УДК 615.835.14.03:616.233-002.2
DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-125-135

ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ ХРОНОТИПОВ

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, К.Ю. Шхагумов, А.А. Молов

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик, Россия

Цель – определение эффективности использования нормобарической интервальной гипокситерапии в лечении и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой с учетом индивидуальных особенностей суточных ритмов.

Материалы и методы. У 145 пациентов с бронхиальной астмой анализировались показатели функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, спирометрические данные; определялись хронотипы больных. С помощью пробы с бронходилятатором проводилась индивидуальная пикфлоуметрия и определялась чувствительность дыхательных путей, что позволило выявить степень реактивности бронхиального дерева. Перед гипокситерапией всем больным проводился гипоксический тест с целью выявления индивидуальной непереносимости гипоксического фактора и подбора оптимального содержания кислорода в газовой смеси.

Результаты. Полученные результаты показали, что наибольшим эффектом обладают утренние сеансы гипокситерапии. Понижение уровня малонового диальдегида явилось показателем снижения перекисного окисления липидов и белков. Рост уровня глютатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в крови свидетельствовал об усилении антиоксидантной защиты. Интервальная нормобарическая гипокситерапия улучшила обеспечение организма кислородом на этапах его транспортировки и способствовала повышению потребления кислорода тканями, а также снижению степени гипоксии в бронхолегочной системе. Несмотря на то что гипоксическая смесь подбиралась пациентам индивидуально с учетом их хронотипов и с целью вызвать развитие субкомпенсированной гипоксии, оптимальными для наибольшей мобилизации компенсаторных механизмов и адаптации к гипоксии оказались утренние часы.

Выводы. Считаем необходимым внести коррективы в рекомендации по использованию интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с бронхиальной астмой с учетом суточных ритмов и рекомендовать проведение курсов гипокситерапии в утренние и дневные часы – в промежутке с 8 до 15 ч.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, интервальная гипокситерапия, хронотипы, функциональная система дыхания, прооксидантная и антиоксидантная системы.*

Введение. Бронхиальная астма (БА) – хроническое гетерогенное заболевание бронхиального дерева, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира [1–4]. Начавшись в детском возрасте, бронхиальная астма впоследствии переходит в астму взрослых, приводя к инвалидизации людей. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире БА болеет около 235 млн чел., а к 2025 г. прогнозируется увеличение числа больных до 400 млн [5–8]. К росту заболеваемости бронхиальной астмой приводят появление новых аллергенов, условия труда, генетические причины и др. [9–13].

Все это определяет необходимость поиска новых эффективных и патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения астмы.

Адаптация к гипоксии в гипобарических условиях в горной местности применяется в медицине давно [14, 15]. Нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) используется в клинической медицине с 1985 г. [16–18]. ИГТ, проведенная с учетом индивидуальной чувствительности к гипоксии, не приводит к осложнениям и побочным эффектам [19–21]. В то же время хронотипы больных оказывают существенное влияние на механизмы адапта-

ции организма к гипоксии. Поэтому важным является выявление хронобиологических особенностей влияния гипоксического фактора на пациентов с БА в ходе интервальной нормобарической гипокситерапии.

Цель исследования. Определение эффективности использования нормобарической интервальной гипокситерапии в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой с учетом хронобиологических особенностей.

Материалы и методы. Обследование и применение интервальной гипокситерапии было проведено в санатории МВД РФ «Нальчик» 145 больным 45–62 лет с диагностируемой бронхиальной астмой легкой степени тяжести с дыхательной недостаточностью I–II степени (основная группа). Гипокситерапия проводилась совместно с санаторно-курортным лечением (СКЛ). В контрольную группу было включено 85 чел., также находившихся на СКЛ, но без использования ИГТ. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, основной и сопутствующей патологии, а также по длительности заболевания.

