

Дмитриева Т.В.*, Воляник О.В.*, Алеманова Г.Д.*, Багаутдинов А.Т.**,
Перевертова И.В.***, Полукарова А.Т.****, Запарова Е.В.****

*Оренбургская государственная медицинская академия,

**Оренбургский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом,

***Оренбургская областная клиническая больница №2,

****Лаборатория клинической иммунологии и диагностики ВИЧ-инфекции

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В терапии детей, больных бронхиальной астмой, большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения. Проведено наблюдение за изменением уровней цитокинов у 44 мальчиков, больных бронхиальной астмой, после курса адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции в барокамере «Урал-1». Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе после курса баротерапии, что обосновывает целесообразность включения ее в реабилитационный комплекс патогенетически направленной терапевтической коррекции.

Атопическая бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных и тяжелых мультифакториальных заболеваний, характеризующееся обратимыми приступами удушья с нормальным дыханием в межприступный период [1]. Современная медицина определяет патогенез бронхиальной астмы как хронический антигенспецифический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящий к развитию обструкции и усилению гиперреактивности бронхов. Характерной чертой этого воспаления является повышенное содержание активированных клеток (эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, лимфоцитов и др.) в слизистой бронхиального дерева и его просвете, утолщение ретикулярного слоя базальной мембраны альвеол. Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания, а их выраженность коррелирует с характеризующими тяжесть заболевания клиническими симптомами. Бронхиальная астма является следствием аллергической реакции и обусловлена сложным взаимодействием иммунокомпетентных клеток, медиаторов, клеток и тканей бронхов, приводящим к острой бронхоконстрикции, отеку бронхиальной стенки, гиперсекреции и перестройке бронхиального дерева [2]. Раскрытие деталей этиологии и патогенеза бронхиальной астмы привело к пониманию важной роли в этих процессах группы родственных молекул интерлейкинов (IL), которые ответственны за индукцию и поддержание воспаления при данном заболевании [3].

Многие факторы влияют на возникновение заболевания, включая пол, бронхиальную гиперреактивность, атопию, аллергены, респираторные инфекции и перинатальные факторы.

Атопия – это важнейший фенотип бронхиальной астмы. Большое количество исследований демонстрируют связь атопии и астмы. Существуют также различия в распространенности астмы в зависимости от пола. Детская и подростковая астма наблюдается преимущественно у мальчиков. Предположительно это связано с предпочтительной распространенностью атопии и большей узостью воздухоносных путей среди мальчиков. «Мужской фактор» ассоциирован с андрогенообусловленной эпителиальной ингибирующей активностью, что приводит к более частым респираторным инфекциям. В результате этого увеличивается риск бронхообструкции, в том числе тяжелых жизнеугрожающих эпизодов острой астмы у мальчиков [11].

На основе выработки цитокинов охарактеризовано две различные субпопуляции Т-хелперов (Th). Th-1 вырабатывают интерлейкин-2 (IL-2), а также интерферон- γ (IFN- γ), который ингибирует активацию В-лимфоцитов и синтез IgE и фактор некроза опухоли- α (TNF- α); Th-2 продуцируют и секретируют интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-5 (IL-5) [15]. В соответствии с современными представлениями дисбаланс Th-1/Th-2 клеток играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы с преобладанием функциональной активности Th-2 клеток.

При атопии наблюдается преимущественная дифференцировка пролиферирующих Th-0 лимфоцитов в Th-2. Th-2 клетки участвуют в запуске и поддержании продукции IgE – антител: с помощью цитокинов (IL-4, IL-5, IL-6) и секретируемых В-лимфоцитами IgE – антител создают сеть взаимонаправленных позитивных

сигналов, поддерживающих аллергическое воспаление. Цитокины Th-1 (IFN- γ , IL-2) способствуют дифференцировке Th-0 в Th-1 и подавляют образование Th-2 [4]. Можно предположить несколько механизмов, приводящих к такого рода дифференцировке. Вариант иммунного ответа связан с характером антигена. Многие патогены, главным образом внутриклеточные бактерии и вирусы, активируют макрофаги и естественные киллерные (NK) клетки, которые начинают продуцировать IFN- γ . В присутствии этого цитокина включенные в иммунный ответ пролиферирующие CD4 Т-лимфоциты дифференцируются в Th-1. Экстрацеллюлярные антигены, по-видимому, привлекают другие типы клеток, которые могут быть источником IL-4. Как уже упоминалось, IL-4 дифференцирует пролиферирующие CD4 Т-лимфоциты в направлении Th-2 клеток, подавляет их дифференцировку в Th-1 клетки и, по-видимому, является ключевым цитокином в стимуляции синтеза IgE [14].

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций в ответ на стресс [5, 9].

Одним из методов лечения хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме является адаптация к периодической гипобарической гипоксической стимуляции. Этот метод является моделью стрессорного фактора, но отличительной чертой его является «дозированное» воздействие, к которому развивается адаптация во время курса лечения. Адаптация к периодическому действию гипоксии не только повышает резистентность организма к недостатку кислорода, но и сопровождается изменениями органов и систем, участвующих в реализации аллергического ответа организма [6, 7].

Данный эффект связывается с уменьшением аллергизации, с иммунокорректирующим действием гипоксии, со снижением кожной чувствительности к различным аллергенам

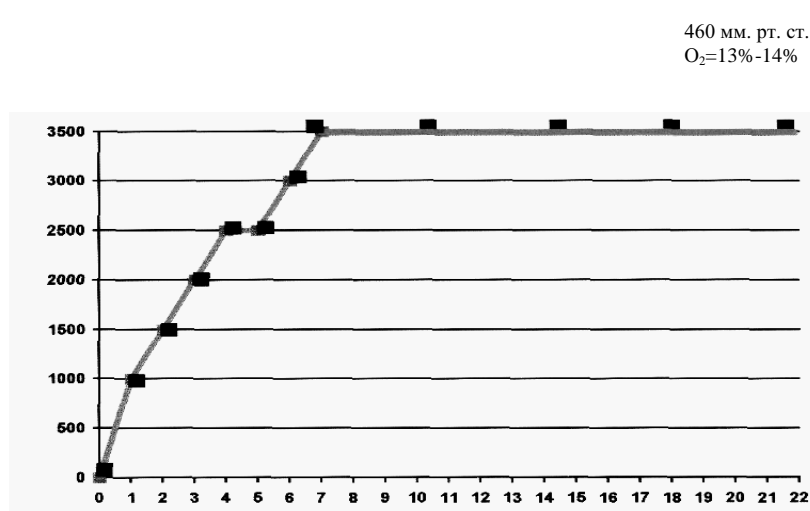
вследствие уменьшения порога чувствительности шокового органа к биологически активным веществам, высвобождающимся в ходе патофизиологической стадии аллергической реакции, с доказанной активацией коры надпочечников [8]. К основным проявлениям такой активации относится повышение уровня глюкокортикостероидных гормонов, катехоламинов, количества гранулоцитов. Все эти реакции реализуются через центральные нервные механизмы и обуславливают в дальнейшем те или другие перестройки в работе иммунной системы.

Цель исследования. Цель данного исследования – изучить уровни IL-4, IL-5, TNF- α , IFN- γ , IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 в сыворотке крови мальчиков, больных бронхиальной астмой в периоде ремиссии, и установить влияние адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции на изменение данных показателей.

Материалы и методы исследования. Курс АПГГС проводился в условиях многоместной медицинской барокамеры «Урал-1» по апробированной методике (Методические рекомендации «Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления», Москва, 1991). Лечебные сеансы проводились 5-6 раз в неделю. Курс лечения составил 22 сеанса. Каждый лечебный сеанс состоял из подъема, пребывания на «высоте» и спуска. Адаптация к периодическому действию гипоксии осуществлялась путем постепенного подъема детей со скоростью 3-5 метров в секунду, начиная с 1000 метров, с ежедневным прибавлением по 500 метров до 3500 метров, с последующим проведением сеансов на указанной «высоте». Время одного сеанса составляло 1 час. Парциальное давление кислорода на конечной «высоте» 657,41 ПА. Спуск осуществлялся со скоростью 1-3 метра в секунду (график 1).

Всем детям до начала лечения и после баротерапии определяли уровень IL-4, IL-5, TNF- α , IFN- γ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур» и уровень IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 с использованием моноклональных антител ООО «Полигност».

Клиническое наблюдение и обследование было проведено у 44 мальчиков, больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, в периоде ремиссии заболевания, из которых 26 – пубертатного возраста (12-15 лет) и



760 мм. рт. ст.
O₂ – 21%

График 1. Методика лечения в условиях барокамеры «Урал-1»

18 – препубертатного возраста (7-11 лет). У 28 больных отмечалось совпадение приступа с острой респираторной инфекцией, у 27 приступ бронхиальной астмы провоцировала физическая нагрузка. 12 мальчиков имели в анамнезе пневмонию и 23 – обструктивный бронхит; на раннем искусственном вскармливании были 12 детей, и у 12 раннее искусственное вскармливание совпало с началом заболевания. У 23 из 44 детей отягощена наследственность по аллергическим заболеваниям; 24 ребенка, из группы часто длительно болеющих детей – у 28 детей патология ЛОР-органов. Пищевая сенсibilизация была у 20, а эпидермальная у 24 мальчиков. Экзема и поллиноз выявлены у 19 детей.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования установлено достоверное ($p < 0,005$) снижение IFN- γ в пределах возрастной нормы с $99,83 \pm 17,34$ до $86,79 \pm 5,09$ пг/мл, а также достоверное ($p < 0,005$) снижение уровня IL-5 с $37,34 \pm 15,05$ до $26,83 \pm 7,8$ пг/мл у детей препубертатного возраста. Показатели IL-4, TNF- α , IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 достоверно не изменились. IgE снизился недостоверно (с $450,23 \pm 51,65$ до $449,25 \pm 46,78$ МЕ/л) (рис. 1).

В группе детей пубертатного возраста после курса баротерапии отмечено достоверное ($p < 0,001$) изменение следующих показателей: снижение IL-5 с $48,3 \pm 4,0$ до $40,6 \pm 0,92$ пг/мл, снижение уровня IgE с $372,76 \pm 68,01$ до $283,74 \pm 58,59$ МЕ/л, повышение уровня IL-4 с $177,06 \pm 88,05$ до $198,44 \pm 92,06$ пг/мл, повышение IFN- γ с $92,09 \pm 10,21$ до $109,43 \pm 22,24$ пг/мл; TNF- α , IgG1,

IgG2, IgG3, IgG4 после курса лечения достоверно не изменились (рис. 2).

В результате установлено, что курс баротерапии приводит к повышению и нормализации уровня IFN- γ – плейотропного цитокина, эффекты которого можно суммировать следующим образом: обладает большим спектром противовоспалительного, противовирусного, противопаразитарного и противоопухолевого действия; имеет многочисленные иммуномодуляторные эффекты, включая стимуляцию экспрессии антигенов тканевой гистосовместимости классов I и II; оказывает необратимое цитотоксическое действие

на трансформированные клетки, тогда как его цитотоксическое влияние на нормальные клетки обратимо; усиливает цитотоксические реакции, опосредованные T-лимфоцитами и NK-клетками; одновременно селективно повышает резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам NK-клеток, тем самым увеличивая устойчивость детского организма к инфекционно-воспалительным заболеваниям, в частности к острым респираторным инфекциям, что, несомненно, важно при наличии бронхиальной астмы как основного заболевания. Учитывая вышеперечисленные свойства IFN- γ , баротерапия оказывает положительное влияние на течение бронхиальной астмы, что подтверждается при дальнейшем наблюдении детей, прошедших курс лечения.

По современным данным, IL-4 в комплексе с IFN- γ является ключевым фактором, определяющим тип иммунитета. Значительное усиление продукции общей фракции IL-4 наблюдается, в основном при атопических заболеваниях. После курса баротерапии в группе детей пубертатного возраста отмечено достоверное увеличение уровня IL-4, что также связано с возрастным увеличением содержания половых гормонов (андрогенов) по сравнению с группой мальчиков препубертатного возраста. В модельных опытах на животных показано, что уровень продукции IgE зависит от соотношения образующихся IL-4 и IFN- γ . Последнее в свою очередь определяется преимущественной активацией клеток, продуцирующих IL4 или IFN- γ [10,12].

