

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕРЫВИСТОЙ БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© 2018 г. Г. Д. Алеманова, Л. Ю. Попова, Т. В. Вивтаненко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Поступила: 05.05.2018. Принята: 15.06.2018

Проведено комплексное обследование и лечение 103 детей в возрасте 5–11 лет и подростков 12–16 лет с бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести в период ремиссии. На основании проведенного исследования выявлены особенности изменения состояния функциональной системы дыхания, электроэнцефалографии, иммунологической реактивности, содержания нейропептидов после курса адаптации к прерывистой барокамерной гипоксии (ПБГ). Доказана высокая эффективность использования прерывистой барокамерной гипоксии в лечении больных с БА в периоде ремиссии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипоксипаротерапия, дети, подростки

DOI: 10.31857/S102872210002383-6

Адрес: 460000 Оренбург, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Алеманова Галина Дмитриевна.

Тел.: 8(3532) 50 06 06 (доб. 203).

E-mail: galina.alemanova@bk.ru

Авторы:

Алеманова Г. Д., д.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Попова Л. Ю., д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Вивтаненко Т. В., к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний у детей, распространенность которых во всем мире неуклонно возрастает [1]. Вариабельность частоты симптомов заболевания в различных странах и даже в отдельных регионах связана с внешне-средовыми, социально-экономическими и этническими факторами [2]. Для БА характерно изменение иммунного статуса с вовлечением как гуморальных, так и клеточных механизмов иммунитета. Сложный патогенез бронхиальной астмы не ограничивается только аллергическим воспалением, он включает в себя

и механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов [3]. В качестве основного медиатора нейрогенного воспаления выделяют субстанцию Р. Воздействие на нейроаллергическое воспаление рассматривается в качестве эффективной модели иммунотерапевтических мероприятий при лечении бронхиальной астмы. Тренировка гипоксией лежит в основе профилактики и лечения ряда сердечно-сосудистых, бронхолегочных, эндокринных заболеваний [4].

Весьма перспективным является применение немедикаментозных методов лечения БА у детей в период ремиссии заболевания [5], одним из которых является прерывистая барокамерная гипоксия (ПБГ). Имеются многочисленные данные касающиеся влияния ПБГ на механизмы нейрогенного воспаления при БА у детей и подростков.

Цель исследования — оценить клинко-иммунологическую эффективность прерывистой барокамерной гипоксии при лечении БА у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 103 больных БА средней тяжести в период ремиссии. Все больные были разделены на две группы: 1-я группа — больные БА средней степени тяжести в возрасте

5–11 лет, 2-я группа – больные БА средней степени тяжести в подростковом возрасте – 12–16 лет. Диагноз БА устанавливали на основе анамнеза, общеклинического и аллергологического обследования. Курс лечения (24 сеанса, продолжительностью 3 часа) проводили в условиях гипобарической барокамеры «Урал-1». Адаптация к барокамерной гипоксии осуществлялась путем постепенного подъема детей со скоростью 2–3 м/секунду, начиная с «высоты» 1000 метров до конечной высоты 3500 метров. Спуск осуществлялся со скоростью 1–3 м/секунду. Перед проведением курса ПБГ все больные были в состоянии ремиссии, которая обусловлена базисной противовоспалительной терапией (ИГКС соответственно степени тяжести БА). Основные клинические признаки заболевания оценивали согласно Национальной программе и ранжировали в период обострения астмы в зависимости от их выраженности по пятибалльной системе. Сумма баллов 4–8 соответствовала легкому течению, 9–13 – средней степени тяжести БА. Для оценки клинического эффекта сравнивали основные клинические признаки БА и длительность ремиссии в год предшествующий и последующий курсу ПБГ. Хороший эффект соответствовал разности в 4 балла и более, удовлетворительный – в 3 балла и неудовлетворительный – при меньшем количестве баллов. Группу сравнения составили 30 больных того же возраста с БА средней степени тяжести в период ремиссии: 15 пациентов в возрасте 5–11 лет и 15 больных в возрасте 12–16 лет. Пациенты группы сравнения прошли только курс базисной терапии. Все больные при обострении БА получали бронходилататоры. Группу контроля составили 30 условно здоровых детей того же возраста.