С использованием компьютерного спироанализатора Fukuda Spirosift 5000 (Япония) проводилось определение следующих спирометрических показателей: объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1), жизненная емкость легких (FVC), пиковая скорость выдоха (PEF), максимальная скорость выдоха на уровне мелких, средних и крупных бронхов (MEF 25 %, MEF 50 %, MEF 75 %). На пикфлоуметре Philips Respironics Personal Best HH1327/00 (Нидерланды) осуществлялась индивидуальная пикфлоуметрия. Для определения чувствительности дыхательных путей проводилась проба с бронходилятатором сальбутамолом, позволяющая выявить степень реактивности бронхиального дерева. Показатели функциональной системы дыхания и кислородного режима организма определялись по методике А.З. Колчинской (2000). Минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), частота дыхания (ЧД) регистрировались на волюметре Medizintechnik (Германия), содержание кислорода в газовых смесях – на газоанализаторе Oxybabymed WITT (Германия), скорость потребления кислорода определялась по методу Дуглас – Холдейна с использованием газоанализатора Oxybabymed WITT (Германия), сатурация артериальной крови кислородом (S_aO_2) и частота сердечных сокращений (ЧСС) – с помощью пульсоксиметра Riester Ri-fox N (Германия), минутный объем крови (МОК) – по методу Фика, содержание гемоглобина в крови – фотометрически. Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови определялся по В.Б. Гаврилову [22], содержание супероксиддисмутазы в эритроцитах и глутатионпероксидазы – по методу В.М. Меина [23].

Применение гипоксического теста позволило выявить индивидуальную чувствительность к гипоксии и определить оптимальное содержание кислорода во вдыхаемой смеси. Атмосферный воздух в гипоксическую газовую смесь с пониженным содержанием кислорода конвертировался гипоксикатором фирмы «Био-Нова-204» (Москва). Курс интервальной нормобарической гипокситерапии состоял из 15 сеансов. В каждом сеансе пациент чередовал дыхание гипоксическими (5 мин) и нормоксическими смесями (5 мин) в течение 40 мин. В первых пяти сеансах содержание кислорода в гипоксической газовой смеси составляло 16 %, во вторых пяти сеансах – 15 %, затем – 13 %.

Индивидуальные хронотипы (биоритмологические) определялись по методике Хорна – Остберга в модификации А.А. Путилова [24] и с помощью анкеты О.Н. Московченко [25]. Испытуемых просили ознакомиться с опросниками и ответить на содержащиеся в них тестовые вопросы.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации все исследования проводились после получения личного согласия больных и с соблюдением этических принципов. Перед проведением лечения больные были проинформированы о порядке выполнения ИГТ и безопасности данного метода. Все исследования подвергались мониторингу и контролю биоэтического комитета Роспотребнадзора Кабардино-Балкарской Республики (протокол этической экспертизы № 6/18 от 23.11.2018).

Статистическая обработка результатов проводилась согласно правилам математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistic 6.0 для Windows. Цифровые материалы, приведенные в данной работе, обрабатывались вариационно-статистическими методами. Уровень значимости оценивался по t-критерию Стьюдента с использованием квадратической формулы расчета ошибки средней: $m_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, где m – ошибка средней, M – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение, n – выборка [1]. Критерий достоверности различий вычислялся по формуле $t_D = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$. Значения критерия достоверности различий (t_D) определялись при трех уровнях вероятности (p) и разных числах степеней свободы (ν). Число степеней свободы находилось по формуле ν=n-1.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были разделены на 3 группы: с утренним, промежуточным (или дневным) и вечерним хронотипами. Больные с утренним хронотипом проходили гипокситерапию в утренние часы (в 9 ч), с дневным хронотипом – в дневное время (в 15 ч), с вечерним хронотипом – в вечерние часы (в 20 ч). На основании гипоксического теста наилучшая переносимость гипоксии выявлена в утренние часы. Анализ динамики показателей функции внешнего дыхания и функциональной системы дыхания, кислородного режима организма пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести в условиях вдыхания гипоксических газовых смесей показал, что у большей части больных (87 %) при вдыхании смеси с 15 % O_2 развивается компенсированная гипоксия, а при вдыхании смеси с 13 % O_2 – субкомпенсированная гипоксия, при которой максимально проявляется стимулирующее действие гипоксии на организм.

