Российский кардиологический журнал 2021;26(5):4426
doi:10.15829/1560-4071-2021-4426
https://russjcardiol.elpub.ru

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации

Глазачев О. С.[1], Лямина Н. П.[2], Спирина Г. К.[3]

В обзоре обосновано применение протоколов интервального гипоксического кондиционирования в программах реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По результатам рандомизированных контролируемых исследований проанализированы эффективность и безопасность применения интервального гипоксического кондиционирования у пациентов с кардиоваскулярной патологией, в т.ч. с высокой коморбидностью, в клинической практике. Обоснована с физиологических и клинических позиций необходимость проведения дальнейших контролируемых клинических исследований по гипоксическому кондиционированию с более длительным периодом наблюдения как для расширения клинических показаний к данному методу, так и для отработки оптимальных сочетаний с физической нагрузкой в рамках программ реабилитации кардиологических пациентов. “Расшифровка” ключевых механизмов адаптации к изменениям уровня кислорода и дальнейшие исследования в области физиологии гипоксии позволят расширить применения данного метода в клинической и реабилитационной медицине у кардиологических пациентов.

Ключевые слова: интервальное гипоксическое конденционирование, кардиореабилитация.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; [2]ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; [3]AiMediq S.A., Люксембург, Люксембург.

Глазачев О. С.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9960-6608, Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234, Спирина Г. К. — руководитель отдела исследований и разработок, ORCID: 0000-0002-9574-5931.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
glazachev@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГТ — интервальная гипоксическая терапия, ИГГТ– интервальной гипоксически-гипероксическая терапия, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, HIF-1α — гипоксией индуцированный фактор, IL-4 — интерлейкин 4, MD — разница средних значений, NO — оксид азота, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, SpO_2 — периферическая кислородная сатурация.

Рукопись получена 27.03.2021
Рецензия получена 26.04.2021
Принята к публикации 29.04.2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Глазачев О. С., Лямина Н. П., Спирина Г. К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4426. doi:10.15829/1560-4071-2021-4426

Intermittent hypoxic conditioning: experience and potential in cardiac rehabilitation programs

Glazachev O. S.[1], Lyamina N. P.[2], Spirina G. K.[3]

The review describes the experience in intermittent hypoxic conditioning protocols in rehabilitation programs for patients with cardiovascular diseases. Based on randomized controlled trials, the efficacy and safety of intermittent hypoxic conditioning in patients with cardiovascular disease, including those with multicomorbidity in clinical practice, have been analyzed. From a physiological and clinical standpoints, the review justifies the need for further controlled clinical trials on hypoxic conditioning with a longer follow-up period both to expand the clinical indications for this method and to develop optimal combinations with exercise within cardiac rehabilitation programs. Discovery of the key mechanisms of adaptation to oxygen concentration changes and further research on hypoxia physiology will expand the application of this method in clinical and rehabilitation medicine in cardiac patients.

Keywords: intermittent hypoxic conditioning, cardiac rehabilitation.

Relationships and Activities: none.

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; [2]Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia; [3]AiMediq S.A., Luxembourg, Luxembourg.

Glazachev O. S.* ORCID: 0000-0001-9960-6608, Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, Spirina G. K. ORCID: 0000-0002-9574-5931.

*Corresponding author:
glazachev@mail.ru

Received: 27.03.2021 **Revision Received:** 26.04.2021 **Accepted:** 29.04.2021

For citation: Glazachev O. S., Lyamina N. P., Spirina G. K. Intermittent hypoxic conditioning: experience and potential in cardiac rehabilitation programs. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4426. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4426

До недавнего времени периодическая гипоксия рассматривалась, прежде всего, как повреждающий фактор, а интерес к профилактическим и лечебным эффектам адаптации к интермиттирующей гипоксии начал активно формироваться в 1970-90-х годах, основываясь на гипотезе Н. Н. Сиротинина и концепции перекрестных защитных эффектов адаптации Ф. З. Меерсона [1, 2]. Знаковым в плане признания индукции индивидуально дозированной периодической гипоксией возможных позитивных морфо-

функциональных эффектов в организме человека стал 2019г, когда была вручена Нобелевская премия в области биологии и медицины за открытие уникального механизма опознавания ("чувствования") клетками изменений уровня кислорода, который запускает экспрессию более 300 генов, связанных практически со всеми важнейшими процессами в организме (ангиогенез, воспаление, энергетический обмен, регенерация, эритропоэз, метаболизм железа). "Новая физиология гипоксии", как назвал ее один из Нобелевских лауреатов Ratcliffe PJ [3], в настоящий момент открывает широкие возможности для развития перспективной терапевтической стратегии применения гипоксического кондиционирования в кардиореабилитации, основанной на управлении процессами адаптации к периодически создаваемой гипоксии.

В последние годы количество экспериментальных, прикладных и клинических работ, обосновывающих индукцию периодической гипоксией защитных эффектов на клеточном, органном, системном, организменном уровнях, прогрессивно нарастает [4]. Однако их систематизация затруднительна, т.к. в доступных для анализа работах применяются самые разные подходы и режимы адаптации пациентов к гипоксии.

В ряде исследований было продемонстрировано, что формирование адаптации к гипоксии значительно ускоряется в том случае, когда гипоксическое воздействие разделяется на несколько повторяющихся эпизодов, чередующихся с периодами реоксигенации, а его интенсивность ограничивается тем уровнем, при котором происходит быстрое восстановление в период реоксигенации [2, 5]. Исследование, опубликованное Tobin B, et al. в 2020г, подтверждает положения о том, что интервальный режим с индивидуально подобранной дозой гипоксии, но не периодическое непрерывное гипоксическое воздействие, приводит к достоверному увеличению ключевых гематологических показателей, не вызывая чрезмерной стресс-реакции или повреждения миокарда. Было выдвинуто предположение, что для достижения адаптивных изменений необходима не только достаточная гипоксическая доза, но также и определенный паттерн воздействия, а именно многократное включение и выключение стрессора [6].

Дозирование гипоксического кондиционирования: подходы для персонификации процедур

Хотя физиологические реакции при создании гипоксии опосредуются через одни и те же HIF-опосредованные сигнальные пути, различная интенсивность и продолжительность гипоксического воздействия приводит к "включению" и "выключению" разных механизмов в разное время, что делает окончательные эффекты различными: от отсутствия реакции при низкой интенсивности до формирования физиологического адаптивного ответа при правильно подобранной "дозе" гипоксии или развития отрицательных последствий при дальнейшем несоразмерном возможностям организма усилении стимула [7, 8].

Известно, что кратковременное вдыхание газовой смеси с 11-12% содержанием кислорода хорошо переносится организмом человека. В этом случае насыщение крови кислородом — SpO_2 снижается <90%, но как правило не ниже 77-80% [9]. Именно этот диапазон гипоксемии и, соответственно, тканевой гипоксии является оптимальным для запуска каскада адаптивных сдвигов, но недостаточен для индукции негативных, повреждающих изменений [6].

До недавнего времени именно уровень концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и длительность гипоксических интервалов были главными параметрами, определяющими уровень гипоксической нагрузки [10]. Однако рядом авторов было показано, что разные пациенты при равных параметрах внешнего гипоксического воздействия могут испытывать различные уровни эндогенной гипоксической нагрузки, о чем свидетельствуют различия в изменении уровня SpO_2 [5, 11]. Это обусловлено тем, что адаптационная реакция организма на гипоксию определяется как текущим физиологическим состоянием организма, так и индивидуальной чувствительностью к недостатку кислорода, которая во многом зависит от генотипа, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных средств и других факторов [12]. Поэтому уровень гипоксической нагрузки должен подбираться строго индивидуально, исходя исключительно из функциональных возможностей организма каждого пациента на момент процедуры. То есть персонализированный подход в данном случае должен и будет иметь приоритет.

В клинической практике для расчета индивидуальной дозы гипоксии перед процедурой проводится гипоксический тест — вдыхание через маску газовой смеси с 10-15% содержанием кислорода в течение 10 мин. Учитывается не только минимально зарегистрированный уровень SpO_2, но также скорость падения сатурации и скорость ее восстановления до исходных величин. Есть алгоритмы расчета дозы, которые также учитывают и диапазон изменения пульса, что принципиально важно для кардиологических пациентов [13].

Обеспечение метода гипоксического воздействия в клинических условиях

Снижения уровня кислорода во вдыхаемом воздухе возможно достичь двумя путями:

1) общее снижение барометрического давления и как следствие снижение в атмосферном воздухе парциального давления кислорода (гипобарическая гипоксия), что происходит в горах или при "подъеме" в барокамере на "высоту" ~2500 м и выше;

2) изменение газового состава среды — уменьшение фракции кислорода (FiO_2) во вдыхаемом окружающем воздухе (тенты, палатки) или в подаваемой через лицевую маску газовой смеси посредством установок для дыхательной терапии при нормальном барометрическом давлении (нормобарическая гипоксия).

В зависимости от длительности экспозиции гипоксического воздействия и его постоянства выделяют следующие паттерны (типы) гипоксического кондиционирования:

— непрерывная длительная гипоксия (”sustained hypoxia”) — один продолжительный эпизод гипоксического воздействия (например, при нахождении в средне- или высокогорье);

— непрерывная периодическая/циклическая гипоксия (“continuous hypoxia” или “cyclical hypoxia”) — эпизоды/периоды умеренной постоянной гипоксии от 20-30 мин до нескольких часов, ежедневно или через день;

— прерывистая гипоксия (в англоязычной литературе — “intermittent hypoxia” или “interval hypoxia”) — эпизоды гипоксии (десатурации) прерываются периодами нормоксии или умеренной гипероксии (реоксигенации), причем “intermittent hypoxia” в большинстве случаев ассоциируется с синдром ночного апноэ и описывается как большое количество циклов (48-2400 циклов в день) тяжелой гипоксии длительностью 15-30 сек, перемежающихся длительными периодами реоксигенации, в то время как “interval hypoxia” описывают как повторяющиеся в течение одной процедуры кратковременные (3-10 мин) гипоксические эпизоды, чередующиеся с периодами реоксигенации по 3-10 мин (5-10 циклов всего) [6, 14]. В клинической практике для обозначения данного режима используется термин — нормобарическая прерывистая/интервальная гипоксическая терапия (ИГТ).

Следует обратить внимание, что во время периода реоксигенации пациент дышит либо обычным воздухом, содержащим 20,9% кислорода (протоколы ИГТ), либо воздухом с повышенным содержанием кислорода до 40% (протоколы интервальной гипоксически- гипероксической терапии (ИГГТ)). Использование гипероксии в период восстановления не только улучшает переносимость процедуры пациентами, но и увеличивает как гипоксическую (устойчивость к гипоксии), так и стрессорную (экономичность работы организма при воздействии любого неблагоприятного фактора) компоненты в системных реакциях адаптации [2]. Установлено также, что применение гипероксии в период реоксигенации приводит к более выраженной активации антиоксидантного потенциала [15].

Эффективность метода гипоксического кондиционирования в программах кардиореабилитации

В четырех базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane) нами был проведен поиск публикаций по ключевым словам, включающим основную терминологию относительно гипоксического воздействия в состоянии покоя у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Согласно анализу данных, представленных в 11 отобранных публикациях, из 320 пациентов подавляющее большинство — пациенты пожилого возраста с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). После курса ИГГТ/ИГТ у пациентов отмечалось значимое снижение частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления (АД) (САД) и диастолического АД по сравнению с контрольной группой [16-19]. Более того, показано, что курс гипоксической терапии сопровождается снижением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, но без клинически значимой разницы [16, 18, 20]. С точки зрения гематологических параметров, таких как гемоглобин, эритроциты и ретикулоциты, значительного эффекта гипоксического воздействия не было [16, 18-21]. Значимой разницы пикового потребления кислорода между гипоксической и плацебо-группами к окончанию курса выявлено не было, однако в ряде работ был продемонстрирован достоверно значимый прирост пикового потребления кислорода у пациентов гипоксической группы по сравнению с изначальным уровнем [16, 18, 19, 21]. Необходимо отметить, что в анализируемых работах были исследованы разные режимы гипоксического кондиционирования и только в 4 из 11 представленных в обзоре работ параметры гипоксической нагрузки рассчитывались индивидуально на основании функциональных показателей пациента [19, 20, 22, 23].

В аналитическом обзоре Serebrovskaya T (2016) представлены данные, показывающие, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после курса ИГТ наблюдалось значимое снижение частоты приступов стенокардии с 5,00±0,35 до 2,60±0,48 за сутки ($p<0,05$) при значительном сокращении суточной дозы нитратов для купирования стенокардии (с 6,8±1,8 до 1,5±0,6 таблетки, $p<0,05$). При этом потребление кислорода миокардом снизилось с 120,9±8,4 до 80,6±11,3 в покое и от 249,1±21,2 до 170,7±16,2 при стандартной нагрузке ($p<0,05$), частота сердечных сокращений при нагрузке снизилась с 126,12±11,6 до 97,4±7,3 в мин ($p<0,05$), что свидетельствует о развитии энергосберегающего эффекта ИГТ на функционирование миокарда [4]. Клиническое улучшение после курса ИГТ сопровождалось положительной динамикой показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда: увеличились фракция выброса и максимальная скорость потока в фазу раннего и позднего наполнения левого желудочка [4].

В 2017г в плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Bayer U, et al. на пожилых пациентах с кардиологической патологией (ИБС, сердечная не-

достаточность, АГ, фибрилляция предсердий), имеющих когнитивные нарушения, было продемонстрировано увеличение толерантности к физической нагрузке: достоверное увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы у пациентов опытной группы, получивших 15 процедур ИГГТ в рамках мультимодальной реабилитационной программы, по сравнению с контрольной группой [20]. Дополнительно было отмечено значимое улучшение когнитивных функций у пациентов опытной группы по результатам тестов DemTect и Clock-drawing Test [20].

В публикации Muangritdech N, et al. (2020) были представлены данные рандомизированного контролируемого клинического исследования, направленного на оценку эффективности двух режимов ИГТ (в состоянии покоя и в сочетании с физической нагрузкой) у пациентов с АГ I ст., регулярно использующих антигипертензивные препараты [24]. В качестве контроля выступали пациенты, которые получали только медикаментозную терапию. Было выявлено достоверное снижение САД в обеих группах, получивших курс ИГТ, на 2-й и 28-й дни после вмешательства (-12,0±8,0 мм рт.ст., P=0,004 и -9,9±8,8 мм рт.ст., P=0,028; -13,0±7,8 мм рт.ст., P=0,002 и -10,0±8,4 мм рт.ст., P=0,016, соответственно). Причем эти изменения сопровождались достоверным увеличением активности оксида азота (NO)-синтазы у пациентов этих групп (8,5±7,6 мкмоль/л, p=0,031 и 20,0±9,1 мкмоль/л, p<0,001) и HIF-1α (170,0±100,0 пг/мл, p=0,002 и 340,5±160,0 пг/мл, p<0,001, соответственно) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты подтверждают один из предполагаемых механизмов снижения АД за счет увеличения биодоступности NO, что приводит к расширению сосудов и снижению общего периферического сопротивления [25]. Кроме того, показано, что у пациентов, получивших 6-недельный курс ИГТ как в покое, так и в сочетании с физической нагрузкой, значимо увеличилась дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой (47,8±27,4 м и 72,0±34,0 м, p<0,001, соответственно) [24].

Подобные результаты были получены ранее другими авторами [17], показавшими, что 20 ежедневных сеансов ИГТ (FiO_2=0,10) стимулируют синтез NO и снижают АД до уровня здоровых лиц у пациентов с I стадией АГ, при этом нормализация значений АД сохранялась не менее 3 мес.

В отдельных работах имеются сведения об эффективности применения пассивных ИГТ в комплексной реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). У пациентов с ХСН II-IV NYHA класс на фоне ишемической кардиомиопатии курс адаптации к интервальной гипоксии приводил к достоверному улучшению функциональных показателей кардиореспираторной системы и расширению резервных аэробных возможностей организма, что обеспечило увеличение толерантности к физическим нагрузкам. По данным спировелоэргометрического стресс-теста увеличились величина объема выполненной работы, пороговой нагрузки и процент максимально достигнутой мощности нагрузки [26].

Сводные данные по эффективности применения разных режимов пассивной адаптации к периодической гипоксии в кардиореабилитации представлены в таблице 1.

Применение гипоксического посткондиционирования в реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

На первый взгляд, кажется нецелесообразным использовать “лечение с использованием гипоксии” в реабилитации пациентов с COVID-19, которые только что перенесли тяжелое состояние гипоксии, вызванное дыхательной недостаточностью. Но, как бы удивительно это ни звучало, умеренное контролируемое воздействие дефицита кислорода, если оно находится в пределах адаптационного диапазона человека, может безопасно улучшить клинические результаты и качество жизни таких пациентов. Еще в XIXв выздоравливающим легочным пациентам рекомендовали продолжить лечение в располагающихся на умеренной высоте санаториях, таких как голландский центр астмы, Давос, Клавадель 1686 м (Швейцария), Istituto Pio XII, Misurina, Auronzo 1756 м (Италия) [27].

В 2020г были представлены результаты исследования, которые продемонстрировали более низкие уровни инфицирования SARS-CoV-2 и смертности в высокогорных регионах Тибета, Перу и Эквадора по сравнению с низкогорными районами тех же стран [28]. Другие авторы, используя данные из 185 столиц провинций с высотой от 3000 до 4342 м, подтвердили, что заражение коронавирусом на большой высоте снижается. Они также представили первые доказательства того, что защита женщин от смерти от COVID-19 снижается с увеличением высоты проживания [29]. В январе 2021г Stephens KE, et al. показали, что совокупные показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 на душу населения были значительно ниже в штатах США, расположенных на высоте выше 2133 м над уровнем моря [30].

