень тяжести БА оценивали по сумме баллов указанных признаков: легкая степень тяжести – 8 баллов (приступы 1–2 раза в месяц, эпизодически, кратковременные, легкие, исчезают спонтанно или после однократного приема бронхолитиков короткого действия), средняя степень тяжести – до 12 баллов (приступы 2–3 раза в неделю, средней тяжести, несколько часов, ночные, купируются ежедневным назначением β_2-агонистов короткого действия, эуфиллином, по показаниям глюкокортикостероидами) и тяжелое течение астмы – 13 баллов и более (приступы 4–5 раз в неделю либо ежедневно, до 12–24 ч, ночные – по несколько раз, купируются ежедневным назначением β_2-агонистов короткого действия в сочетании с глюкокортикостероидами, эуфиллином по показаниям). Результат рассматривали, как хороший, при уменьшении степени выраженности клинических проявлений заболевания через год на 4 балла и более; как удовлетворительный – на 3 балла; как отсутствие эффекта, если количество баллов не изменилось.

Содержание цитокинов IL1β, IL4, IL5, IL18, IFNγ определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа: уровень IL1β, IL4, IFNγ – с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур», IL5 – реактивов Biosource international (USA), IL18 – фирмы Bender Medsustens (USA), концентрация субстанции Р (СР) в сыворотке крови – с использованием коммерческого набора Peninsula (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

Проведенные исследования показали, что как в группе детей, так и в группе подростков преобла-

Таблица 1

Распределение детей и подростков, страдающих БА, по степени тяжести заболевания до курса ГГС

Группы больных	Легкая БА (4–8 баллов)	Среднетяжелая БА (9–12 баллов)	Тяжелая БА (14–20 баллов)	Всего
Дети	3	56	12	71
Подростки	6	47	5	58
Итого	9	103	17	129

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови детей в периоде ремиссии в зависимости от степени тяжести БА

Показатели	Степень тяжести БА		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
IL1β, пг/мл	42,0±2,66	72,64±4,21[1]	62,70±11,05
IL4, пг/мл	97,2±8,36	135,04±3,26[1]	104,08±4,33[3]
IL5, пг/мл	8,66±1,1	14,11±1,16[1]	17,32 ±1,31[2,3]
IL18, пг/мл	116,0±16,29	247,7±24,77[1]	353,67±11,45[2,3]
IFNγ, пг/мл	23,92±2,61	56,50±3,25[1]	97,61±8,44[2,3]

Здесь и в табл. 3: $p<0,05$: [1]при сравнении показателей у больных легкой и среднетяжелой БА; [2]при сравнении показателей у больных легкой и тяжелой БА; [3]при сравнении показателей у больных среднетяжелой и тяжелой БА.

Таблица 3

Уровень цитокинов в сыворотке крови подростков в периоде ремиссии в зависимости от степени тяжести БА

Показатели	Степень тяжести бронхиальной астмы		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
IL1β, пг/мл	57,34±3,58	67,04±3,34[1]	105,62±10,68[2,3]
IL4, пг/мл	119,0±6,52	74,97±5,68[1]	132,9±5,98[2,3]
IL5, пг/мл	36,67±0,88	27,28±4,82	67,49±4,51[2,3]
IL18, пг/мл	209,33±12,72	377,82±7,98[1]	493,67±4,33[2,3]
IFNγ, пг/мл	78,25±7,55	65,88±2,86[1]	58,2±5,57[2,3]

дали больные со среднетяжелым течением БА, при этом среди детей в возрасте 7–11 лет было больше пациентов с тяжелым течением заболевания, чем с легким, а у подростков легкое и тяжелое течение БА встречалось примерно с одинаковой частотой (табл. 1).

