

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpr109501>

Эффективность гипо-гипероксических тренировок в медицинской реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19

С.А. Воловец¹, Т.Н. Цыганова², Н.Г. Бадалов^{1, 3}¹ Научно-практический центр медико-социальной реабилитации инвалидов имени Л.И. Швецовой, Москва, Российская Федерация² ООО «Селлджим-Рус», Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Интервальная гипо-гипероксическая тренировка представляет собой новую перспективную технологию в медицинской реабилитации, в том числе в реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Результативность интервальной гипо-гипероксической тренировки во многом зависит от корректности методических подходов. На сегодняшний день методики проведения интервальной гипо-гипероксической тренировки в восстановительном периоде после перенесённой COVID-19, так же как и механизмы терапевтического действия, до конца не исследованы.

Цель исследования — разработать режимы и изучить эффективность применения интервальной гипоксической тренировки у больных постковидным синдромом.

Материал и методы. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании приняли участие пациенты с диагнозом «Состояние после COVID-19» (код U09.9 по МКБ-10). Пациенты основной группы на фоне курса традиционного восстановительного лечения получали интервальную гипо-гипероксическую тренировку от аппарата для гипокси-гипероксической тренировки OXYTERRA (установка для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей «ГИПО-ОКСИ-1»). В группе сравнения пациенты получали только традиционный курс восстановительного лечения. Исследование было проведено в течение 4 мес. Для оценки эффективности интервальной гипо-гипероксической тренировки до и после курса реабилитации изучали динамику показателей системы кровообращения и функции внешнего дыхания.

Результаты. Пациенты ($n=50$; 19 женщин, 31 мужчина, средний возраст $61,7 \pm 7,7$ года) методом случайной выборки были разделены на основную группу ($n=30$) и группу сравнения ($n=20$). Все пациенты прошли полный курс реабилитации. Установлено, что реабилитационный курс с интервальной гипо-гипероксической тренировкой способствовал повышению кислородной ёмкости крови, росту содержания кислорода в артериальной крови, снижению частоты сердечных сокращений, нормализации уровня систолического и диастолического давления, восстановлению параметров ударного и минутного объёма крови у пациентов основной группы. Интервальная гипо-гипероксическая тренировка вызвала улучшение функционального состояния бронхолёгочной системы: отмечена достоверная ($p < 0,049$) динамика показателей жизненной ёмкости лёгких, форсированной жизненной ёмкости лёгких, объёма форсированного выдоха за первую секунду и пиковой скорости выдоха. Наблюдались улучшение деятельности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма, коррекция активности симпатического звена регуляции и модулирующего влияния парасимпатического отдела на сердечный ритм, нормализация коэффициента вагосимпатического баланса.

Заключение. Применение интервальной гипо-гипероксической тренировки в восстановительном периоде у пациентов с постковидным синдромом по разработанной методике вызвало стойкое улучшение клинического состояния, сохраняющееся от 3 до 6 мес после завершения комплексной реабилитации.

Ключевые слова: коронавирус 2 (SARS-CoV-2); нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка; адаптация; гипероксия; гипоксикатор.

Как цитировать:

Воловец С.А., Цыганова Т.Н., Бадалов Н.Г. Эффективность гипо-гипероксических тренировок в медицинской реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19 // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2022. Т. 21, № 1. С. 35–45. DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpr109501>

Рукопись получена: 15.01.2022

Рукопись одобрена: 17.02.2022

Опубликована: 18.03.2022

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb109501>

The effectiveness of hypo-hyperoxic training in the medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19

Svetlana A. Volovets¹, Tatyana N. Tsyganova², Nazim G. Badalov^{1,3}¹ L.I. Shvetsova Scientific and Practical Center for Medical and Social Rehabilitation, Moscow, Russian Federation² Cellgim-Rus Ltd., Moscow, Russian Federation³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Interval hypo-hyperoxic training is a new promising technology in medical rehabilitation, including the rehabilitation of patients with post-COVID syndrome. However, the mechanisms of therapeutic action of interval hypo-hyperoxic training in the recovery period after suffering COVID-19 have not been fully studied. The effectiveness of interval hypo-hyperoxic training largely depends on the method of interval hypo-hyperoxic training.

AIM: to develop modes and study the effectiveness of the use of interval hypoxic training in patients with post-COVID syndrome.

MATERIALS AND METHODS: The performed open randomized comparative study involved patients with a diagnosis of post-COVID syndrome — "Condition after COVID-19" according to the ICD (code U09.9). Patients of the main group, against the background of a course of traditional rehabilitation treatment, received interval hypo-hyperoxic therapy from the OXYTERRA device. In the comparison group, patients received only a traditional course of rehabilitation treatment. The study was conducted for 4 months. To assess the effectiveness of interval hypo-hyperoxic training before and after the course of rehabilitation, we studied the dynamics of the parameters of the circulatory system and the function of external respiration.

RESULTS: 50 patients (19 women, 31 men, mean age 61.7 ± 7.7 years) were randomly divided into the main group ($n=30$) and the comparison group ($n=20$). All patients completed a full course of rehabilitation. It was established that the course of training with interval hypo-hyperoxic training contributed to an increase in the oxygen capacity of the blood, an increase in the oxygen content in arterial blood, a decrease in heart rate, normalization of the level of systolic and diastolic pressure, restoration of stroke and minute blood volume parameters in patients of the main group. Interval hypo-hyperoxic training caused an improvement in the functional state of the bronchopulmonary system ($p < 0.049$). There was an improvement in the activity of the central ergotropic and humoral-metabolic mechanisms of heart rhythm regulation, correction of the activity of the sympathetic link of regulation and the modulating effect of the parasympathetic division on the heart rhythm, normalization of the vagosympathetic balance coefficient.

CONCLUSION: The use of interval hypo-hyperoxic training in the recovery period in patients with post-COVID syndrome according to the developed method caused a stable improvement in the clinical condition, which lasted from 3 to 6 months after the completion of complex rehabilitation.

Keywords: coronavirus 2 (SARS-CoV-2); normobaric interval hypo-hyperoxic training; adaptation; hyperoxia; hypoxicator.

To cite this article:

Volovets SA, Tsyganova TN, Badalov NG. The effectiveness of hypo-hyperoxic training in the medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2022;21(1):35–45. DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb109501>

Received: 15.01.2022

Accepted: 17.02.2022

Published: 18.03.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Растущая смертность в мировом масштабе, тяжёлые осложнения перенесённой инфекции требуют интенсификации разработки методов лечения и профилактики последствий заражения вирусом COVID-19. В этом плане особое место должны занимать эффективные и безопасные методы бронхолёгочной и сердечно-сосудистой реабилитации больных с постковидным синдромом.

Одним из таких подходов является метод стимуляции естественной защиты организма посредством адаптации к интервальной гипоксии [1, 2]. Использование различных видов управляемой гипоксии в лечебных и профилактических целях имеет свою историю [3]. Доказано, что в организме гипоксия вызывает приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности. В основе этих изменений лежат механизмы, обеспечивающие достаточное поступление кислорода в организм при его дефиците в окружающей среде, поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии, способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении, поддерживать образование аденозинтрифосфата методом субстратного фосфорилирования за счёт гликолиза [4–6]. Ещё одним обоснованием применения интервальной гипоксической терапии в постковидной реабилитации стало открытие индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factors, HIF-1) и его решающей роли в защитных реакциях организма на недостаток кислорода и адаптации клеток организма к гипоксии [7–9].

Первые исследования в области применения интервальной гипоксической терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний были проведены ещё в 90-е годы XX в. По данным отечественных учёных [10, 11], интервальная гипоксическая терапия вызывала достоверное снижение артериального давления, улучшала состояние здоровья пациентов и физическую работоспособность, нормализуя потребление и транспорт кислорода.

В медицинской практике с 2010 года стали применять интервальную гипо-гипероксическую тренировку (ИГГТ). В качестве фактора адаптации использовали периодическое воздействие газовой среды с различным уровнем кислорода, как ниже, так и выше нормы, т.е. попеременное сочетание гипоксии и гипероксии. Известно, что способом достижения резистентности организма является не только собственно действие гипоксии, но и действие перехода от гипоксии к нормоксии — к реоксигенации. Таким образом, интервальная гипо-гипероксическая тренировка представляет собой новую технологию в медицинской реабилитации, в том числе в реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Выявление механизмов действия ИГГТ и разработка методики её применения представляются актуальными.

Цель исследования — изучить эффективность интервальной гипоксической тренировки у больных

постковидным синдромом, разработать режимы интервальной гипо-гипероксической тренировки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 25 до 75 лет; пациенты с диагнозом постковидного синдрома: «Состояние после COVID-19» по МКБ-10 (код U09.9), у которых патологические проявления перенесённой коронавирусной инфекции сохраняются в течение более 3 мес; информированное согласие на участие в письменной форме.

Критерии невключения: возраст моложе 25 лет и старше 75 лет; состояния, сопровождаемые тяжёлыми двигательными и координационными расстройствами, когнитивными нарушениями; лихорадка неясного генеза; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: отказ больного от продолжения участия в исследовании; отсутствие приверженности больного к лечению (несоблюдение рекомендаций по лечению, сроков визитов к врачу).

Условия проведения

Исследование проведено в условиях стационара государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-практический центр медико-социальной реабилитации инвалидов имени Л.И. Швецовой».

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 4 мес с последующим наблюдением за состоянием пациентов в течение 6 мес.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты основной группы, в отличие от группы сравнения, на фоне традиционного курса восстановительного лечения (дыхательная гимнастика, витаминотерапия, прогулки на свежем воздухе, двигательная гимнастика, фоновая поддерживающая фармакотерапия) дополнительно получали курс ИГГТ. ИГГТ была реализована с помощью аппарата для гипокси-гипероксической тренировки OXYTERRA (установка для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей «ГИПО-ОКСИ-1», Россия). В течение 15 дней проводились одномоментные испытания, состоящие из 5 циклов.

Для всех обследуемых лиц режимы интервальной гипоксической тренировки подбирались по показателям гипоксического теста с целью определения индивидуальной чувствительности к гипоксии и переносимости дыхания гипоксической газовой смесью.

Как известно, гипоксический тест несёт тройную функцию: служит для определения чувствительности к гипоксии, оптимального содержания O_2 в гипоксической смеси в начальном периоде гипоксической тренировки и позволяет оценить эффективность курса гипо-гипероксической тренировки. При проведении теста учитывали степень тяжести заболевания, пол, возраст, степень тренированности.

С учётом состояния здоровья у ослабленных пациентов нижняя граница SaO_2 задавалась в пределах 83–85%, начальные параметры проведения теста — в пределах 12–15% кислорода (в зависимости от состояния пациента). Соответственно, цикл проведения процедуры (1-я неделя) начинался с 3 мин гипоксии (с учётом теста) и 5 мин гипероксии, на 2-й неделе — 4 мин гипоксии и 4 мин гипероксии; на 3-й неделе — 5 мин гипоксии и 3 мин гипероксии.

В подборе режимов мы опирались на концепцию ступенчатой высокогорной адаптации к гипоксии Н.Н. Сиротинина, под которой автор понимал подъём человека в горы с остановками (площадками) на высотах 2000, 3000, 3700, 4300 м над уровнем моря с пребыванием на каждой высоте около недели [5]. Те же самые принципы мы ввели и в режимы курса ИГГТ. Важно подчеркнуть, что ступенчатая адаптация проводилась так, чтобы организм во время гипоксических воздействий испытывал субкомпенсированный недостаток кислорода, при котором его действие является конструктивным. Таким образом, нами были отработаны методика и режимы нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки.