Средняя продолжительность болезни в годах составила у детей $3,70 \pm 0,33$ лет, у подростков $4,53 \pm 0,34$ лет. У 53% пациентов обострение бронхиальной астмы наиболее часто отмечалось в холодное время года. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечалась в 83% случаев. По нашим данным, наиболее часто встречались: токсикоз I и II половины беременности (38%), гестозы (13%), угроза выкидыша (18%); перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечалось в 34% случаев. Искусственное вскармливание получали более половины детей (57%). Кожные проявления аллергии на первом году жизни имели 82 ребенка ($55 \pm 5,1\%$). У 23 детей ($28 \pm 3,7\%$) первые проявления атопического дерматита

появились в возрасте 3-х месяцев, у 42 пациентов ($51,2 \pm 4,8\%$) – от 4 до 6 месяцев и только у 15 больных ($18,3 \pm 3,7\%$) – во втором полугодии. У 67 пациентов ($45 \pm 3,8\%$) наблюдались другие аллергические реакции: сезонный аллергический риноконъюнктивит у 37 ($55,2 \pm 5,3\%$) детей, острая крапивница у 20 ($29,8 \pm 3,6\%$) больных, ангионевротический отек у 10 ($14,9 \pm 3,4\%$) пациентов. Аллергические проявления различного генеза имели место у 70% больных. У 57,2% больных, страдающих БА, была выявлена патология со стороны ЛОР-органов.

У больных обеих групп было проведено: определение форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха в первую секунду (FEV1), пиковой скорости выдоха (PEF), максимальной скорости выдоха на уровне 50% FVC (МОС 50%) на компьютерном спирографе. Исследование функционального состояния головного мозга у 40 пациентов (20 детей и 20 подростков) до и после баротерапии проводилось методом регистрации биоэлектрической активности на аппарате «Митар ЭЭГ-201», а также желудочковой системы с помощью эхокардиографии на аппарате «ЭЭГ-12».

Для оценки гуморального иммунитета содержание IgA, IgM, IgG в сыворотке крови у больных БА средней степени тяжести до и после ПБГ определяли в реакции иммунодиффузии, концентрацию общего IgE – иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «АлкорБио», уровень циркулирующих комплексов (ЦИК) в сыворотке крови – методом преципитации в 3,75% растворе полиэтиленгликоля. Содержание субстанции Р в сыворотке крови определяли до, после и через 3 месяца после ПБГ методом ИФА с использованием стандартных наборов. Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и «STATISTICA 10.0», включая методы непараметрического (U-критерий Манна-Уитни) анализов. Результаты исследований представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me медиана, нижний (Q25) и верхний (Q75) квартили. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

Проведенные исследования показали, что курс ПБГ оказался эффективным для больных БА независимо от возраста. Хороший клинический эффект через год после баролечения отмечался у 54% больных, удовлетворительный – у 25% и неудовлетворительный – у 21%

пациентов. Длительность ремиссии увеличилась с 17% (год предшествующий баролечению) до 69% больных (год последующий после ПБГ). После курса ПБГ оказалось возможным снизить прием бронходилататоров у пациентов БА средней степени тяжести – на 18%; антигистаминных препаратов – на 22%. При хорошем клиническом эффекте у 74% больных через год была изменена степень тяжести астмы и пересмотрена базисная фармакотерапия (ступень ниже). В группе сравнения были получены другие результаты: хороший клинический эффект от баролечения отмечался только у 17,6% пациентов, удовлетворительный – у 14,8% больных, эффект от лечения отсутствовал в 67,6% случаев.

