

Г.Д. Алеманова

Оренбургская государственная медицинская академия

Прерывистая гипоксическая гипобария в лечении бронхиальной астмы у детей на этапе реабилитации

Контактная информация:

Алеманова Галина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ОрГМА
Адрес: 460044, Оренбург, ул. Конституции, д. 7, тел.: (3532) 31-02-71, e-mail: galina.alemanova@bk.ru
Статья поступила: 03.11.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний легких у детей. Расстройство иммунных механизмов является одной из причин развития воспалительных изменений в легких. Цель данного исследования — определить клинико-иммунологическую эффективность баротерапии при лечении бронхиальной астмы у детей препубертатного возраста и подростков. В работе проанализированы клинико-иммунологические параметры у 129 детей, больных верифицированной atopической БА разной степени тяжести в периоде ремиссии до и после курса баротерапии в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1». Клиническая эффективность баротерапии выражалась удлинением ремиссий и уменьшением суммарной балльной оценки тяжести астмы. Отмечалась положительная динамика показателей цитокинового профиля, что выразилось в снижении содержания ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, повышении ИФН γ в сыворотке крови. Курс баротерапии оказывает благоприятное влияние на указанные показатели у больных БА и выраженность этого влияния зависит от тяжести заболевания и возраста ребенка. Полученные результаты позволяют заключить, что применение баротерапии у детей больных БА приводит к положительной клинико-иммунологической динамике, особенно у детей препубертатного возраста. Определение уровня цитокинов может служить дополнительным тестом для оценки эффективности баротерапии у детей.

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

126

G.D. Alemanova

Orenburg State Medical Academy

Intermittent hypobaric hypoxic stimulation in treatment of children with bronchial asthma at the period of rehabilitation

Bronchial asthma is one of the widespread chronic diseases of lungs. Immune mechanisms of disorder are one of the causes which lead to pathologic changes in lungs. The aim: to determine the clinical and immunologic effectiveness of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation of treatment of children with bronchial asthma of prepubertal and pubertal periods. In the present work there were observed the clinical and immunologic parameters of 129 children with the verified atopical bronchial asthma of different degree at the remission period before and after the course of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation in conditions of the medical hypobaric pressure chamber with many seats «Ural-1». Clinic effectiveness of hypobaric hypoxic stimulation revealed in continuation of remissions and diminishing of total numerical score of asthma degree. The positive dynamic indexes of cytokine profile was observed. It revealed in reduction of IL 1 β , IL 4, IL 5, IL 18 levels and stimulated production of IFN γ in blood serum. The course of hypobaric hypoxic stimulation has the positive impact on the named indexes of the patients with bronchial asthma and its intensity depends on the degree of disease and of the age of the child-patient. Thus the use of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation in treatment of children's with bronchial asthma led to the immunologic positive dynamics, especially of the children of prepubertal period. Determination of the immunologic indexes and the level of the cytokines can be used as the additional tests for the evaluation of the effectiveness of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation of children.

Key words: bronchial asthma, periodical hypobaric hypoxic stimulation, cytokines, children.

В соответствии с современной концепцией основным патогенетическим механизмом бронхиальной астмы (БА) является воспаление [1]. Цитокины участвуют в развитии воспаления дыхательных путей при астме и определяют ее тяжесть [2, 3]. Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания [4]. Расстройство иммунных механизмов является одним из факторов, влияющих на развитие воспалительных изменений в легких [5, 6]. Представляется перспективным использование барокамерной гипобарической гипоксической стимуляции в лечении БА у детей на этапе реабилитации [7]. Целью настоящего исследования явилось определение клинико-иммунологической эффективности гипобаротерапии при БА у детей.

Под наблюдением находилось 129 детей в возрасте от 7 до 16 лет (71 в препубертатном периоде и 58 подростков), больных верифицированной БА разной степени тяжести в период ремиссии. Больные основной группы были распределены по степени тяжести бронхиальной астмы: у 9 детей установлена легкая степень тяжести заболевания, у 103 больных — средняя степень и у 17 — тяжелая.

Курс лечения в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1» проводили по стандартной методике [8]. Длительность лечения составила 24 сеанса с частотой 6 раз в нед продолжительностью 1 час. Каждый лечебный сеанс состоял из подъема, пребывания на «высоте» и спуска. Адаптация к барокамерной гипоксии осуществлялась путем постепенного «подъема» детей со скоростью 3–5 м/сек, начиная с «высоты» 1000 метров, с ежедневным прибавлением по 500 метров до конечной высоты 3500 метров, с последующим проведением сеансов на указанной высоте. Спуск осуществлялся со скоростью 1–3 м/с.

Для оценки эффективности лечения в течение года, предшествующего курсу бароадаптации, и года, следующего за ним, сравнивались основные клинические признаки тяжести течения астмы (частота, тяжесть, длительность приступов бронхообструкции, резистентность к лекарственным препаратам) и длительность ремиссий. Признаки заболевания ранжировались по пятибалльной системе в зависимости от степени их выраженности [9]. Степень тяжести заболевания определялась по сумме баллов по-

казателей. Сумма баллов 4–8 соответствовала легкому течению заболевания, 9–13 — средней степени тяжести, от 14 и более — тяжелому течению.

Эффективность лечения устанавливалась по разности суммарной балльной оценки основных показателей тяжести течения заболевания в анамнезе и катаннезе в течение года. Эффект оценивался как хороший при разности баллов 4 и более, как удовлетворительный — при разности в 3 балла и неудовлетворительный (отсутствие эффекта) при меньшем количестве баллов.

Содержание ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ определяли в сыворотке крови ИФА методом. Уровень ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИФН γ — с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур», ИЛ 5 — реактивов Biosource international (USA), ИЛ 18 — фирмы Bender Medsustens (USA). Полученные данные обработаны статистическими методами с использованием программы «Биостатистика». Выявление статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществлялось на основе *t*-критерия Стьюдента. На первом этапе работы (перед началом курса баротерапии) проведена оценка показателей цитокинового профиля в сыворотке крови у 129 больных препубертатного возраста и подростков с разной степенью тяжести БА в период ремиссии (табл. 1).

Как показали результаты анализа, средние значения всех изученных показателей цитокинового профиля у детей препубертатного возраста и подростков вне зависимости от тяжести БА (при легкой, средней и тяжелой степени) были статистически достоверно выше нормальных значений ($p < 0,05$), за исключением уровня ИФН γ у детей препубертатного возраста с легкой степенью заболевания ($p > 0,05$). При сравнении всех указанных показателей в зависимости от возраста детей отдельно при легкой, средней и тяжелой степенях астмы оказалось, что подавляющее большинство параметров было статистически достоверно выше у детей подросткового возраста по сравнению с препубертатным ($p < 0,05$), однако, при БА средней степени тяжести уровень ИЛ 1 β имел примерно одинаковое значение у детей обеих возрастных групп, а концентрация ИЛ 4 была достоверно выше в препубертатном возрасте, чем в подростковом; при тяжелой астме среднее значение концентрации ИФН γ было достоверно больше у детей препубертатного возраста, чем у подростков.

Таблица 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного и подросткового возраста, страдающих бронхиальной астмой разной степени тяжести, в период ремиссии до курса гипобаротерапии ($M \pm m$)