У всех больных БА в период ремиссии при отсутствии клинических проявлений заболевания выявлялись изменения сывороточного содержания цитокинов. Средние значения всех изученных показателей цитокинового профиля у детей и подростков вне зависимости от тяжести БА были статистически достоверно выше нормальных значений ($p<0,05$), за исключением IFNγ у детей с легкой степенью БА. Подавляющее большинство изученных параметров цитокинового профиля при всех степенях тяжести БА имело достоверно более высокие значения у подростков, чем у детей. У детей (табл. 2) уровень трех показателей цитокинового профиля (IL5, IL18, IFNγ), а у подростков (табл. 3) – двух показателей (IL1β, IL18) статистически достоверно увеличивался при нарастании степени тяжести БА. Кроме того, у детей уровень IL5 был достоверно выше при тяжелой БА, чем при среднетяжелой и легкой БА. Цитокиновый каскад находится в организме в динамическом состоянии и в зависимости от фазы течения болезни меняет свои показатели, которые через клетки иммунной системы воздействуют на дыхательную систему и весь организм в целом [10].

Таким образом, вне зависимости от возраста больных в период ремиссии БА уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови IL5 и IL18, отражающих выраженность аллергического воспаления, позволяют оценить тяжесть течения БА.

Поскольку курс ГГС допустимо проводить только во время ремиссии, то ее влияние на показатели гомеостаза изучали в этот период – перед и после курса лечения в барокамере. В течение этого срока у всех больных сохранялось состояние ремиссии. Анализ динамики изученных показателей цитокинового профиля показал, что курс ГГС

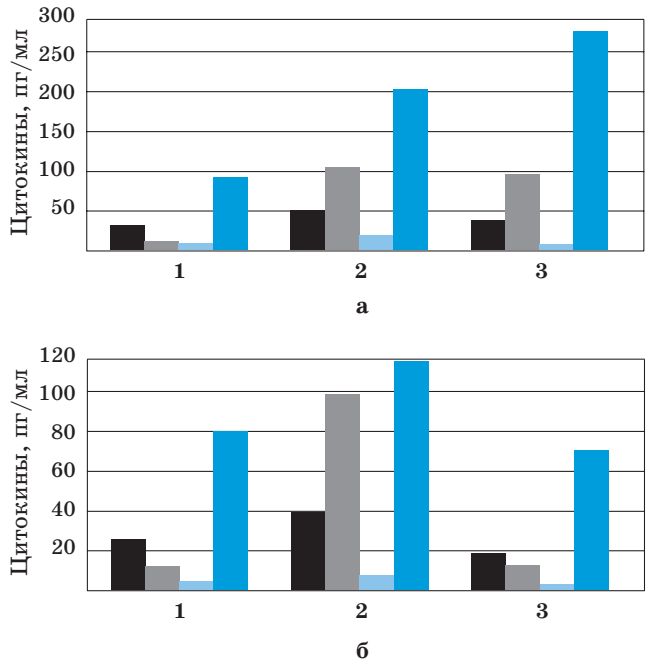

Рис. 1. Динамика цитокинов после ГГС у детей (а) и подростков (б) с легкой БА.
Здесь и на рис. 2–3: 1 – норма, 2 – до ГГС, 3 – через 3 мес после ГГС; 1-й столбик – IL1, 2-й столбик – IL4, 3-й столбик – IL5, 4-й столбик – IL18.

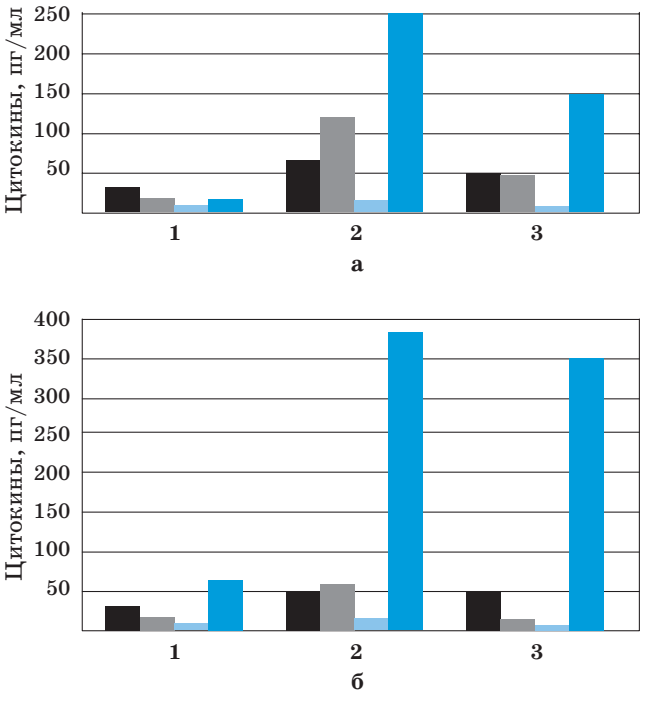

Рис. 2. Динамика цитокинов после ГГС у детей (а) и подростков (б) со среднетяжелой БА.