Таким образом, по степени распространенности, медико-социальной значимости, ранней манифестации бронхиальная астма, по-прежнему, остается актуальной проблемой медицины. Подтверждается роль наследственности, патологии беременности, раннего искусственного вскармливания, перинатального поражения ЦНС в предрасположенности к формированию БА.

Курс ПБГ оказывает выраженный (в большинстве случаев хороший) клинический эффект. При положительном клиническом эффекте возможно проведение повторных курсов баротерапии.

У больных с БА средней степени тяжести отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей внешнего дыхания: FVC увеличилась на $17,0 \pm 0,8\%$, возрос FEV1 на $17,2 \pm 1,4\%$, PEF увеличилось на $26,6 \pm 1,8\%$, проходимость воздушного потока на уровне крупных бронхов – на $17,4 \pm 1,2\%$, средних бронхов – на $19,1 \pm 0,9\%$, мелких бронхов – на $22,6 \pm 1,5\%$.

Таким образом, применение ПБГ привело к улучшению бронхиальной проходимости у больных средней степени тяжести БА.

Оценка результатов проведенного пикфлоумониторинга у больных БА показала, что при положительном эффекте баротерапии отмечалось увеличение PEF от первого к последнему сеансу ПБГ (с $51,0 \pm 2,6\%$ от должной величины до $86,8 \pm 3,5\%$) и уменьшение суточного разброса PEF к окончанию курса лечения (с $1,0 \pm 0,02$ л/с до $0,15 \pm 0,04$ л/с). Полученные результаты свидетельствовали о снижении трахеобронхиальной гиперреактивности и уменьшении бронхиальной обструкции.

Известно, что тренировка гипоксией лежит в основе профилактики ряда сердечно-сосудистых, бронхолегочных, эндокринных заболеваний. Длительное течение хронических бронхолегочных заболеваний приводит к гипоксемии, а тренировка функциональной системы дыхания под влиянием ПБГ может, по-видимому, активизировать компенсаторные механизмы, препятствующие развитию дыхательной недостаточности [6]. К механизмам компенсации гипоксии на уровне функциональной системы дыхания можно отнести увеличение МОД, улучшение распределения вентиляции и перфузии в легких, увеличение диффузионной способности легких. Помимо облегчения дыхания, снижается выраженность бронхоспазма, улучшаются показатели бронхиальной проходимости, снижается остаточный объем легких и его отношение к общей емкости легких за счет сокращения плохо вентилируемого пространства. Альвеолярная вентиляция становится более равномерной и адекватной легочному дыханию. Повторяющиеся гипоксические тренировки оказывают антиаггеггационное и дренирующее действие, повышают активность антиоксидантной системы, способствуют повышению кровотока [7].

В группе детей 5–11 лет среднее содержание изученных иммунологических показателей в пе-

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей в процессе курса прерывистой барокамерной гипоксии у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести в период ремиссии (M+m)

| Иммунологические показатели | Контроль n=30 | До курса ПБГ n=15 | После курса ПБГ n=15 |
|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| IgA (г/л) | 1,07±0,04 | 2,01±0,15* | 2,26±0,12* ** |
| IgM (г/л) | 1,18±0,03 | 2,24±0,15* | 2,37±0,08* |
| IgG (г/л) | 10,34±0,27 | 12,03±0,74* | 11,00±0,70 |
| IgE (МЕ/л) | 40,67±3,31 | 437,25±25,38* | 234,25±27,36* ** |
| ЦИК (ед.оп.) | 56,70±1,91 | 96,00±9,17* | 73,25±5,94* ** |

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

риод ремиссии БА было значительно выше нормативных значений. Иммунологические сдвиги после ПБГ у пациентов данной группы характеризовались снижением уровня общего IgE, ЦИК и напротив повышением сывороточного содержания IgA. Повышение содержания IgA можно трактовать как благоприятное воздействие ПБГ, направленное на повышение резистентности к различным инфекционным факторам и триггерам, способствующим обострению БА (табл. 1).