Показатель	Нормальное значение	Легкая степень			Средняя степень			Тяжелая степень		
		препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий	препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий	препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий
ИЛ 1 β пг/мл	31,08 \pm 1,07	42,0 \pm 2,66	57,34 \pm 3,58	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	72,64 \pm 4,21	67,04 \pm 3,34	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	62,70 \pm 11,05	105,6 \pm 10,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	18,5 \pm 1,5	97,2 \pm 8,36	119 \pm 6,52	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,001$	135,04 \pm 3,26	74,97 \pm 5,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	104,08 \pm 4,33	132,9 \pm 5,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	4,4 \pm 0,48	8,66 \pm 1,1	36,67 \pm 0,88	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,001$	14,11 \pm 1,16	27,28 \pm 4,82	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$	17,82 \pm 1,31	67,49 \pm 4,51	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	81,0 \pm 3,79	116 \pm 16,29	209,3 \pm 12,7	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	247,7 \pm 24,77	377,82 \pm 7,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$	353,7 \pm 11,45	493,67 \pm 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	26,7 \pm 2,7	23,92 \pm 2,61	78,25 \pm 7,55	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} > 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	56,5 \pm 3,25	65,88 \pm 2,86	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	97,61 \pm 8,44	58,20 \pm 5,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$

Далее показатели цитокинового статуса были изучены при разной степени тяжести БА отдельно у детей препубертатного (71 пациент) и подросткового (58 больных) возраста.

В препубертатном периоде уровень трех показателей цитокинового профиля (ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ) статистически достоверно увеличивался при нарастании степени тяжести заболевания. Уровень ИЛ 4 был достоверно больше при средней степени тяжести, чем при тяжелой и легкой степени. Концентрация ИЛ 1 β была достоверно больше только при средней степени тяжести заболевания, чем при легкой (табл. 2).

У подростков различия показателей цитокинового профиля в зависимости от тяжести БА были несколько иными.

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного возраста в период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Показатель	Степень тяжести бронхиальной астмы			Достоверность различий
	легкая (1)	средняя (2)	тяжелая (3)	
ИЛ 1 β пг/мл	42,0 \pm 2,66	72,64 \pm 4,21	62,70 \pm 11,05	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	97,2 \pm 8,36	135,04 \pm 3,26	104,08 \pm 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	8,66 \pm 1,1	14,11 \pm 1,16	17,32 \pm 1,31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	116,0 \pm 16,29	247,7 \pm 24,77	353,67 \pm 11,45	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	23,92 \pm 2,61	56,50 \pm 3,25	97,61 \pm 8,44	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей пубертатного возраста в период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Показатель	Степень тяжести бронхиальной астмы			Достоверность различий
	легкая (1)	средняя (2)	тяжелая (3)	
ИЛ 1 β пг/мл	57,34 \pm 3,58	67,04 \pm 3,34	105,62 \pm 10,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	119,0 \pm 6,52	74,97 \pm 5,68	132,9 \pm 5,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	36,67 \pm 0,88	27,28 \pm 4,82	67,49 \pm 4,51	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	209,33 \pm 12,72	377,82 \pm 7,98	493,67 \pm 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	78,25 \pm 7,55	65,88 \pm 2,86	58,2 \pm 5,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

В этом возрасте величина двух показателей (ИЛ 1 β , ИЛ 18) статистически достоверно увеличивалась при нарастании степени тяжести астмы. Уровень ИЛ 5 был достоверно выше при тяжелой степени, чем при средней и при легкой, а при двух последних степенях достоверно не различался. Концентрация ИЛ 4 была достоверно ниже при средней степени тяжести, чем при легкой и тяжелой. Уровень ИФН γ был статистически выше только при легкой степени по сравнению с тяжелой (табл. 3).

Сопоставление тяжести астмы в баллах, оцененной в период обострения заболевания, с параметрами цитокинового профиля у 129 больных в период ремиссии выявило положительные средние корреляции ($r = +0,58$) между клиническими показателями (в баллах) и содержанием в сыворотке крови ИЛ 18.

Таким образом, и в данном случае очевидна информативность содержания ИЛ 8 в сыворотке крови больных в период ремиссии.

Поскольку курс баротерапии допустимо проводить только во время ремиссии, то ее влияние на цитокиновый профиль оценивалось по динамике ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ до и после курса лечения и спустя 3 мес после его окончания. Анализ динамики изученных показателей цитокинового профиля в процессе баролечения при всех степенях тяжести астмы у детей препубертатного и подросткового возраста представлен на рис. 1. Положительная динамика цитокинов тем больше проявляется, чем меньше тяжесть астмы, и в препубертатном возрасте выражена больше, чем в подростковом.