оказывает благоприятное влияние на указанные выше параметры у больных БА и что выраженность этого влияния несколько зависит от тяжести заболевания и возраста ребенка. Положительная динамика цитокинов тем больше проявляется,

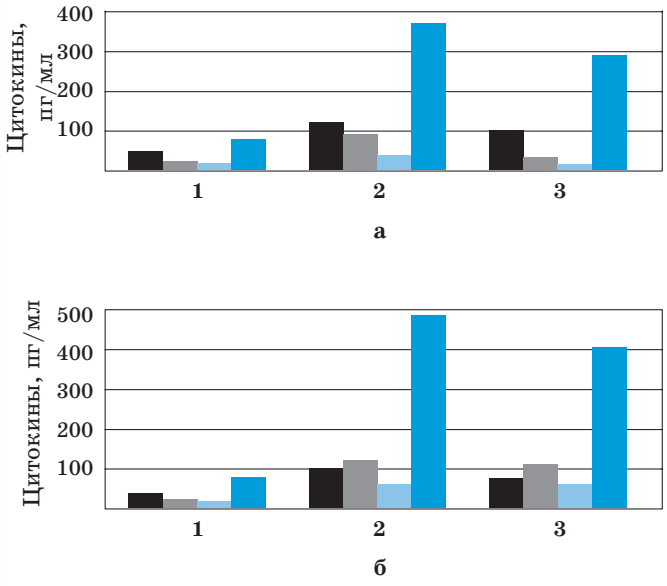

Рис. 3. Динамика цитокинов после ГГС у детей (а) и подростков (б) с тяжелой БА.

чем меньше тяжесть БА, и у детей выражена больше, чем у подростков (рис. 1–3). Так, у детей в возрасте 7–11 лет с легкой и среднетяжелой БА в результате ГГС концентрация 4 исследованных цитокинов статистически достоверно понизилась, а уровень IFNγ достоверно повысился. Известно, что IFNγ ингибирует иммунологические реакции, связанные с активацией Т-хелперов 2-го типа, и, являясь антагонистом IL4, оказывает супрессивное действие на выработку IgE. С этих позиций увеличение IFNγ после гипоксибаротерапии при наличии аллергического воспаления может расцениваться как противовоспалительный эффект. Повышение уровня IL4 связано с его участием в регуляции гуморального звена иммунитета в более позднем периоде заболевания [11]. При тех же степенях тяжести БА у подростков достоверно уменьшилась только концентрация IL4 и IL5, при этом контрольного значения достиг только уровень IL5 при БА среднетяжелой БА. При тяжелой БА у детей достоверно снизилась концентрация провоспалительных цитокинов IL4, IL5 и IL18, а у подростков достоверно снизилась только концентрация IL18, не достигнув нормальных значений. Учитывая роль плейотропного провоспалительного цитокина (IL18) в развитии аллергического воспаления [12], снижение его уровня при тяжелой БА можно рассматривать как позитивное действие в плане контроля аллергического воспаления. Известна важная роль IL5 как ключевого эффектора, участвующего в поддержании эозинофильного воспаления при БА [13].

Среднее значение концентрации СР в сыворотке крови при среднетяжелой БА было достоверно ($p<0,05$) больше у подростков (44,24±7,45 пг/мл), чем у детей (22,44±2,44 пг/мл) и выше нормы

(2,5±0,91 пг/мл) в обеих возрастных группах. У подростков нейрогенный компонент воспаления более выражен. Такое значительное увеличение активности СР в период ремиссии БА обследуемых больных свидетельствует о наличии как аллергического, так и нейрогенного компонента воспаления в дыхательных путях. В процессе гипоксибаротерапии уровень СР, свидетельствующий о нейрогенном компоненте воспаления, в обеих возрастных группах при среднетяжелой БА уменьшился в 2 раза (с 22,44±2,44 до 11,49±1,18 и с 44,24±7,45 до 22,54±4,42 пг/мл соответственно) и стал достоверно меньше исходного (2,5±0,91 пг/мл). Таким образом, высокие показатели аллергического воспаления и нейрогенного его компонента, сохраняющиеся в периоде ремиссии БА, снижаются под влиянием ГГС.