Однако Burtscher J, et al. предлагают с осторожностью относиться к толкованию снижения частоты развития заболевания SARS-CoV-2 и его тяжестью в зависимости от высотного проживания [31]. По их мнению, низкий уровень заболеваемости в высокогорных районах может быть связан с естественным “социальным дистанцированием”, а также с более высоким уровнем физической активности и низкой распространенностью ожирения, известного как один из факторов риска у пациентов с COVID-19 [31]. В свою очередь, Arias-Reyes C и Stephens KE делают вывод о том, что именно высотная адаптация является одним из факторов, обеспечивающих защиту организма от вирусных инфекций и развития

Таблица 1

Эффективность применения интервального гипоксического кондиционирования у кардиологических пациентов

Патология	Автор	Дизайн исследования	Результаты
ИБС: стенокардия напряжения 1-2 ФК	Борукаева (2020) [37]	Контролируемое	↓ количества эпизодов депрессии сегмента ST ↓ количества экстрасистол
ИБС: стенокардия напряжения 2-4 ФК, ИБС Показания к АКШ	Tuter (2018) [22]	Рандомизированное Плацебо контролируемое Одиночное слепое	↓ уровня тропонина I и лактата через сутки после операции
Метаболический синдром: ИБС, АГ, ожирение	Глазачев (2017) [38]	Рандомизированное Плацебо контролируемое Одиночное слепое	↓ САД, ДАД ↓ холестерина, триглицеридов, глюкозы ↑ дистанции 6-MWT
ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-IIIФК	Сыркин (2017) [23]	Рандомизированное Плацебо контролируемое Одиночное слепое	↑ толерантности к физической нагрузке (↑ $PeakVO_2$) ↑ качества жизни ↓ количества приступов после курса и через мес.
ИБС в сочетании с ХСН, АГ	Bayer (2017) [20]	Рандомизированное Плацебо контролируемое Двойное слепое	↑ толерантности к физической нагрузке (↑ дистанции 6-MWT) ↑ когнитивных функций
ИБС: стенокардия напряжения 2-3 ФК	Glazachev (2017) [16]	Плацебо контролируемое Одиночное слепое	↓ САД, ДАД ↑ фракции выброса левого желудочка ↓ количества ангинальных приступов как причина прекращения нагрузки
ИБС: стенокардия напряжения 1-2 ФК	Burtscher (2004) [21]	Рандомизированное Контролируемое Двойное слепое	↓ САД, ЧСС ↑ устойчивости к субмаксимальной нагрузке
ХСН I-II ФК по NYHA на фоне ИБС: стенокардия напряжения 3 ФК	Карамова (2020) [33]	Рандомизированное Контролируемое	↓ количества приступов стенокардии за сутки ↓ суточной дозы нитратов короткого действия ↑ толерантности к физической нагрузке (↑ дистанции 6-MWT) ↓ ФК стенокардии
ХСН I-II ФК по NYHA на фоне ИБС со стабильным течением	Мухарлямов (2013) [34]	Рандомизированное Контролируемое	↓ САД, ДАД ↓ общего периферического сосудистого сопротивления ↑ ударного объема и сердечного выброса ↑ толерантности к физической нагрузке
ХСН II-III ФК по NYHA на фоне ИБС	Кудаев (2008) [35]	Контролируемое	↑ толерантности к физической нагрузке (дистанции 6-MWT, мощности пороговой нагрузки, общего объема выполненной работы) ↑ толерантности к гипоксии (проба Штанге)
ХСН, II-III ФК по NYHA Ишемическая кардиомиопатия, показания к АКШ	Гелис (2013) [26]	Контролируемое	↓ желудочковых нарушений ритма ↓ частоты возникновения периоперационного ИМ ↓ длительности инотропной поддержки ↓ уровня гомоцистеина, эндотелина-1, ФНО-α
Артериальная гипертензия			
Артериальная гипертензия 1 ст.	Muangritdech N. (2020) [24]	Рандомизированное Контролируемое	↓ САД, ДАД ↑ дистанции 6-MWT ↑ синтеза NO
Артериальная гипертензия 1 ст.	Lyamina (2011) [17]	Контролируемое	↓ САД, ДАД ↑ NOx экскреции

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, 6-MWT — тест с 6-минутной ходьбой, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, $PeakVO_2$ — пиковое потребление кислорода, TNF-α/ФНО-α — фактор некроза.

заболевания [28, 30]. Serebrovska Z, et al. (2020) дополнительно указывают на то, что умеренные дозы перемежающейся гипоксии обладают противовоспалительным действием, уменьшая экспрессию провоспалительных цитокинов. Так, воздействие четырех циклов (5 мин вдыхания 10% O_2 и 5 мин окружающего воздуха) ежедневно в течение 14 дней у здоровых людей подавляет синтез TNF-α и IL-4 более чем на 90% [32].

Показано, что применение методов гипоксического кондиционирования в реабилитации после перенесенной COVID-19 и последствий синдрома “последствий интенсивной терапии” приводит к восстановлению утраченной физической работоспособности посредством улучшения насыщения тканей кислородом (улучшение микроциркуляции) и экономизации потребления кислорода при физической нагрузке. Выполнение аэробных упражнений у па-

циентов после COVID-19, и особенно у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией, часто сопровождается кислородной десатурацией, что приводит к одышке и прекращению нагрузки. Умеренные гипоксические нагрузки в интервальном режиме — альтернативный инструмент для адаптации пациента к последующей физической реабилитации. Гипоксическое кондиционирование также может быть полезным и в качестве метода профилактики уязвимых групп населения, предотвращая и/или облегчая последствия COVID-19 [32].

Анализ безопасности дозированной гипоксии в клинической практике

В абсолютном большинстве работ показано, что у пациентов различных нозологических групп повторяющиеся экспозиции умеренной гипоксии не приводят к каким-либо существенным побочным эффектам. Краткосрочные периоды воздействия гипоксии не провоцируют приступы стенокардии у пациентов с ИБС с или без инфаркта миокарда в анамнезе и в целом хорошо переносятся лицами пожилого возраста [18, 21, 33-35].

В ряде работ сообщается о нескольких случаях головокружения, сердцебиения, головной боли и одышки у участников гипоксической группы в течение первых 2-5 процедур, которые исчезали самостоятельно или после увеличения концентрации вдыхаемого O_2 без прерывания курса лечения [16, 23]. Только у 3 пациентов и в 6 процедурах из 408 отмечалось возникновение приступов стенокардии (без отклонений электрокардиограммы) [16]. Серьезных осложнений или серьезных побочных эффектов, связанных с гипоксическим воздействием, выявлено не было [16, 22, 23].

Важно отметить хорошую переносимость интервального гипоксического воздействия гериатрическими пациентами и отсутствие негативных побочных реакций у этой возрастной группы. Это подтверждено выполненными Bayer U, et al. [20], Burtscher M, et al. [18] и Shega L, et al. [36] исследованиями, в которых процедуры интервальной гипоксии-гипероксии и интервальной гипоксии-нормоксии использовались у здоровых пожилых людей, у пациентов с ИБС, хроническими обструктивными заболеваниями легких и деменцией.

Заключение

Применение протоколов интервального гипоксического кондиционирования в программах реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является физиологически и патогенетически обоснованным. Принципиально важно с точки зрения безопасности индивидуальное дозирование гипоксической нагрузки в зависимости от реактивности организма и его резервных возможностей на момент нагрузки, что позволяет избежать негативных последствий и увеличить благоприятные эффекты. “Расшифровка” ключевых механизмов адаптации к изменениям уровня кислорода и дальнейшие исследования в области физиологии гипоксии позволят расширить применение данного метода в клинической и профилактической медицине.

В свою очередь, наличные клинические исследования демонстрируют эффективность и безопасность курса ИГТ/ИГГТ у пациентов с кардиоваскулярной патологией, в т.ч. с высокой коморбидностью. Ни в одной из включенных в обзор работ нет сведений о развитии серьезных нежелательных явлений/побочных эффектов как непосредственно во время выполнения процедур, так и после ее окончания. В рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность протоколов гипоксического кондиционирования у кардиологических пациентов в виде снижения повышенных значений АД и частоты сердечных сокращений, повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения состояния сердечной гемодинамики. Важным является факт улучшения когнитивных функций у пожилых кардиологических пациентов. В то же время имеющихся доказательств недостаточно для однозначной трактовки процедур ИГТ/ИГГТ в качестве нелекарственного метода коррекции гематологическоих параметров и липидного профиля. Также не было обнаружено работ с длительным периодом наблюдения таких пациентов (от 6 мес. и более), так же как и работ по оценке режимов комбинированного применения с физическими упражнениями.

Несмотря на то, что уже сейчас метод гипоксического кондиционирования успешно применяется в клинической практике, требуются дальнейшие контролируемые клинические исследования с более длительным периодом наблюдения как для расширения клинических показаний к данному методу, так и для отработки оптимальных сочетаний с физической нагрузкой в рамках программ реабилитации кардиологических пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lukyanova L. Hypoxia signalling mechanisms. M.: Izdatel’stvo RAN, 2019. p.215. (In Russ.) Лукьянова Л. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: Изд-во РАН, 2019. с.215. ISBN: 978-5-907036-45-1.
2. Sazontova TG, Glazachev OS, Bolotova AV, et al. Adaptation to hypoxia and hyperoxia improves physical endurance: the role of reactive oxygen species and redox-signaling. Ross Fiziol Zh Im I. M. Sechenova. 2012;98(6):793-807. (In Russ.) Сазонтова Т. Г., Глазачев О. С., Болотова А. В. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс сигнализации. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2012;98(6):793-807.
3. Pugh CW, Ratcliffe PJ. New horizons in hypoxia signaling pathways. Experimental Cell Research. 2017;356(2):116-21. doi:10.1016/j.yexcr.2017.03.008.
4. Serebrovskaya T, Lei Xi. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp Biol Med (Maywood). 2016;241(15):1708-23. doi:10.1177/1535370216657614.