В группе подростков среднее содержание изученных иммунологических показателей в период ремиссии БА было также достоверно выше нормативного значения. Изменения иммунологических показателей после курса ПБГ в данной группе пациентов касались изменения только двух показателей: снижение уровня общего IgE и ЦИК. Следует отметить, что курс ПБГ привел к однонаправленным изменениям (снижению) у пациентов обеих групп одних и тех же двух показателей воспаления: содержания общего IgE и ЦИК (табл. 2).

Средняя концентрация субстанции Р у больных обеих групп в период ремиссии БА была значительно выше ($22,44 \pm 2,44$ пг/мл и $44,24 \pm 7,45$ пг/мл соответственно) нормативного значения ($2,5 \pm 0,91$ пг/мл). Высокое значение субстанции Р отражает наличие нейrogenного компонента воспаления в дыхательных путях в период ремиссии заболевания, что может усугублять хронический воспалительный процесс в бронхах. Гипоксibarотерапия у обследованных больных БА приводила к изменениям нейрогуморальной регуляции, что проявлялось достоверным снижением концентрации показателя через 3 месяца после окончания баролечения в 2,0 раза в сравнении с исходным значением в обеих возрастных группах, при этом показатель не достиг значения нормы. У 61% больных обеих групп ($n=28$)

было выявлено наличие резидуальной патологии ЦНС в виде церебрального, гиперкинетического и микроорганического синдромов. На ЭЭГ изменения биопотенциалов головного мозга варьировали от легких до умеренных. У 30% больных обеих групп зарегистрированы признаки легкой внутричерепной гипертензии. Курс ПБГ привел к улучшению функционального состояния головного мозга и ликвородинамики у 50% детей и 40% подростков, что выражалось в увеличении индекса основного α -ритма, хорошей его модуляции, стабилизации частоты. Индекс и амплитуда α -ритма значительно увеличились практически во всех долях. Произошла синхронизация биопотенциалов практически во всех долях коры головного мозга. Сгладилась асимметрия распределения ритмов в отведениях ЭЭГ. Установлено, что субстанция Р имеет клинико-патогенетическое значение при БА у детей и подростков. Повышенный уровень показателя в период ремиссии БА свидетельствует о наличии нейrogenного воспаления. Улучшение клинического состояния больных в результате терапевтического воздействия ПБГ направлено на нормализацию показателей состояния системы дыхания, ликвидацию нейроаллергического воспаления, сопровождается улучшением биоэлектрической активности коры больших полушарий, снижением содержания субстанции Р. Проведенные исследования позволили расширить представления о патогенезе БА у детей и подростков, что открывает перспективы поиска терапии с учетом клинико-патогенетического значения нейрпептидов.

Выявление корригирующего влияния ПБГ на изученные механизмы открывают дополнительные возможности данного метода лечения, что несомненно имеет большое практическое значение.

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей в процессе курса прерывистой барокамерной гипоксии у подростков с бронхиальной астмой средней степени тяжести в период ремиссии (M+m)

| Иммунологические показатели | Контроль n=30 | До курса ПБГ n=15 | После курса ПБГ n=15 |
|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| IgA (г/л) | $1,26 \pm 0,05$ | $1,72 \pm 0,17^*$ | $1,7 \pm 0,13^*$ |
| IgM (г/л) | $1,16 \pm 0,04$ | $1,70 \pm 0,13^*$ | $1,62 \pm 0,18^*$ |
| IgG (г/л) | $11,21 \pm 0,31$ | $12,80 \pm 0,85$ | $11,33 \pm 0,49$ |
| IgE (МЕ/л) | $42,75 \pm 4,52$ | $523,13 \pm 50,68^*$ | $250,80 \pm 27,33^* **$ |
| ЦИК (ед.оп.) | $64,34 \pm 1,61$ | $102,2 \pm 7,63^*$ | $67,53 \pm 5,77^{**}$ |