Проведенные исследования показали, что положительный результат лечения через год после курса ГГС отмечался в 79% случаев. Хороший эффект был констатирован более чем у половины больных (54%), удовлетворительный – у 25% и неудовлетворительный – у 21% больных. При сравнении эффективности лечения в зависимости от возраста пациентов особых различий не выявлено, но результат лечения зависел от степени тяжести БА. Хороший эффект чаще отмечался при легкой БА (77,8%), реже при среднетяжелой (53,3%) и тяжелой (43,7%), а частота удовлетворительного и неудовлетворительного эффекта, наоборот, несколько увеличивалась при нарастании степени тяжести БА (рис. 4). Существенная роль в механизме лечебного действия ГГС принадлежит гипоксемии, развивающейся в результате снижения парциального давления кислорода в воздухе барокамеры и вызывающей ряд компенсаторных реакций со стороны различных систем (и в том числе иммунной), участвующих в клинических проявлениях аллергии. Анализируя механизмы регуляции, с которыми могла быть связана нормализация иммунных показателей и улучшение течения заболевания у больных БА, необходимо отметить, что, по данным литературы, в ходе ГГС происходят повышение содержания суммарных 11-ОКС в крови с преобладанием физиологически активной свободной фракции гормонов и снижение содержания гистамина в крови [14]. Имеются данные, указывающие на корректирующее влияние ГГС на аллергическое воспаление при БА у детей [14, 15].

На следующем этапе работы были сформированы 3 группы больных БА в зависимости от клинического эффекта ГГС. Для решения вопроса о возможности прогнозирования эффективности ГГС по отдельным показателям гомеостаза было ретроспективно проведено сравнение параметров цитокинового профиля и СР до ГГС у 3 групп больных БА с известным результатом лечения (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный). Во всех группах больных до курса ГГС по сравнению с нормой было значительно повышено содержание в сыворотке крови параметров цитокинового профиля и СР, т.е. показателей аллергического и нейрогенного компонентов воспаления. При ретроспективном сравнении уровня цитокинов и СР перед курсом прерывистой барокамерной гипоксии у 3 групп больных БА с извест-ным результатом ГГС были выявлены параметры, статистически достоверно различающиеся в группах с разным эффектом, который