5. Harshman SW, Geier BA, Fan M, et al. The identification of hypoxia biomarkers from exhaled breath under normobaric conditions. J Breath Res. 2015;9(4):047103. doi:10.1088/1752-7155/9/4/047103.
6. Tobin B, Costalat G, Renshaw GMC. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: hypoxic pattern may hold the key. Eur J Appl Physiol. 2020;120(3):707-18. doi:10.1007/s00421-020-04310-y.
7. Sullivan JL, Bailey DM, Zacharski LR. Letter by Sullivan et al regarding article, "Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland". Circulation. 2010;121(14):e376. doi:10.1161/CIR.0b013e3181dab7d5.
8. Verges S, Chacaroun S, Godin-Ribuot D, Baillieul S. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. Front Pediatr. 2015;3:58. doi:10.3389/fped.2015.00058.
9. Chacaroun S, Borowik A, Morrison SA, et al. Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. Front Physiol [Internet]. 2017. doi:10.3389/fphys.2016.00675.
10. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2014;307(10):R1181-97. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014.
11. Törpel A, Peter B, Hamacher D, Schega L. Dose-response relationship of intermittent normobaric hypoxia to stimulate erythropoietin in the context of health promotion in young and old people. Eur J Appl Physiol. 2019;119(5):1065-74. doi:10.1007/s00421-019-04096-8.
12. Krivoshchekov SG, Balioz NV, Nekipelova NV. Age, gender and individual typological characteristics of the response to acute hypoxic exposure. Fiziol Cheloveka. Nov-Dec 2014;40(6):34-45. (In Russ.) Кривощеков С. Г., Балиоз Н. В., Некипелова Н. В. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие. Физиология человека. 2014;40(6):34-45. doi:10.7868/S013116461406006X.
13. Glazachev OS. Optimization of Clinical Application of Interval Hypoxic Training. Biomed Eng. 2013;47(3):134-7. doi:10.1007/s10527-013-9352-7.
14. Camacho-Cardenosa M, Camacho-Cardenosa A, Timón R, et al. Can Hypoxic Conditioning Improve Bone Metabolism? A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(10):1799. doi:10.3390/ijerph16101799.
15. Kryzhanovskaya SYu, Dudnik EN, Zapara MA, et al. Hypoxic conditioning procedures do not elicit of extreme activation of oxidative stress in almost healthy students. I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2019;105(1):89-99. (In Russ.) Крыжановская С. Ю., Дудник Е. Н., Запара М. А. и др. Процедуры гипоксического кондиционирования не приводят к чрезмерной активации оксидативного стресса у практически здоровых обследуемых. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2019;105(1):89-99. doi:10.1134/S0869813919010047.
16. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, et al. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. Clin Cardiol. 2017;40(6):370-6. doi:10.1002/clc.22670.
17. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. J Hypertens. 2011;29(11):2265-72. doi:10.1097/HJH.0b013e32834b5846.
18. Burtscher M, Gatterer H, Szubski C, et al. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. Sleep Breath. 2010;14(3):209-20. doi:10.1007/s11325-009-0289-8.
19. Dudnik E, Zagaynaya E, Glazachev OS, Susta D. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: A randomized controlled trial. High Alt Med Biol. 2018;19(4):339-43. doi:10.1089/ham.2018.0014.
20. Bayer U, Likar R, Pinter G, et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. Alzheimers Dement (N Y). 2017;3(1):114-22. doi:10.1016/j.trci.2017.01.002.
21. Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. Int J Cardiol. 2004;96(2):247-54. doi:10.1016/j.ijcard.2003.07.021.
22. Tuter DS, Kopylov PY, Syrkin AL, et al. Intermittent systemic hypoxic-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: first results from a single-centre, randomised controlled trial. Open Heart. 2018;5(2):e000891. doi:10.1136/openhrt-2018-000891.
23. Syrkin AL, Glazachev OS, Kopylov FYu, et al. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life. Kardiologiya. 2017;57(5):10-6. (In Russ.) Сыркин А. Л., Глазачев О. С., Копылов Ф. Ю. и др. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни. Кардиология. 2017;57(5):10-6. doi:10.18565/cardio.2017.5.10-16.
24. Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. Eur J Appl Physiol. 2020;120(8):1815-26. doi:10.1007/s00421-020-04410-9.
25. Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, et al. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? Exp Biol Med (Maywood). 2008;233(6):627-50. doi:10.3181/0710-MR-267.
26. Gelis L, Dubovik T, Rachok L. Influence of intermittent normobaric hypoxic therapy on compensatory and adaptational capabilities of body during the overall preparation prior surgery treatment of patients with ischaemic cardiac myopathy. Cardiology in Belarus. 2013;5(30):19-38. (In Russ.) Гелис Л., Дубовик Т., Рачок Л. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией. Кардиология в Беларуси. 2013;5(30):19-38.
27. Viscor G, Torrella JR, Corral L, et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. Front Physiol. 2018;9:814. doi:10.3389/fphys.2018.00814.
28. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? Respiratory Physiology & Neurobiology. 2020;277:103443. doi:10.1016/j.resp.2020.103443.
29. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. Respir Physiol Neurobiol. 2020;281:103494. doi:10.1016/j.resp.2020.103494.
30. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. Shaman J, editor. PLoS ONE. 2021;16(1):e0245055. doi:10.1371/journal.pone.0245055.
31. Burtscher J, Burtscher M, Millet GP. Caution is needed on the effect of altitude on the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2020;279:103464. doi:10.1016/j.resp.2020.103464.
32. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, et al. Hypoxia, HIF-1α, and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. Acta Pharmacol Sin. 2020;41(12):1539-46. doi:10.1038/s41401-020-00554-8.
33. Karamova I, Kuzmina Z, Gavizova N, et al. Rehabilitation of patients with ischaemic heart disease involving controlled normobaric hypoxic therapy. 21-st CONGRESS of Russian Society of Holter Monitoring and Noninvasive Electrophysiology (ROHMINE), 13-th ALL-RUSSIAN CONGRESS "Clinical Electrocardiology", VI-th All-Russian Conference of FMBA pediatric cardiologists of Russia. Russ J Cardiol. 2020;25(S2):19-20. (in Russ) Карамова И., Кузьмина З., Гавизова Н., и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца с применением управляемой нормобарической гипокситерапии. 21-Й КОНГРЕСС Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "Клиническая электрокардиология", VI-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S2):19-20. doi:10.15829/1560-4071-2020-s2.
34. Mukharlyamov F. Interval hypoxic trainings in complex treatment of heart failure. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2007;8(5):225-230. (In Russ.) Мухарлямов Ф. Интервальные гипоксические тренировки в комплексном лечении сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8(5):225-230.
35. Kudaev M, Alieva S. Dosed hypoxia in rehabilitation of chronic heart failure patients. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2008;2:47-9. (In Russ.) Кудаев М., Алиева С. Дозированная гипоксия в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. Клиническая физиология кровообращения. 2008;2:47-9.
36. Schega L, Peter B, Törpel A, et al. Effects of Intermittent Hypoxia on Cognitive Performance and Quality of Life in Elderly Adults: A Pilot Study. Gerontology. 2013;59(4):316-23. doi:10.1159/000350927.
37. Borukaeva IH, Abazov ZH, Ragimbekova M, et al. Efficacy if interval hypoxic therapy and entheral oxygen therapy in treatment of cardiological patients. 21-st CONGRESS of Russian Society of Holter Monitoring and Noninvasive Electrophysiology (ROHMINE), 13-th ALL-RUSSIAN CONGRESS "Clinical Electrocardiology", VI-th All-Russian Conference of FMBA pediatric cardiologists of Russia. Russ J Cardiol. 2020;25(S2):19. (in Russ) Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Рагимбекова М. Р. и др. Эффективность интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении кардиологических больных. 21-Й КОНГРЕСС Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "Клиническая электрокардиология", VI-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S2):19. doi:10.15829/1560-4071-2020-s2.
38. Glazachev OS, Zvenigorodskaja LA, Dudnik EN, et al. Interval Hypo-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. Exp. Clin. Gastroenterol. 2010;7:51-6. (In Russ.) Глазачев О. С., Звенигородская Л. А., Дудник Е. Н. и др. Интервальные гипо-гиперокcические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;7:51-6.