

Г.Д. Алеманова

Оренбургская государственная медицинская академия, Россия

## Гипоксигипобаротерапия в регуляции нейрогуморального и цитокинового ответа при реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой

### Контактная информация:

Алеманова Галина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Оренбургской государственной медицинской академии

Адрес: 460044, Оренбург, ул. Конституции, д. 7–141, тел.: (3532) 31-02-71, e-mail: galina.alemanova@bk.ru

Статья поступила: 27.03.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

30

Изучено влияние гипоксигипобаротерапии у детей с бронхиальной астмой на этапе реабилитации на клиническую картину и динамику иммунного ответа болезни. Клиническая эффективность гипоксигипобаротерапии составила при средней степени тяжести астмы 63,3%. Положительная динамика иммунологических показателей и нейропептидов выражалась в снижении содержания ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18 и субстанции Р в сыворотке крови. Применение гипоксигипобаротерапии у детей, больных бронхиальной астмой, приводило к положительной клинико-иммунологической динамике и позитивной перестройке механизмов нейрогуморальной регуляции, снижению выраженности нейрогенного воспаления. Определение иммунологических показателей и, в том числе, нейропептидов, может служить дополнительным критерием для оценки эффективности данного метода лечения у детей, страдающих бронхиальной астмой, на этапе реабилитации.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, баротерапия, гипоксигипобаротерапия, нейропептиды, цитокины.

Факт участия нейропептидов в развитии приступа бронхиальной астмы (БА) у детей доказан [1–3]. Субстанция Р участвует в модуляции ряда иммунологически важных функций: повышает митоген-индуцированную пролиферацию Т клеток *in vitro*,

ИЛ4-индуцированный синтез иммуноглобулина Е. Субстанция Р — основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм. В меха-

G.D. Alemanova

Orenburg State Medical Academy, Russia

## Hypoxihypobarotherapy in regulation of neurohumoral and cytokine response in rehabilitation of children with bronchial asthma

The effect of hypoxihypobarotherapy in children with bronchial asthma at the rehabilitation stage on the clinicals and dynamics of immunity response to the disease has been studied. Clinical efficacy of hypoxihypobarotherapy was 63,3% in moderate asthma. Positive dynamics of immunological indicators and neuropeptides have manifested in reduced of IL 4, IL 5, IL 18 and substance P serum levels. Use of hypoxihypobarotherapy in children with bronchial asthma has resulted in favourable clinical and immune dynamics and positive alteration of neurohumoral regulation mechanisms and reduced intensity of neurogenic inflammation. Determining immunological indicators, including neuropeptides, may serve as an additional criterion for assessing the efficacy of this treatment in children with bronchial asthma at the rehabilitation stage.

**Key words:** children, bronchial asthma, pneumotherapy, hypoxihypobarotherapy, neuropeptides, cytokines.

низмах развития аллергии принимают участие как медиаторы иммунного ответа, так и цитокины, вызывающие признаки воспалительной реакции и опосредующие гиперпродукцию IgE [4, 5]. В настоящее время представляется перспективным использование немедикаментозных методов лечения, одним из которых является гипоксигипобаротерапия [6].

Было обследовано 75 детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести в периоде ремиссии в возрасте от 7 до 15 лет. В первую группу включено 35 детей в препубертатном возрасте (от 7 до 12 лет) и во вторую — 40 детей в пубертате (от 13 до 15 лет). Курс баротерапии проводился в условиях многоместной медицинской барокамеры «Урал-1» по стандартной методике [7]. Уровень субстанции Р в сыворотке крови исследовали до и после курса гипоксигипобаротерапии, а также в динамике — через 3 мес, методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Peninsula (USA). Содержание ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18 в сыворотке крови также определяли иммуноферментным методом. Уровень ИЛ 4 — с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур», ИЛ 5 — реактивов Biosource international (USA), ИЛ 18 — фирмы Bender Medsustens (USA). Клиническая эффективность бароадаптации оценивалась в баллах по критериям, разработанным К. М. Сергеевой с соавт.: легкая степень тяжести при сумме баллов до 8, средняя степень тяжести до 12 баллов и тяжелое течение астмы при 13 и более баллов [8]. В целях стандартизации оценки клинического эффекта был применен критерий разности балльных оценок выраженности основных клинических признаков болезни. Результат рассматривался как хороший при уменьшении степени выраженности клинических проявлений заболевания через год по общему количеству баллов на 4 и более; удовлетворительный — при снижении на 3 балла по общему количеству; отсутствие эффекта — если количество баллов снизилось на 1–2, либо не изменилось. На момент обследования дети не получали базисной терапии. Результаты исследования были обработаны с использованием программы «Биостатистика». Выявление статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществлялось на основе *t*-критерия Стьюдента.

До начала баротерапии средние значения всех основных показателей бронхиальной астмы средней степени тяжести у обследованных детей мало различались в зависимости от возраста. Клиническая эффективность гипоксигипобаротерапии у детей препубертатного возраста и пубертата выражалась в достоверном уменьшении частоты приступов бронхообструкции от  $3,2 \pm 0,09$  до  $2,1 \pm 0,06$  и от  $3,1 \pm 0,10$  до  $2,2 \pm 0,06$  баллов, степени их выраженности от  $3,7 \pm 0,11$  до  $2,3 \pm 0,14$  и от  $3,7 \pm 0,13$  до  $2,3 \pm 0,13$  баллов, улучшении эффективности бронхоспазмолитиков от  $3,6 \pm 0,13$  до  $2,7 \pm 0,13$  и от  $3,5 \pm 0,09$  до  $2,4 \pm 0,13$  баллов, соответственно. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению длительности эпизодов бронхообструкции у детей обеих групп. Общая балльная оценка степени тяжести заболевания у детей препубертатного возраста достоверно умень-

шалась с  $11,8 \pm 0,2$  до  $8,1 \pm 0,26$  баллов; в пубертатном возрасте — с  $11,6 \pm 0,2$  до  $7,8 \pm 0,32$  баллов. Исследование показало, что курс баротерапии приводит к значительному улучшению течения болезни, и, кроме того, у большинства больных удлиняет периоды ремиссии. В зависимости от степени снижения общего количества баллов положительный результат лечения через год после гипоксигипобаротерапии у детей препубертатного возраста составил 80%. В данной группе хороший эффект отмечался у 57,1% больных, удовлетворительный — у 22,9% больных, отсутствовал эффект у 20% детей. В группе детей пубертатного возраста положительный результат гипоксигипобаролечения составил 77,5%; хороший эффект отмечался у 50% детей и удовлетворительный — у 27,5% пациентов, клинический эффект отсутствовал у 22,5% больных.

Анализ полученных результатов показал, что курс баротерапии помогает достичь контроля над бронхиальной астмой у детей, что проявляется существенным удлинением длительности ремиссии у большинства больных и уменьшением суммарной балльной оценки приступов бронхообструкции. Следует подчеркнуть, что у пациентов обеих групп констатирован хороший клинический эффект: у детей в препубертатном возрасте (7–12 лет) положительный эффект несколько выше, чем у детей 13–15 лет (57,1% и 50%, соответственно).

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови в период ремиссии (перед началом курса гипоксигипобаротерапии) у больных препубертатного и пубертатного возраста с бронхиальной астмой средней степени тяжести были статистически достоверно выше нормальных значений ( $p < 0,05$ ); концентрация ИЛ 4 в препубертатном возрасте была достоверно выше, чем в пубертатном (табл.).

Среднее значение концентрации субстанции Р было достоверно выше нормального значения ( $2,5 \pm 0,91$  пг/мл) у всех детей, причем в группе детей пубертатного возраста достоверно выше ( $44,24 \pm 7,45$  пг/мл), чем у детей препубертатного периода ( $22,44 \pm 2,44$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием курса гипоксигипобаротерапии при БА средней степени тяжести у детей препубертатного возраста показатели цитокинового профиля, а также субстанция Р достоверно стабилизировались. Так, концентрации ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18 были достоверно ниже после окончания гипоксигипобаротерапии (рис.) по сравнению с начальными значениями. Уровень субстанции Р достоверно уменьшился только через 3 мес после окончания курса баротерапии. У детей в препубертате почти все показатели после лечения оставались достоверно выше нормы, кроме уровня ИЛ 5, значение которого приблизилось к общепринятой норме после курса баротерапии.

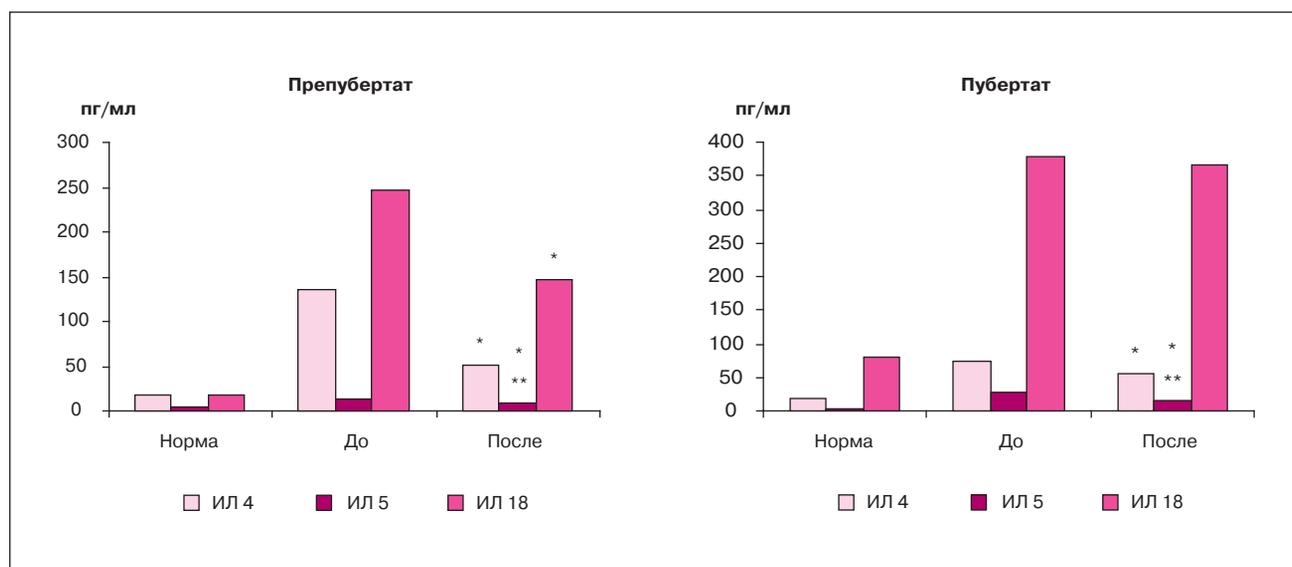
В группе детей пубертатного возраста уровень ИЛ 18 существенно не изменился на фоне баролечения, а концентрация субстанции Р также уменьшилась только через 3 мес после окончания курса гипоксигипобаротерапии.

Следует отметить, что у больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы отмечалось достовер-

**Таблица.** Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного и пубертатного возраста, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, в периоде ремиссии до курса гипоксигипобаротерапии ( $M \pm m$ )

Показатель	Нормальное значение (n)	Препубертатный возраст (1)	Пубертатный возраст (2)	Достоверность различий
ИЛ 4 пг/мл	18,5 ± 1,5	135,04 ± 3,26	74,97 ± 5,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	4,4 ± 0,48	14,11 ± 1,16	27,28 ± 4,82	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$
ИЛ 18 пг/мл	81,0 ± 3,79	247,7 ± 24,77	377,82 ± 7,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$

**Рис.** Динамика цитокинов (пг/мл) после гипоксигипобаротерапии у детей различного возраста при бронхиальной астме средней степени тяжести



Примечание:

\* — достоверное уменьшение показателя до и после баротерапии ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

ное повышение концентрации субстанции P в периоде ремиссии заболевания. Такое значимое повышение активности субстанции P связано, очевидно, с высвобождением этого нейропептида из окончаний чувствительных не холинергических нервных волокон, что подтверждает нейрогенный компонент воспалительной реакции в бронхолегочной системе детей с астмой. Нейрогенное влияние усугубляет аллергическое воспаление в дыхательных путях, присутствующее даже в период ремиссии болезни. Курс баротерапии оказывает нейтрализующее влияние на компоненты ней-

рогенного воспаления у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Реакция организма на дефицит кислорода является следствием сложного полифункционального ответа клетки, координируемого нейрогуморальными механизмами. Следует отметить, что лечебный эффект бароадаптации зависит от гипоксемии, обусловленной снижением парциального давления кислорода в воздухе барокамеры и развитием компенсаторных реакций со стороны различных систем (и в том числе иммунной), участвующих в клинических проявлениях аллер-

гии. Основным механизмом эффекта адаптации к гипоксии обусловлен активизацией стресс-лимитирующих систем срочной адаптации и формированием структурного следа долговременной адаптации, что объясняет изменение показателей в динамике через 3 мес. Положительное влияние гипоксигипобаротерапии на течение бронхиальной астмы у детей (нормализация показателей иммунной системы) обусловлено перестройкой регуляторных механизмов, включающих изменения нейрогуморальной регуляции. Вероятно, меняющаяся кислородная напряженность при гипоксии может определять ответ цитокинов. Учитывая полифункциональность ИЛ 18 в развитии аллергического воспаления [9, 10], снижение его уровня у детей в периоде препубертата в совокупности со снижением содержания ИЛ 4 и ИЛ 5, можно рассматривать как положительную динамику иммунного ответа на курс баротерапии. Наиболее вероятно вторичность нейрогенного механизма в развитии воспаления бронхов и легких. Однако, при БА воспаление в бронхах любой этиологии имеет нейрогенный компонент [11]. Анализ патогенеза бронхиальной обструкции свидетельствует о сложности, распространенности и вариабельности

патологического процесса. Первичной реагирующей системой на организменном уровне могут быть иммунная, эндокринная и центральная нервная система. По данным М.Н. Воляник (1993), основу бароадаптации у детей с бронхиальной астмой составляют повышение активности симпатoadреналовой системы и увеличение глюкокортикоидной функции надпочечников за счет увеличения содержания физиологически активной свободной фракции гормонов, а также снижения уровня гистамина крови.

Таким образом, гипобаротерапия у детей с бронхиальной астмой приводит к положительной клинико-иммунологической динамике болезни, снижению выраженности аллергического, а также нейрогенного компонента воспаления. Комплексное определение уровня цитокинов и нейропептидов у больных с бронхиальной астмой является важным дополнительным критерием эффективности гипобарической гипоксической стимуляции.

Тем не менее, достичь полного контроля над бронхиальной астмой можно только на фоне адекватного проведения базисной (в том числе противовоспалительной) терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева Г.А., Керимли Н.Н. Моделирование антагонистов тахикининовых рецепторов как потенциальных лекарств в лечении бронхиальной астмы. Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». — М., 2008. — С. 6–7.
2. Berman A.S., Chancellor-Freeland C., Zhu G. et al. Substance P primes murine peritoneal macrophages for an augmented proinflammatory cytokine response to lipopolysaccharide // *Neuroimmunomodulation*. — 1996. — V. 3. — P. 141–149.
3. Di Maria G.U., Bellofiore S., Geppetti P. Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase // *Eur. Respir. J.* — 1998. — № 12. — P. 1454–1462.
4. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы // *Рос. Аллерг. Журн.* — 2007. — № 4. — С. 9–17.
5. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // *Рос. Аллергол. Журн.* — 2007. — № 1. — С. 5–15.
6. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы // *Рос. Аллергол. Журн.* — 2005. — № 4. — С. 46–519.
7. Успенская В.П., Воляник М.Н., Меерсон Ф.З. и соавт. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления (гипобаротерапия): Метод. рекомендации. МЗ СССР. — М., 1991. — 13 с.
8. Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н., Суровцева А.П. Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма: Сб. научн. трудов. — Л., 1989. — С. 132–136.
9. 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.
10. Shin H., Kim L., Park B. et al. Association of interleukin 18 (IL 18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients // *Allergy*. — 2005. — V. 60, № 7. — P. 900–906.
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Бабкина О.Ю. и др. Воспаление — узловая проблема в понимании этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. — 2007. — № 6. — С. 9–13.