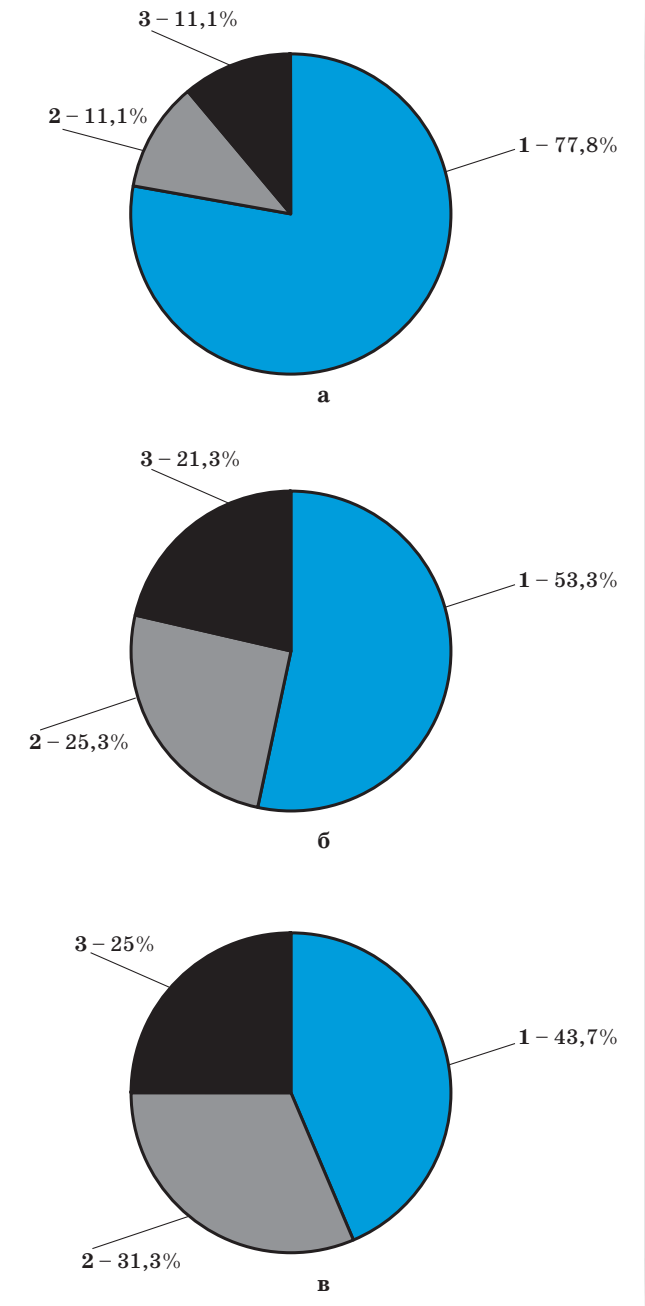

Рис. 4. Результаты ГГС при легкой (а), среднетяжелой БА (б) и тяжелой БА (в).
1 – хороший результат, 2 – удовлетворительный результат, 3 – неудовлетворительный.

Таблица 4

Существенные для прогнозирования различия показателей до лечения в группах больных БА 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
CP, пг/мл	66,08±12,0	29,23±10,01	15–208	16–110	7 –106

имел связь с данными показателями. У больных с хорошим клиническим результатом, по сравнению с группой с неудовлетворительным результатом, перед курсом ГГС в сыворотке крови было выше содержание IL5 и CP. При достоверных различиях до лечения средних значений показателей в разных группах данные 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. У больных с разным эффектом при учете разброса каждого из показателей, 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. 4. Анализ этих 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) и CP (более 110 пг/мл).

Таким образом, было установлено, что ГГС более эффективна у больных БА с выраженным аллергическим и нейрогенным компонентом воспаления. При этом наиболее информативными оказываются до лечения высокая концентрация IL5 и CP.

Заключение

Высокие показатели аллергического и нейрогенного компонентов воспаления, сохраняющиеся в периоде ремиссии БА, снижаются под влиянием ГГС. Возможность прогнозирования эффективности ГГС перед началом курса по отдельным показателям гомеостаза позволит более дифференцированно подходить к отбору больных БА для этого метода лечения. При вероятности хорошего эффекта больным целесообразно повторить курс ГГС. При вероятности неудовлетворительного эффекта следует решать вопрос о необходимости своевременного профилактического медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др.* Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей. Иммунология, аллергология, инфектология. 2006; 1: 26–35.

2. *Астафьева Н.Г.* Бронхиальная астма у подростков. Аллергология. 2005; 2: 41–47.

3. *Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А., Кадричева С.Г.* Концентрация IL2, IL4, IL6 и IFNγ в сыворотке периферической крови и назальных смывах при респираторной атопии и псевдоатопии. Рос. аллергологический журнал. 2005; 1: 30–33.

4. *Лев Н.С.* Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2000; 2: 19–23.

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

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

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

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

9. *Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н., Суровцева А.П.* Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы у детей. В кн.: Бронхиальная астма. Л., 1989: 132–136.

10. *Рябова Л.В., Зурочка А.В.* Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания. Мед. иммунология. 2007; 4–5: 493–498.

11. *Зайцева О.В., Малиновская В.В., Зайцева С.В., Самсыгина Г.А.* Система интерферона и бронхиальная астма у детей. Аллергология. 2000; 4: 7–13.

12. *Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В.* Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе. Мед. иммунология. 2005; 7 (4): 355–364.

13. *Greenfeder SP, Umland FM, Cuss et al.* Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. Respir. Res. 2001; 2: 71–79.

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

15. *Дмитриева Т.В.* Влияние адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции на аллергическое воспаление при бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2006.