Некоторое повышение чувствительности к гипоксии у пациентов с БА отмечалось в дневное время. Субкомпенсированная гипоксия при вдыхании смеси с 13 % O_2 развивалась у 75 % больных, декомпенсированная гипоксия – у 12 %. В связи с этим возникла необходимость начинать гипокситерапию с газовой смеси, содержащей 15 % O_2, с постепенным уменьшением содержания кислорода до 13 %.

Появившиеся во время гипоксического теста у части больных (8 %) приступы затрудненного дыхания, снижение артериального давления, кашель, головокружение, уменьшение насыщения и напряжения кислорода в артериальной крови ниже критического уровня свидетельствовали о непереносимости гипоксии в дневное время. Эти больные были исключены из исследования.

Наименьшая адаптационная способность к гипоксии выявлена в вечернее время. В этот период только 22 % больных БА легкой степени смогли пройти нормобарическую гипокситерапию с 13 % O_2 во вдыхаемой газовой смеси с развитием субкомпенсированной гипоксии. У 66 % больных субкомпенсированная гипоксия развивалась при вдыхании гипоксической газовой смеси с 13 % кислорода, у 13 % больных – при вдыхании 15 % O_2.

Таким образом, в ходе анализа результатов гипоксического теста у пациентов с бронхиальной астмой в разное время суток, выявлены суточные колебания чувствительности к гипоксии и ее переносимости. Наибольшая адаптационная способность организма к гипоксии отмечалась в утренние часы: развитие субкомпенсированной гипоксии происходило при меньшей концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

В дневное время суток снижалась переносимость гипоксии и повышалась чувствительность к ней. Наиболее неблагоприятным для гипокситерапии оказалось вечернее время суток: у всех больных достоверно снижалась переносимость гипоксии, при этом тренирующим действием на организм больных обладали гипоксические газовые смеси с большим содержанием кислорода, чем в утреннее и дневное время суток. Эта закономерность, по-видимому, объясняется усилением тонуса парасимпатической нервной системы и снижением содержания глюкокортикостероидов в вечернее время, а также ухудшением бронхиальной проходимости.

По результатам проведенного гипоксического теста пациентам с бронхиальной астмой был назначен индивидуальный режим интер-

вальной нормобарической гипокситерапии. После проведения гипокситерапии наступило клиническое улучшение, проявившееся в урежении обострений, улучшении общего самочувствия, повышении физической и умственной работоспособности и переносимости физической нагрузки, снижении утомляемости.

Гипокситерапия привела к снижению дозировки принимаемых базисных препаратов: глюкокортикоидов и бронходилятаторов. У всех пациентов существенно улучшилась проходимость бронхиального дерева. Так, у пациентов, получавших сеансы в утреннее время, жизненная емкость легких увеличилась на 1,80±0,01 %, объем форсированного выдоха за 1 с – на 4,4±0,2 %, пиковая скорость выдоха – на 7,6±0,2 % и проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов – в среднем на 6,8±0,02 %. У пациентов дневной группы изменения бронхиальной проходимости после нормобарической гипокситерапии приблизились к показателям утренней группы. Пикфлоумониторинг показал статистически значимое ($p<0,05$) увеличение скорости выдоха от первого к последнему сеансу (с 51,5±1,4 % от должной величины до 65,2±1,2 %) и уменьшение суточного размаха PEF к концу курса (с 1,03±0,01 до 0,13±0,02 л/с), что свидетельствовало о снижении степени бронхиальной обструкции у пациентов утренней и дневной групп. Изменения бронхиальной проходимости в вечерней группе были недостоверными.

После нормобарической гипокситерапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое увеличение минутного и дыхательного объемов, способствующее уменьшению функционально мертвого пространства и улучшению диффузии и газообмена в легких.

Значимым результатом курса гипокситерапии явилось существенное увеличение напряжения кислорода в артериальной крови у всех пациентов: в утренней и дневной группах PaO_2 возросло до 100,3±1,0 мм рт. ст., в вечерней группе – до 91,6±1,0 мм рт. ст. (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Показатели внешнего дыхания, газообмена, кровообращения и дыхательной функции крови у пациентов 45–62 лет с бронхиальной астмой легкой степени тяжести после ИГТ в разное время суток (M±m)

Indicators of external respiration, gas exchange, blood circulation and blood respiratory function in patients (aged 45-62) with mild bronchial asthma after IHT at different times of the day (M±m)

Показатель Parameter	9 ч 9 a.m (n=30)		15 ч 3 p.m (n=29)		20 ч 8 p.m (n=32)	
	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT
МОД, мл/мин RMV, ml/min	8174,3±25,3	7762,5±12,5 ***	8244,5±22,16	7556,2±15,4 ***	8695,36±23,2	8564,3±25,1 ***
ЧД, 1/мин BR, 1/min	18,22±1,16	17,24±1,19	21,22±1,12	18,46±1,11	23,18±1,05	22,15±1,08
АВ, мл/мин AV, ml/min	5346,5±21,6	5222,5±22,4 *	4924,4±25,3	4849,4±21,5	4968,4±27,64	4762,5±27,41 ***

Показатель Parameter	9 ч 9 a.m (n=30)		15 ч 3 p.m (n=29)		20 ч 8 p.m (n=32)	
	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT
АВ/МОД, % AV/RMV, %	63,84±1,42	66,42±2,34	59,55±2,22	63,44±1,51	56,38±2,27	56,72±2,24
МОК, мл/мин CO, ml/min	4048,3±25,3	4086,4±26,2	3851,6±17,4	4032,4±16,22 ***	3552,5±18,4	3354,2±16,5 ***
ЧСС, 1/мин HR, 1/min	78,22±1,12	78,34±1,22	75,28±1,21	75,24±1,34	72,35±1,12	74,42±1,05
УО, мл SD, ml	51,68±1,32	51,85±1,54	51,35±1,52	51,82±1,32	49,24±1,31	44,79±1,22 *
S_aO_2, %	97,13±1,05	98,21±1,19	97,54±1,09	98,32±1,07	96,54±1,5	97,68±1,03
C_aO_2, мл/л AOC, ml/l	164,95±3,31	175,9±3,12 *	164,97±3,75	170,36±5,37	163,22±3,19	164,49±4,24
(a-v)O_2, мл (a-v)O_2, ml	64,79±2,19	68,44±2,09	59,52±1,22	60,84±2,08	54,23±1,48	54,92±2,22
PaO_2, мм рт. ст. PaO_2, mm Hg	91,56±1,04	100,5±2,31 *	91,54±1,11	100,03±1,02 *	86,65±2,04	91,6±2,05 *
$ПО_2$, мл/мин OI, ml/min	262,81±3,48	275,2±3,53 *	227,91±6,22	231,37±3,38	214,59±6,34	223,68±6,57

Примечание. Достоверные различия с показателями до курса ИГТ при: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Note. Hereinafter, RMV – respiratory minute volume, BR – breathing rate, AV – alveolar ventilation, AV/RMV – alveolar ventilation per respiratory minute volume, CO – cardiac output, HR – heart rate, SD – systolic discharge, OI – oxygen intake. * – p <0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 – differences are significant if compared with the parameters before the IHT therapy.

Внешнее дыхание и кровообращение стали более экономичными и эффективными. Отмечено увеличение кислородного эффекта дыхательного цикла и кислородного пульса с одновременным уменьшением вентиляционного эффекта дыхательного и сердечного циклов у всех обследуемых больных. Эти изменения у пациентов утренней группы были выше в среднем на 1,9 % по сравнению с вечерней группой.

У пациентов утренней группы статистически значимо увеличилась доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что способствовало улучшению дыхательной функции крови. После гипокситерапии у больных дневной группы возросло содержание кислорода в артериальной крови, хотя минутный и ударный объемы кровообращения достоверно не изменились. Улучшение диффузионных процессов привело к увеличению артериовенозной разницы, что явилось показателем уменьшения степени тканевой гипоксии у пациентов с бронхиальной астмой. Повышение скорости потребления кислорода было более существенным в утренней (на 58,42±1,22 мл/мин) и дневной (на 55,21± ±1,12 мл/мин) группах. При этом в вечерней группе потребление кислорода возросло лишь на 22,31±0,28 мл/мин.

Скорость транспорта кислорода артериальной кровью статистически значимо увеличилась, однако скорость поступления кислорода в легкие и альвеолы не изменилась.

В настоящее время в патогенезе бронхиальной астмы ключевая роль отводится оксидативному стрессу, характеризующемуся образованием свободных радикалов кислорода в бронхиальном дереве. Нейтрофилы, расположенные в бронхах и легких, активированные различными раздражителями, служат местом синтеза свободных радикалов, вызывая перекисное окисление липидов мембран бронхолегочной системы. Нормобарическая гипокситерапия способствовала достоверному уменьшению содержания малонового диальдегида (до 51,34±1,22 мкмоль/л), что свидетельствовало об уменьшении свободнорадикального окисления липидов. Следует отметить, что в контрольной группе статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Состояние оксидантной и антиоксидантной систем у больных с БА после гипокситерапии и в группе контроля (M±m)

Oxidative and antioxidative systems in BA patients after hypoxic therapy and in the control (M±m)

Показатель Parameter	Основная группа Experimental group (n=145)		Контрольная группа Control group (n=85)	
	До ИГТ Before IHT	После ИГТ After IHT	До СКЛ Before sanatorium and health resort treatment	После СКЛ After sanatorium and health resort treatment
Малоновый диальдегид, мкмоль/л Malonic dialdehyde, mkmol/l	87,2±1,92	54,43±1,28 ***	79,25±2,22	76,21±1,18
Глютатионпероксидаза, мкмоль/1 г Нв/мин Glutathioneperoxidase, mkmol/1 g Hb/min	63,24±2,66	108,32±3,17 ***	65,45±2,34	68,37±1,54
Супероксиддисмутаза, ед. акт./1 г Нв Superoxidedismutase, active unit/1 g Hb	3,18±0,02	4,52±0,03 ***	3,52±0,02	3,59±0,11

Примечание. *** – достоверные различия с показателями до лечения при p<0,001.

Note. *** – p<0.001 – differences are significant if compared with the parameters before the IHT therapy.

Адаптация к гипоксии достоверно увеличила степень антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствовало усиление активности глютатионпероксидазы и супероксиддисмутазы во всех группах обследуемых, в результате чего повысилась сопротивляемость клеток к повреждающим факторам и усилились протекторные свойства мембран бронхолегочной системы. Курс нормобарической гипокситерапии способствовал улучшению диффузии и перфузии в легочной ткани, снижению деструкции мембран в липидных и белковых структурах бронхолегочной системы. Эти изменения привели к улучшению бронхиальной проходимости и клинического течения бронхиальной астмы.

Заключение. Полученные результаты показали, что утренние сеансы гипокситерапии обладают наибольшим тренирующим воздействием на организм больных: ответ функциональной системы дыхания и кислородного режима организма в утренние часы был максимально выраженным. Утренние сеансы гипокситерапии пациенты переносили намного легче, клиническое улучшение наступало быстрее, что нашло подтверждение на втором этапе гипоксического теста.

Гипокситерапия в вечернее время оказывала также адаптивное действие на организм больных и улучшала функциональную систему дыхания. Однако изменения организма при адаптации к гипоксии в вечернее время были не столь значимыми. Снижение адаптационных возможностей организма к гипоксии в вечернее время диктовало необходимость перевода части больных (15 %) в утреннюю группу.

Динамика результатов изучения функциональной системы дыхания у пациентов с бронхиальной астмой позволила сделать вывод о том, что наиболее эффективными оказались утренние курсы гипокситерапии. Несмотря на индивидуально подобранные гипоксические газовые смеси по результатам гипоксического теста с учетом хронотипов пациентов, утренние часы оказались идеальными для максимальной мобилизации компенсаторно-защитных механизмов адаптации к гипоксии. Поэтому считаем необходимым внести дополнения в рекомендации по использованию интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с бронхиальной астмой с учетом суточных ритмов и рекомендовать проведение курсов гипокситерапии в утренние и дневные часы – в промежутке с 8 до 15 ч.

Таким образом, курс интервальной нормобарической гипокситерапии, в ходе которого происходит адаптация к гипоксии, является эффективным способом воздействия на пациентов с бронхиальной астмой. Сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии создают оптимальные условия для адаптации к гипоксии благодаря тому, что во время коротких периодов вдыхания гипоксической газовой смеси повреждающее действие гипоксии еще не успевает реализоваться, однако при этом компенсаторные механизмы, направленные на снижение повреждающего эффекта гипоксии, активизируются: повышаются бронхиальная проходимость и легочная вентиляция, происходит улучшение кровообращения и дыхательной функции крови, снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активизируется антиоксидантная система организма.

Нормобарическя интервальная гипоксическая тренировка существенно улучшила бронхиальную проходимость у пациентов с бронхиальной астмой, что привело к значительному клиническому улучшению течения заболевания и общего состояния больных. Наблюдаемое на фоне гипокситерапии уменьшение порога чувствительности рецепторов слизистой бронхов к ацетилхолину без клинических проявлений бронхообструкции оказывало тренирующее воздействие на вегетативную иннервацию бронхов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. URL: http://www.ginaasthma.org (дата обращения: 23.09.2016).
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160.

3. *Мадиева Л.С., Мамашалиева С.Б., Бакирова Р.Е., Муравлёва Л.Е., Ибраева Л.К.* Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы: обзор литературы. Современные проблемы науки и образования. 2020; 2. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=2961 (дата обращения: 22.04.2021).
4. *Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K.* Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. Clin. Invest. 2019; 129 (4): 1504–1515.
5. *Lioyd C.M.* Development of allergic immunity in early life. Immunol Rev. 2017; 278 (1): 101–115.
6. *Martinez F.D.* The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go. Respir. Crit. Care Med. 2019; 199 (4): 397–399.
7. *Kwong C.G.* Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. Allergy Clin. Immunol. 2019; 19 (2): 148–153.
8. *Mikes O., Vrbova M., Klanova J.* Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. Sci. Total. Environ. 2019; 663: 418–425.
9. *Миненкова Т.А., Веденьева М.О., Симкина А.В.* Клинические особенности бронхиальной астмы у детей. Международный студенческий научный вестник. 2018; 6. URL: http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19352 (дата обращения: 22.04.2021).
10. *Назарова Е.В., Курбачева О.М., Ильина Н.И.* Алгоритм оценки контроля бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 18.
11. *Pawankar R.* Allergic diseases and asthma a global public health concern and a call to action. World Allergy Organization Journal. 2014; 1 (7): 12.
12. *Sachin N. Baxi, Wanda Phipatanakul*. The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. Adolesc. Med. State Art Rev. 2010; 21 (1): 57.
13. *Victor E. Ortega*. Asthma. MSD Manuals. 2019: 14–28.
14. *Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А*. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина; 2003. 250.
15. *Борукаева И.Х., Шаваева Ф.В., Шхагумов К.Ю., Биногерова З.Х.* Интервальная гипоксическая тренировка и энтеральная оксигенотерапия в лечении детей с бронхиальной астмой. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27558 (дата обращения: 25.04.2021).
16. *Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю.* Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 2: 27–32.
17. *Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R.* Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007; 62: 758–766.
18. *Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C.* Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 1–47.
19. *Бродская О.Н.* Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11–12. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=27686072 (дата обращения: 15.10.2018).
20. *Исламова Д.А.* Лечебная физкультура как элемент лечения и профилактики бронхиальной астмы. Вопросы науки и образования. 2017; 1: 107–109. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=29238361 (дата обращения: 20.01.2019).
21. *Хабибуллаева Р.Р., Бочкарева А.В.* Профилактика бронхиальной астмы. Вестник современных исследований. 2017; 6–1 (9): 45–47. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=29409551 (дата обращения: 10.02.2019).
22. *Гаврилов В.Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 8: 118–122.
23. *Меин В.М.* Простой и специфический метод определения глютатионпероксидазы в эритроцитах. Лабораторное дело. 1986; 12: 724–727.
24. *Путилов А.А.* «Совы», «жаворонки» и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер. М.: Совершенство; Новосибирск: Изд-во НГУ; 1997. 264.
25. *Московченко О.Н.* Практикум по основам валеологии: учебное пособие. Красноярск: КГТУ; 1999. 228.

Поступила в редакцию 20.04.2021; принята 17.05.2021.

Авторский коллектив

Иванов Анатолий Беталович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1995-167X.

Борукаева Ирина Хасанбиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1180-228X.

Абазова Залина Хасановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2827-5068.

Шхагумов Казбек Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: kazbek07_07@mail.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3671-481X.

Молов Анзор Аскербиевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: anzor-m@yandex.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9920-5289.

Образец цитирования

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Молов А.А. Интервальная гипокситерапия в лечении больных бронхиальной астмой с учетом хронотипов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 125–135. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-125-135.

INTERMITTENT HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH VARIOUS CHRONOTYPES

A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, Z.Kh. Abazova, K.Yu. Shkhagumov, A.A. Molov

Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

The purpose of the paper is to identify the efficacy of normobaric interval hypoxic therapy in the treatment and rehabilitation of bronchial asthma patients, taking into account their individual characteristics of circadian rhythms.
Materials and Methods. The authors examined the indicators of the functional respiratory system and oxygen regimes of the body, lipid peroxidation and antioxidant system and spirometric data in 145 patients with bronchial asthma. Patients' chronotypes were also determined. Bronchodilators were used to carry out individual peak flowmetry and to determine airway sensitivity, which made it possible to reveal the bronchial tree reactivity. In order to identify individual intolerance to the hypoxic factor and to select the optimal oxygen level in the gas mixture all patients underwent a hypoxic test before the hypoxic therapy.
Results. The results obtained showed that morning hypoxic therapy sessions had the greatest effect in patients with bronchial asthma. A decrease in the malondialdehyde level indicated a decrease in lipid and protein peroxidation. An increase in the blood glutathione peroxidase and superoxide dismutase rates showed an increase in antioxidant protection. Intermittent normobaric hypoxic therapy improved the body oxygen supply during its transport and contributed to oxygen intake and a hypoxic decrease in the bronchopulmonary system. The hypoxic mixture was chosen individually, taking into account patient's chronotype, in order to induce the subcompensated hypoxia. However, the morning hours turned out to be optimal for the greatest mobilization of compensatory mechanisms and adaptation to hypoxia in most patients.
Conclusion. We consider it necessary to adjust recommendations for the use of intermittent normobaric hypoxic therapy in bronchial asthma patients, taking into account their circadian rhythms, and to recommend conducting hypoxic therapy in the morning and in the afternoon (from 8 a.m. to 3 p.m.).

Keywords: *bronchial asthma, intermittent hypoxytherapy, chronotypes, functional respiratory system, prooxidant and antioxidant systems.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016*. URL: http://www.ginaasthma.org (accessed: September 23, 2016).
2. *Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika»* [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention”]. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Original-maket; 2017. 160 (in Russian).
3. Madieva L.S., Mamashalieva S.B., Bakirova R.E., Muravleva L.E., Ibraeva L.K. Nekotorye aspekty patogeneza bronkhial'noy astmy: obzor literatury [Some aspects of bronchial asthma pathogenesis: Literature review]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 2. Available at: http://science-education.ru/ru/article/view?id=2961 (accessed: April 22, 2021) (in Russian).
4. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1504–1515.
5. Lioyd C.M. Development of allergic immunity in early life. *Immunol. Rev.* 2017; 278 (1): 101–115.
6. Martinez F.D. The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go. *Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (4): 397–399.
7. Kwong C.G. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Allergy Clin. Immunol*. 2019; 19 (2): 148–153.
8. Mikes O., Vrbova M., Klanova J. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci. Total. Environ*. 2019; 663: 418–425.
9. Minenkova T.A., Veden'eva M.O., Simkina A.V. Klinicheskie osobennosti bronkhial'noy astmy u detey [Clinical characteristics of bronchial asthma in children]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2018; 6. Available at: http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19352 (accessed: April 22, 2021) (in Russian).
10. Nazarova E.V., Kurbacheva O.M., Il'ina N.I. Algoritm otsenki kontrolya bronkhial'noy astmy [Algorithm for bronchial asthma assessment control]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2011; 2: 18 (in Russian).
11. Pawankar R. Allergic diseases and asthma a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal*. 2014; 1 (7): 12.
12. Sachin N. Baxi, Wanda Phipatanakul. The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. *Adolesc. Med. State Art Rev*. 2010; 21 (1): 57.
13. Victor E. Ortega. Asthma. *MSD Manuals*. 2019: 14–28.
14. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* [Normobaric intermittent hypoxic training in medicine and sport]. Moscow: Meditsina; 2003. 250 (in Russian).
15. Borukaeva I.Kh., Shavaeva F.V., Shkhagumov K.Yu., Binogerova Z.Kh. Interval'naya gipoksicheskaya trenirovka i enteral'naya oksigenoterapiya v lechenii detey s bronkhial'noy astmoy [Intermittent hypoxic training and enteral oxygen therapy in bronchial asthma children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 2. Available at: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27558 (accessed: April 25, 2021) (in Russian).
16. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval'naya gipoksiterapiya i enteral'naya oksigenoterapiya v reabilitatsii patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [The role of intermittent hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019; 2: 27–32 (in Russian).
17. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62: 758–766.
18. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 1–47.
19. Brodskaya O.N. Bronkhial'naya astma s chastymi obostreniyami: faktory riska i mery profilaktiki [Bronchial asthma with frequent exacerbations: Risk factors and preventive measures]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 3: 11–12. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27686072 (accessed: October 15, 2018) (in Russian).

20. Islamova D.A. Lechebnaya fizkul'tura kak element lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy [Physiotherapy as an element of bronchial asthma treatment and prevention]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1: 107–109. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=29238361 (accessed: January 20, 2019).
21. Khabibullaeva R.R., Bochkareva A.V. Profilaktika bronkhial'noy astmy [Bronchial asthma prevention]. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2017; 6–1 (9): 45–47. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=29409551 (accessed: February 10, 2019).
22. Gavrilov V.B. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoy kislotoy [Analysis of methods for lipid peroxidation products determination in blood serum by thiobarbituric acid test]. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1987; 8: 118–122 (in Russian).
23. Mein V.M. Prostoy i spetsificheskiy metod opredeleniya glyutationperoksidazy v eritrotsitakh [A simple and specific method to determine glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Laboratornoe delo*. 1986; 12: 724–727 (in Russian).
24. Putilov A.A. *«Sovy», «zhavoronki» i drugie. O nashikh vnutrennikh chasakh i ikh vliyanii na zdorov'e i kharakter* ["Owls", "larks", etc. Internal clocks and their impact on health and character]. Moscow: Sovershenstvo; Novosibirsk: Izd-vo NGU; 1997. 264 (in Russian).
25. Moskovchenko O.N. *Praktikum po osnovam valeologii: uchebnoe posobie* [Introduction to valeology: Tutorial]. Krasnoyarsk: KGTU; 1999. 228 (in Russian).

Received 20 April 2021; accepted 17 May 2021.

Information about the authors

Ivanov Anatoliy Betalovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1995-167X.

Borukaeva Irina Khasanbievna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1180-228X.

Abazova Zalina Khasanovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2827-5068.

Shkhagumov Kazbek Yur'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: kazbek07_07@mail.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3671-481X.

Molov Anzor Askerbievich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after KhM. Berbekov. 360004, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: anzor-m@yandex.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9920-5289.

For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Molov A.A. Interval'naya gipoksiterapiya v lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmoy s uchetom khronotipov [Intermittent hypoxic therapy in the treatment of bronchial asthma patients with various chronotypes]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 2: 125–135. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-125-135 (in Russian).