В то время как свойства и функции этих посредников всесторонне изучаются, биологическая активность метаболитов проаллергических медиаторов самостоятельно не исследуется. А рiогi считают, что такие метаболиты, утратив провоспалительные/проаллергические свойства, исключаются из аллергического процесса. Между тем не лишено основания предположение о том, что существует обратная связь между образованием метаболитов проаллергических медиаторов и выраженностью аллергического ответа. Иными словами, образующиеся метаболиты могут быть функционально не инертными соединениями, а иметь противоаллергические свойства, обеспечивающие сдерживание и завершение аллергической реакции. Значительный интерес, проявляемый в последнее время к опосредованным IgG процессам при аллергических заболеваниях, обусловлен по крайней мере двумя обстоятельствами.

С одной стороны, можно считать обоснованным мнение о связи реакинов не только с IgE, но и с подклассами IgG. Высвобождение медиаторов в этих случаях опосредовано рецепторами к Fc-фрагменту IgG и относится к нецитотоксическим, энергозависимым процессам. С другой стороны, описано наличие аллергенспецифических «блокирующих» антител, относящихся к IgG, синтез которых происходит при специфической иммунотерапии (гипосенсибилизации) больных аллергией. Основная функция блокирующих антител состоит в конкуренции с реакинами за циркулирующий аллерген. Установлено, что в зависимости от характера течения воспалительного процесса по мере удлинения сроков заболевания в сыворотке наблюдается прирост концентраций IgG2 и IgG4. Можно предположить, что в условиях длительного воспалительного процесса происходит переключение изотипов IgG. На продукцию IgG2 и IgG4 существенное влияние оказывает IL-4, а на продукцию IgG1 и IgG3 – IFN-γ [13, 16].

Признание биологически целесообразной функции IgE-опосредованных реакций ставит вопрос о последствиях радикальной блокады такой способности реагирования. На сегодня наиболее биологически оправданным методом лечения аллергии является аллергенспецифическая гипосенсибилизация/иммунотерапия, которая направлена не на радикальное устранение аллергической реактивности, а предусматривает бессимптомный (безболезненный для пациента) способ узнавания и инактивации антигена, переключение IgE-ответа искусственным повышением антигенной нагрузки.

TNF-α обладает ярко выраженной плеiotропией действия, вовлечен как в эффекторное, так и в регуляторное звено иммунологической реактивности организма человека, опосредованно увеличивает поступление в кровь белков острой фазы. Отсутствие изменений со стороны TNF-α дает основание предположить, что данный метод лечения не вызывает обострения в поздней фазе вос-

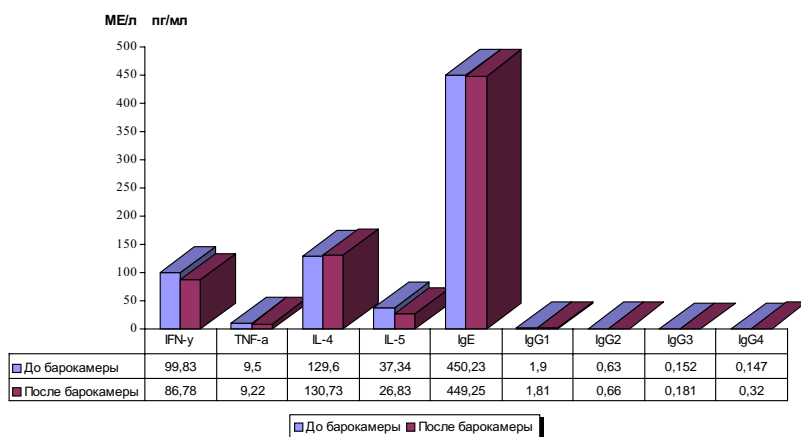


Рисунок 1. Динамика исследуемых показателей у мальчиков препубертатного возраста

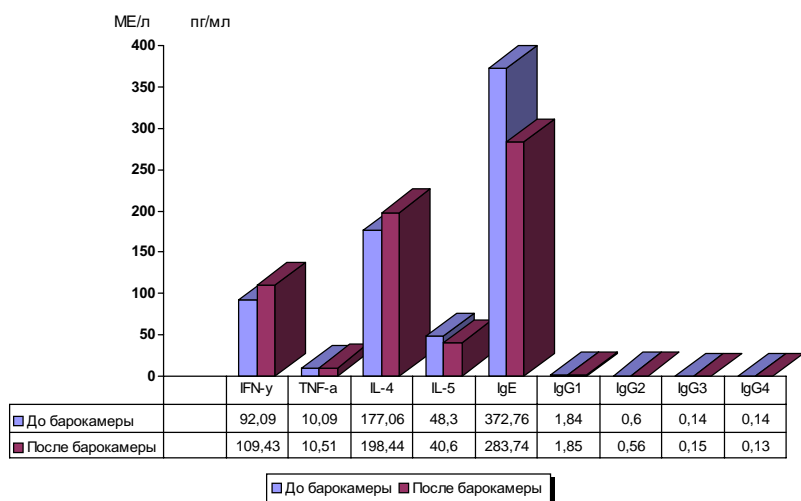


Рисунок 2. Динамика исследуемых показателей у мальчиков пубертатного возраста

паления и хронического воспалительного процесса в целом. Вероятно, это связано с тем, что появление TNF- α в крови отмечается на самых ранних этапах развития патологического процесса, а группа обследуемых находилась в стадии ремиссии и длительность заболевания составила от 3 до 5 лет.

Одними из самых значительных элементов аллергического воспаления являются эозинофилы. Роль IL-5 в биологии эозинофилов четко определена: индуцирует дифференцировку, пролиферацию, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнедеятельность, следовательно, поддерживает хроническое воспаление дыхательных путей. Наряду с другими патогенетическими механизмами адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции (повышение уровня 11-оксикортикостероидов, в основном за счет свободной фракции, стабилизация перекисного окисления липидов и повышение активности антиоксидантной защиты), снижение IL-5 у всех обследуемых приводит к стиханию

активности хронического воспалительного процесса в слизистой дыхательных путей, что открывает новые возможности в использовании данного метода лечения.

Из всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы: курс баротерапии приводит к повышению уровня противовоспалительных цитокинов, увеличивая таким образом устойчивость организма к инфекционно-воспалительным заболеваниям, в частности к острым респираторным инфекциям, что, несомненно, важно при наличии бронхиальной астмы как основного заболевания. В то же время не происходит активации провоспалительных цитокинов, что уменьшает хронизацию atopического воспаления, выраженность поздней фазы воспаления и хронического воспалительного процесса в целом. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности баротерапии и о целесообразности дальнейшего изучения влияния адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции на больных бронхиальной астмой.

Список использованной литературы:

1. Гуцин И.С., Зебрев А.И., Алешкин В.А., Порошина П.А. Опосредованное IgG высвобождение гистамина из базофилов человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – №4. – С.18-21.
2. Гуцин И.С. Физиология иммуноглобулина Е (IgE) // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. – №3.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1986. – Т.1.
4. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М.: Нурохиа Medical LTD, Россия, 1993. – С. 331.
5. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю., Замотринский А.В. Двухфазный характер феномена адаптационной стабилизации структур в процессе длительной адаптации к стрессу // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – №10. – С. 352-354.
6. Меерсон Ф.З. Общие механизмы адаптации и профилактики. – М.: Медицина, 1973. – 360 с.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. Контроль и регуляция иммунного ответа. – Л.: Медицина, 1981.
8. Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. – СПб, 2000. – 62 с.
9. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 430 с.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 607 с.
11. Alam R. Et al. Comparative effect of recombinant Il-1,2,3,4, and 6, IFN-gamma, granulocytemacrophagy colony stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, and histamine from basophils // J. Immunol. – 1989. – Vol. 142. – P. 3431.
12. Gauchat J.-F. Et al. Stucture and expression of germline y transcripts in human B-cells induced by interleukin-4 to switch to IgE production // J. Exp. Med. – 1990. – Vol. 172 – P. 463.
13. Janeway Jr. C., Travers P. Immunobiology: The immune System in Healt and Disease. 1994. – P. 9-18.
14. Moller G.M., de Jong T.A., van der Kwast T.H. et al. Immunolocalization of interleukin-4 in eosinophils in the bronchial mucosa of atopie asthmatics // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1996. – Vol. 14. – P. 439-443.
15. Nole R. Rose. Механизмы иммунопатологии. – М.: Медицина, 1983. – 165 с.
16. Stanworth D.R. Reaginc antibodies // Adv. Immunol. – 1963. – Vol. 3. – P. 181.