Так, у детей с легкой и средней степенью тяжести заболевания в препубертатном возрасте в результате гипобаротерапии концентрация 4-х исследованных цитокинов (ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18) в сыворотке крови статистически достоверно понизилась, а уровень ИФН γ достоверно повысился. У пациентов с легкой астмой уровни всех интерлейкинов, кроме ИЛ 5, достигли нормальных значений, а при средней степени тяжести астмы показатели почти всех цитокинов (кроме ИЛ 5) не достигли нормального значения. При тяжелой степени БА в препубертатном возрасте достоверно снизилась концентрация ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18, не достигнув нормальных значений, а в подростковом возрасте достоверно снизилась только концентрация ИЛ 18, но оставалась значительно выше контрольного значения. Таким образом, курс баротерапии оказывает благоприятное влияние на указанные показатели у больных БА, и выраженность этого влияния зависит от тяжести заболевания и возраста ребенка.

Клиническая эффективность гипобаротерапии была изучена по данным катамнеза через год после курса лечения в барокамере по результатам клинического наблюдения (через 1, 3, 6 мес и 1 год), анкетирования и медицинской документации у 100 детей (по 50 в препубертатном и подростковом возрасте) в зависимости от степени тяжести процесса. Более чем у половины пациентов ремиссия болезни длилась 3–6 мес и значительно реже — 10–11 мес. У всех больных наступление ремиссии было обусловлено базисной терапией. До лечения в барокамере все основные признаки астмы в обеих возрастных группах нарастали при увеличении степени тяжести заболевания, а при одинаковой степени тяжести средние их значения мало различались в зависимости от возраста.

После гипобаротерапии у больных обеих групп три основных показателя (частота и тяжесть приступов бронхообструкции, резистентность к лекарственным средствам) и общая сумма баллов оценки всех признаков статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшались.

В год, предшествующий лечению, у 99 (77%) больных ремиссия была сравнительно короткой (3–6 мес) и только у

30 (23%) больных длилась 10–11 мес. При клиническом наблюдении в течение года после лечения в барокамере из 100 пациентов у 26 (26%) больных приступов в течение года не было (этим детям показан повторный курс баротерапии), у 69 (69%) больных были ремиссии длительностью 11 мес (у этих больных изменилась тяжесть течения астмы: приступы стали редкими, легкими, снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия, этим детям показана базисная терапия и повторный курс баролечения), у 5 (5%) больных отмечалась непродолжительная (3–6 мес) ремиссия (этим пациентам показана традиционная медикаментозная терапия).

Хороший эффект был констатирован более чем у половины больных (54%), удовлетворительный — у 25% и неудовлетворительный — у 21% больных. При сравнении эффективности лечения в зависимости от возраста детей особых различий не выявлено, но результат лечения зависел от степени тяжести заболевания. Хороший эффект чаще отмечался при легкой астме (77,8%), реже — при средне-тяжелой (53,3%) и тяжелой (43,7%), а частота удовлетворительного и неудовлетворительного эффекта, наоборот, несколько увеличивалась при нарастании степени тяжести заболевания (рис. 2).

Анализ полученных результатов показал, что курс баротерапии приводит к контролируемому течению БА у детей на протяжении года, которое проявлялось существенным удлинением ремиссий у большинства больных и уменьшением суммарной балльной оценки приступов бронхообструкции, причем хороший клинический эффект чаще отмечался при легкой и средне-тяжелой астме.