*Примечание:** — достоверные различия показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** — достоверные различия показателей до и после курса ПБГ ($p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Johansson S. G. O., Hourihane J. O' B., Bousquet J., Brujinzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahntela T., Kowalski M. L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wu'thrich B. A revised nomenclature for allergy – a condition version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy. Clin. Immunol. Interm.*, 2002, 14, 6, 279.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы/ под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2011, 108. [The global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma / ed. A. S. Belevsky. Moscow: The Russian Respiratory Society, 2011, 108].
3. Лев Н. С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2000, 2, 19–23. [Leo N. S. Neuropeptides and other neurohumoral regulators in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *The Russian herald of perinatology and pediatrics*, 2000, 2, 19–23].
4. Меерсон Ф. З., Пшениникова М. Г. Сходство положительных перекрестных эффектов адаптации к высотной гипоксии и физическим нагрузкам. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1998, 66–67. [Meerson F. Z., Pshennikova M. G. The similarity of the positive cross-effects of adaptation to high-altitude hypoxia and physical stress. *Adaptation to stressful situations and physical stress*. M.: Medicine, 1998, 66–67].
5. Федосеев Г. Б. Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможности немедикаментозного лечения. *Пульмонология*, 1993, 2, 73–80. [Fedoseev G. B. Problems of etiology and pathogenesis of bronchial asthma and the possibility of non-drug treatment. *Pulmonology*, 1993, 2, 73–80].
6. Анохин М. И., Снеговичская М. Н., Курочкина А. Г. Влияние прерывистой гипоксической стимуляции на некоторые показатели функции легких у детей, больных бронхиальной астмой. *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы 7 Всероссийского симпозиума*. М.: Наука, 1994, 17. [Anokhin M. I., Snegovitskaya M. N., Kurochkina A. G. Influence of intermittent hypoxic stimulation on some indicators of lung function in children with bronchial asthma. *Ecological and physiological problems of adaptation: materials of the 7th All-Russian Symposium*. M.: Nauka, 1994, 17].
7. Успенская Е. П., Клевцов В. И., Павлова М. И. Влияние гипобаротерапии на некоторые показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем больных бронхиальной астмой. *Бронхиальная астма: Сб. науч. тр.*, Л., 1989, 142–146. [Uspenskaya E. P., Klevtsov V. I., Pavlova M. I. The effect of hypobarotherapy on certain parameters of respiratory and cardiovascular systems in patients with bronchial asthma. *Bronchial asthma: Sat. sci. Tr.*, L., 1989, 142].
8. Жаков Я. И. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у детей, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы: атореф. дис. ... докт. мед. наук., М., 1988, 36. [Zhakov Ya. I. Clinico-pathogenetic features of bronchial asthma in children who underwent perinatal pathology of the central nervous system: atograph. dis. ... doct. medical science, M., 1988, 36].

THE EFFECTIVENESS OF INTERMITTENT HYPOXIC BAROCHAMBERS IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© 2018 G. D. Alemanova, L. Y. Popova, T. V. Vivtanenko

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Received: 05.05.2018 Accepted: 15.06.2018

Author performed complex examination and treatment of 103 children aged 5–11 years old and adolescents aged 12–16 years old with bronchial asthma (BA). Data of performed study permitted to select peculiarities of changes in breath system functional state, in electroencephalography, in immune reactivity, level substance P after adaptation to hypoxia during interval hypoxic training. Author showed high efficacy of interval hypoxic training in complex BA treatment.

Key words: bronchial asthma, hypoxibarotherapy, children, teens

Authors:

Alemanova G. D., ✉ MD, associate professor, Department of Childhood Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

460000, Orenburg, Orenburg State Medical University. Phone: 8(3532) 50 06 06 (add 203) **E-mail:** galina.alemanova@bk.ru

Popova L. Y., MD, Head of the Department of Childhood Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

Vivtanenko T. V., PhD, associate professor, Department of Childhood Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia.