

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Алеманова Г.Д., Смолягин А.И., Воляник М.Н.,
Воляник О.В., Дмитриева Т.В.

ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург

Резюме. Проведенные исследования установили положительную клиническую и иммунологическую динамику у 40 детей больных атопической бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии ремиссии после курса адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции (АПГГС), что выражалось в снижении уровня IgE, ЦИК, IL-4 и, напротив, увеличении содержания IFN γ и IL-18. Проведенный ретроспективный анализ показал, что в группе больных с относительно низким содержанием IgE после курса АПГГС прослеживается более стабильный положительный клинический и иммунологический эффект.

Ключевые слова: бронхиальная астма, баротерапия, IgE, цитокины.

Alemanova G.D., Smolyagin A.I., Volyanik M.N., Volyanik O.V., Dmitrieva T.V.

INFLUENCE OF ADAPTATION FOR PERIODIC HYPOBARIC HYPOXIC STIMULATION UPON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY IN THE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Abstract. The study performed has shown a positive clinical and immunological dynamics in forty children with medium-stage atopic bronchial asthma in remission stage, after a course of adaptation for periodical hypobaric hypoxic stimulation. These changes were expressed as a reduction in IgE, circulating immune complexes, Interleukin-4, and rise in Interferon- γ and Interleukin-18 contents. A retrospective analysis has shown that a more stable positive clinical and immunologic effect is observed in the group of patients with relatively low IgE levels observed after hypobaric hypoxic stimulation. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 269-272)

Введение

Одним из перспективных способов немедикаментозного лечения бронхиальной астмы (БА) является использование адаптации к периодиче-

ской гипобарической гипоксии (АПГГ) с формированием структурного следа долговременной адаптации [1]. Одним из критериев, отражающих тяжесть воспаления у больных БА, могут служить взаимодействия продукции цитокинов и гиперпродукции IgE [4, 5]. Особый интерес представляют исследования роли плеiotропного провоспалительного цитокина IL-18 при БА у детей [6, 7]. Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности гипобаротерапии у детей с БА.

Адрес для переписки:

Алеманова Галина Дмитриевна,
460044, г. Оренбург, ул. Конституции, д.7, кв. 141.
Тел.: (3532) 31-02-71.
Факс: (3532) 77-24-59.
E-mail: probllab@mail.orenburg.ru

Материалы и методы

В исследование включены 40 детей в возрасте от 7 до 15 лет, больных верифицированной атопической БА средней степени тяжести в периоде ремиссии. Курс АПГГ в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1» проводили по стандартной методике [2]. Тяжесть астмы констатировалась по сумме баллов согласно методике К.М. Сергеевой с соавт. [3]. Результат рассматривался как положительный при уменьшении степени выраженности клинических проявлений заболевания через год по общему количеству баллов на 4 и более, как отсутствие эффекта – если количество баллов снизилось на 1-2 либо не изменялось. На момент обследования дети не получали базисной терапии. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей 5-17 лет.

Продукцию $IFN\gamma$ и $IL-4$ определяли в тесте *in vitro* и в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем фирмы («Протеиновый контур»). Выделенные на градиенте плотности фиколл-верографин мононуклеары (2×10^6 клеток/мл) культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 0,1% L-глутамин, 100 мкг/мл гентамицина и 5% CO_2 в течение 24 ч. Продукцию цитокинов стимулировали добавлением в среду конканавалина А (Кона, Германия) в концентрации 10 мг/мл. Параллельно в сыворотке крови методом ИФА исследовали уровень IgE с использованием наборов «АлкорБио» и содержание $IL-18$ – фирмы Bender Medsystems (USA). Содержание ЦИК изучали в реакции преципитации с раствором полиэтиленгликоля. Полученные данные обработаны статистическими методами с использованием программы «Биостатистика». Выявление

статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществлялось на основе t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Положительный результат гипобаротерапии согласно балльной оценке у детей с БА составил 85%, не имели клинического эффекта 15% детей. Оценка параметров иммунитета у детей до курса АПГГ выявила достоверное увеличение всех исследованных параметров по сравнению с уровнем контроля (табл. 1). После курса гипобаротерапии у большинства из 40 обследованных детей наблюдались однонаправленные изменения исследованных показателей по сравнению с их значением до баролечения. Это выражалось в повышении концентрации $IFN\gamma$ у 27 пациентов (68%) и снижении уровня $IL-4$ у 34 (85%) детей в тесте *in vitro*, а также увеличении количества $IFN\gamma$ и $IL-18$ соответственно у 28 (70%) и 25 (63%) больных и, напротив, в снижении уровня $IL-4$ и ЦИК – у 31 (78%) и 26 (65%) детей в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствовали о клинко-иммунологической эффективности АПГГ в лечении большинства детей, больных БА.

На следующем этапе работы был проведен анализ полученных результатов после лечения детей в зависимости от полученного клинического эффекта: положительный у 85% пациентов (34 ребенка – 1-я группа) и его отсутствие у 15% детей (6 пациентов – 2-я группа). Как видно из таблицы 2, из 34 детей 1-й группы после курса АПГГ отмечалось достоверное увеличение уровня $IFN\gamma$ у 25 больных (74%) в тесте *in vitro* и у 28 детей (82%) в сыворотке крови, а также увеличение уровня $IL-18$ у 19 детей (56%) в сыворотке крови. У детей 2-й группы отмечалось повышение

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С БА ДО И ПОСЛЕ КУРСА АПГГ

Показатели		Контроль (n = 30)	До курса АПГГС (n = 40)	После курса АПГГС (n = 40)
$IFN\gamma$, пг/мл	<i>in vitro</i>	30,9±5,7	63,93±1,68*	71,85±1,95* **
	Сыворотка	26,7±2,7	54,41±6,08*	89,25±6,49* **
$IL-4$, пг/мл	<i>in vitro</i>	34,9±8,1	73,63±6,21*	39,54±4,62**
	Сыворотка	18,2±1,7	72,23±8,49*	42,06±8,77* **
$IL-18$, пг/мл	Сыворотка	81,0±3,79	301,1±22,74*	362,10±15,89* **
IgE, МЕ/мл	Сыворотка	42,75±4,52	401,94±25,56*	220,91±16,63* **
ЦИК, ЕД.ОП	Сыворотка	56,70±1,91	89,15±5,48*	65,44±3,44* **

Примечание. * – обозначены достоверные различия ($p < 0,05$) показателей по сравнению с контролем; ** – достоверные различия ($p < 0,05$) показателей до и после курса АПГГ.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С БА ДО И ПОСЛЕ КУРСА АПГГ ПРИ РАЗНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ

Показатели		Контроль (n = 30)	До курса АПГГ		После курса АПГГ	
			1 группа (n = 34)	2 группа (n = 6)	1 группа (n = 34)	2 группа (n = 6)
IFN γ , пг/мл	<i>in vitro</i>	30,9 \pm 5,7	64,17 \pm 1,58*	63,5 \pm 3,56*	72,52 \pm 2,30* **	67,0 \pm 1,77*
	Сыворотка	26,7 \pm 2,7	55,65 \pm 7,23*	65,0 \pm 11,40*	104,26 \pm 14,73***	69,8 \pm 13,40*
IL-4, пг/мл	<i>in vitro</i>	34,9 \pm 8,1	69,83 \pm 5,72*	71,3 \pm 5,97*	38,78 \pm 5,77**	34,0 \pm 6,45**
	Сыворотка	18,2 \pm 1,7	64,76 \pm 5,39*	77,1 \pm 19,04*	45,76 \pm 4,91* **	39,2 \pm 2,09* **
IL-18, пг/мл	Сыворотка	81,0 \pm 3,79	323,36 \pm 10,11*	356,57 \pm 12,26*	354,64 \pm 7,43* **	446,5 \pm 23,72* **
IgE, МЕ/мл	Сыворотка	42,75 \pm 4,52	429,71 \pm 32,09*	529,0 \pm 24,20*	210,5 \pm 11,38* **	381,77 \pm 25,32***
ЦИК, ЕД.ОП	Сыворотка	56,70 \pm 1,91	91,42 \pm 7,75*	96,30 \pm 13,40*	66,71 \pm 3,52**	64,10 \pm 8,40**

Примечание. * – обозначены достоверные различия ($p < 0,05$) показателей по сравнению с контролем;
** – достоверные различия ($p < 0,05$) показателей до и после курса АПГГ.

концентрации IL-18 у 100% больных в сыворотке крови, при этом уровень IFN γ существенно не изменялся. Вместе с тем у подавляющего большинства детей обеих групп после курса АПГГ отмечалось достоверное снижение количества IL-4 в тесте *in vitro* и в сыворотке крови. У 29 из 34 детей (85%) 1-й группы средний уровень IgE в сыворотке крови после лечения в барокамере снизился в 2 раза, тогда как у всех 6 детей 2-й группы концентрация IgE уменьшилась в 1,4 раза, но достоверно была увеличена по отношению к ее уровню у детей 1-й группы.

Важно отметить, что положительная клиническая эффективность (индивидуально у каждого больного) при проведении курса АПГГ сопровождалась позитивной динамикой иммунологических показателей с превалированием Th1 ответа. Кроме того, под влиянием АПГГ существенно снизился уровень IL-4 в тесте *in vitro* и в сыворотке крови даже у пациентов без клинического эффекта. Учитывая неоднозначность роли IL-18 в развитии аллергического воспаления, повышение его уровня в совокупности со снижением содержания IL-4, IgE, ЦИК можно было рассматривать как его положительную динамику после

курса АПГГ. Однако достоверное повышение уровня IL-18 в сыворотке крови у 6 больных без клинического эффекта при неизменном уровне IFN γ в тесте *in vitro* и в сыворотке крови не позволяет дать однозначную трактовку изменений IL-18 при действии АПГГ.

Таким образом, выявленные изменения иммунологических параметров могут быть использованы в качестве дополнительных тестов для оценки эффективности гипобаротерапии у детей с БА.

Список литературы

1. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г. Повышение резистентности функциональных систем при адаптации к изменению уровня кислорода. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы IV-й Российской конференции. – М., 2005. – С. 5-6.
2. Воляник М.Н. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления (гипобаротерапия): Методические рекомендации. – М., 1991. – 13 с.
3. Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н., Суровцева А.П. Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы

у детей. Бронхиальная астма: Сборник научных трудов. – Ленинград, 1989. – С. 132-136.

4. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 5-15.

5. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 46-51.

6. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном

ответе // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355-364.

7. Shin H., Kim L., Park B., Choi Y.H., Park H.S., Hong S.J., Choi B.W., Lee J.H., Park C.S. Association of interleukin 18 (IL18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients // Allergy. – 2005. – Vol. 60, N 7. – P. 900-906.

поступила в редакцию 04.10.2008

принята к печати 05.11.2008