Следует отметить, что лечебный эффект бароадаптации зависит от гипоксемии, которая обусловлена снижением парциального давления кислорода в воздухе барокамеры с развитием компенсаторных реакций со стороны различных систем (и в том числе иммунной), участвующих в клинических проявлениях аллергии. Вероятно, что изменение кислородной напряженности при прерывистой гипоксии может модулировать степень ответа цитокинов путем изменения экспрессии цитокиновых рецепторов [10]. Учитывая наличие разносторонних эффектов ИЛ 18, в том числе и провоспалительного, снижение его уровня в совокуп-

ности со снижением содержания ИЛ 4, ИЛ 5, очевидно, приводит к снижению выраженности аллергического воспаления, что обуславливает положительную клиническую динамику после курса баротерапии. Относительно ИФН γ следует учитывать возможность противоположных его сдвигов (снижение, повышение) при БА [11]. ИФН γ ингибирует иммунологические реакции, связанные с активацией Th 2 типа, и, являясь антагонистом ИЛ 4, оказывает супрессивное действие на выработку IgE. Таким образом, повышение его уровня после баротерапии может препятствовать развитию аллергического воспаления [12]. Известно, что основу бароадаптации у детей БА, составляет повышение активности симпатoadреналовой системы, увеличение глюкокортикоидной функции надпочечников за счет увеличения содержания физиологически активной свободной фракции гормона, а также снижения уровня гистамина крови. Биохимические сдвиги при баротерапии могут приводить не только к улучшению течения астмы, но и положительной динамике иммунологических показателей у детей с БА [13]. Более значимые изменения иммунологических показателей после курса гипобаротерапии у больных препубертатного возраста, по сравнению с подростковым, можно объяснить особенностями иммунной системы и гормонального статуса у детей различного возраста [14, 15]. Имеются данные, что гипоксиперотерапия повышает активность антиоксидантных ферментов, стабилизирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), связанные с повреждением мембранно-рецепторных механизмов клетки, приводя к адренергическому дисбалансу, функциональной неполноценности лимфоцитов [16]. Стабилизация ПОЛ приводит к улучшению функциональной характеристики иммунной системы, модулирует степень цитокинового ответа [17].

Таким образом, гипобаротерапия у детей с БА приводит к положительной клинико-иммунологической динамике, снижению выраженности аллергического воспаления. Комплексное определение уровня цитокинов у больных БА может служить маркером воспалительной реакции, которая определяет глубину патологического процесса, и является важным дополнительным критерием эффективности прерывистой гипоксии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Бабкина О.Ю. и др. Воспаление — узловая проблема в понимании этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 6. — С. 8–13.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 1. — С. 5–15.
3. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma // Ann. Rev. Pharmacol Toxicol. — 2002. — V. 42. — P. 81–98.
4. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 4. — С. 9–17.
5. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 26–35.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. — М., 2007. — 450 с.
7. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы // Рос. аллергол. журн. — 2005. — № 4. — С. 46–51.
8. Успенская В.П., Воляник М.Н., Меерсон Ф.З. и др. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления (гипобаротерапия): Метод. рекомендации. МЗ СССР. — М., 1991. — 13 с.
9. Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н. и др. Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма: Сб. научн. трудов. — Л., 1989. — С. 132–136.
10. Архипенко Ю. В., Сазонтова Т. Г. Повышение резистентности функциональных систем при адаптации к изменению уровня

- кислорода. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Материалы IV Российской конференции. — М., 2005. — С. 5–6.
11. Удалова В.А., Латышева Т.В., Варфоломеева М.И. и др. Перспективы изучения цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой // Рос. аллергол. журн. — 2005. — № 3. — С. 12–20.
 12. Зайцева О.В., Малиновская В.В., Зайцева С.В. и др. Система интерферона и бронхиальная астма у детей // Аллергология. — 2000. — № 4. — С. 7–13.
 13. Воляник М.Н. Адаптация к гипобарической гипоксической стимуляции и ее терапевтическая эффективность у детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук — М., 1993. — 24 с.
 14. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 29–35.
 15. Колосова Е.Г. Особенности гормонального статуса, больных бронхиальной астмой, и влияние на него адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 20 с.
 16. Алеманова Г.Д. Комбинированное лечение бронхиальной астмы у детей путем адаптации к регламентированной барокамерной гипоксии и применения антиоксидантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 20 с.
 17. Федосеев Г.Б. Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможность немедикаментозного лечения // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С. 73–80.