Сеанс интервальной гипоксической тренировки включал кратковременное вдыхание гипоксической (12–15% O_2) смеси кислорода, повторяемое 4–6 раз за один сеанс, при нормальном атмосферном давлении и затем выдыхании воздуха с повышенным содержанием кислорода, так же 4–6 раз за один сеанс. В первых 5 сеансах курса интервальной гипоксической терапии использовалось то содержание кислорода в газовой смеси, которое вызывало у обследуемого гипоксию 3-й степени — субкомпенсированную. При такой методике тканевая гипоксия только начинает проявляться, и её повреждающее действие на клетку и её структурные элементы ещё невелики, но уже могут осуществить её стимулирующее действие на тканевые механизмы компенсации (ускоряется синтез дыхательных ферментов и ферментов, участвующих в биосинтезе строительных белков). В последующие 5 сеансов процент вдыхания гипоксической смеси был на 0,5% ниже, в заключительных 5 сеансах — ещё на 0,5% ниже (это и есть ступенчатая адаптация по Н.Н. Сиротину). Таким образом, оптимальная длительность как для гипоксического воздействия, так и гипероксических интервалов должна составлять 3–5 мин, количество серий в сеансе — 4–6. Для всех обследуемых лиц разного возраста режимы интервальной гипоксической терапии подбираются по показателям гипоксического теста.

Основной исход исследования

Для оценки эффективности ИГГТ до курса исследования и по его завершении у всех пациентов определяли функцию внешнего дыхания методом спирографии с регистрацией кривой «поток-объём». Кроме того, изучали показатели системы кровообращения: уровень гемоглобина, частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, сатурацию артериальной крови кислородом, ударный и минутный объём кровообращения.

Дополнительные исходы исследования

Изучение вариабельности сердечного ритма с помощью комплексного функционального анализа для оценки состояния вегетативной нервной системы.

Анализ в подгруппах

В выполненном пилотном исследовании приняли участие 50 пациентов (31 мужчина, 19 женщин) с диагнозом постковидного синдрома: «Состояние после COVID-19» по МКБ-10 (код U09.9). Методом простой рандомизации пациенты были разделены на основную группу ($n=30$) и группу сравнения ($n=20$), сопоставимые по возрасту, клинично-функциональным показателям, и различающиеся лишь по содержанию назначенного реабилитационного комплекса.

Методы регистрации исходов

Для оценки функционального состояния дыхательной системы до и после курса ИГГТ изучали показатели системы кровообращения больных с постковидным синдромом: определяли уровень гемоглобина, частоту сердечных сокращений, параметры систолического и диастолического давления, сатурацию артериальной крови кислородом (SaO_2), ударный и минутный объём кровообращения. Ударный объём (УО) определяли по формуле Старра, основываясь на том, что этот параметр детерминирован пульсовым давлением и возрастом:

$$УО = 100 + 0,5 \cdot САД - 1,1 \cdot ДАД - 0,6 \cdot \text{возраст}.$$

Минутный объём кровообращения (МОК) определяли по формуле:

$$МОК = УО \cdot ЧСС.$$

Наряду с этим рассчитывали кислородную ёмкость крови (по формуле: $КЕК = Hb \times 1,36$ мл; коэффициент Гюфнера) и содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2) (по формуле: $CaO_2 = КЕК \times SaO_2 / 100$ мл/мин).

До курса исследования и по его завершении у всех пациентов определяли функцию внешнего дыхания методом спирографии с регистрацией кривой «поток-объём» на спироанализаторе японской компании Fukuda Sa N 640 ST-300 по общепринятой методике. При анализе спирограммы учитывали следующие показатели: жизненную ёмкость лёгких, объём форсированного выдоха за первую секунду, индекс Тиффно, а также скоростные показатели воздушного потока в разные фазы форсированного

выдоха, характеризующие проходимость дыхательных путей на уровне крупных, средних и мелких бронхов (MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75}). Нормальные индивидуальные значения изучаемых параметров рассчитывали по формулам Knudson и соавт. (1976). В качестве нижней границы нормы принимали 80% индивидуальной должной величины для каждого показателя (норма $100 \pm 20\%$). В соответствии с общепринятыми положениями, если абсолютные и относительные скоростные показатели (объём форсированного выдоха за первую секунду, индекс Тиффно) снижены в большей степени, чем жизненная ёмкость лёгких, то диагностируется обструктивный вариант нарушений, который обусловлен ухудшением бронхиальной проходимости. В том случае, когда более всего снижена жизненная ёмкость лёгких, в меньшей степени — абсолютные скоростные показатели, а относительные — нормальны, имеют место ограничительные или рестриктивные изменения, которые обусловлены снижением эластичности лёгких. При равной степени снижения значений спирографических показателей определяют смешанный вариант нарушений.

Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводили комплексный функциональный анализ по результатам изучения variability сердечного ритма методом статистического (временной) и спектрального (частотный) анализа. Под variability сердечного ритма понимается изменчивость продолжительности между последовательными циклами сердечных сокращений. Расстояние между кардиоциклами определяется по продолжительности межсистолических интервалов (интервалы RR на электрокардиограмме). Variability интервалов RR обусловлена физиологическими циклическими колебаниями сердечного ритма, связанными с изменениями состояния отделов вегетативной нервной системы. Вариационная интервалокардиография, основанная на регистрации частоты сердечных сокращений, позволяет судить не только о состоянии вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, но и является интегральным показателем для многих систем организма.

Регистрацию ритмограммы проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард» (Россия). Во временном анализе variability сердечного ритма выделяли дыхательные, или быстрые (high frequency, HF), и медленные волны. Медленные волны разделяются на два подтипа в зависимости от их периода: медленные волны первого порядка (low frequency, LF) и медленные волны второго порядка (very low frequency, VLF). VLF-волны моделируются колебаниями концентрации активных веществ в гуморально-метаболической среде и отражают активность высших центров вегетативной регуляции. LF-волны отражают активность симпатических центров. HF-волны характеризуют активность парасимпатического центра продолговатого мозга. Оценивали общую мощность спектра (total power, TP), отражающую

суммарный эффект всех уровней регуляции. Рассчитывали коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF), отражающий отношение мощности волн низкой частоты к мощности волн высокой частоты.

Этическая экспертиза

Исследование проводили в соответствии с международным стандартом качества (good clinical practice, GCP) и применимыми национальными нормами, с соблюдением прав и обеспечением безопасности и благополучия участников исследования, которые находились под защитой этических принципов, сформулированных в Хельсинкской декларации. Перед началом исследования от каждого пациента было получено добровольное письменное информированное согласие участника исследования. Каждый участник исследования был письменно проинформирован о характере, продолжительности лечебных мероприятий и ожидаемых результатах реабилитации.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Все полученные данные обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel (2010) и пакета прикладных статистических программ для медико-биологических исследований Statistica 10,0/W RUS. Для анализа количественных переменных применяли метод однофакторного дисперсионного анализа и критерий Манна–Уитни, анализ категориальных переменных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Достоверность отличий внутри группы, полученных за период наблюдения, оценивали с помощью t-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Методом простой рандомизации 50 пациентов с постковидным синдромом были разделены на основную группу ($n=30$), в которой пациенты получали курс ИГГТ на фоне общего восстановительного лечения, и группу сравнения ($n=20$), где проводилась только восстановительная терапия (дыхательная гимнастика, витаминотерапия, прогулки на свежем воздухе, двигательная гимнастика, фоновая поддерживающая фармакотерапия).

Среди пациентов преобладали мужчины ($n=31$). Средний возраст исследуемых составил $61,7 \pm 7,7$ года. Патологические проявления перенесённой коронавирусной инфекции, сохраняемые в течение более 3 мес, характеризовались слабостью, быстрой утомляемостью после физической нагрузки, тяжестью в грудной клетке, ощущением неполного вдоха, головными, суставными и мышечными болями, нарушением сна, депрессией, снижением когнитивных функций, повседневной двигательной активности.

Основные результаты исследования

Результаты проведённого исследования свидетельствовали о том, что курс реабилитации с ИГТ способствовал достоверному повышению содержания гемоглобина в крови, что привело к возрастанию кислородной ёмкости крови (КЕК). Наряду с этим значительное усиление насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) способствовало росту содержания кислорода (CaO_2) в артериальной крови. При этом перечисленные изменения были достоверны лишь у пациентов основной группы (табл. 1).

Изучение показателей функционального состояния системы кровообращения выявило нормализацию частоты сердечных сокращений, уровня систолического и диастолического давления, что, соответственно, способствовало коррекции ударного и минутного объёма крови у пациентов основной группы. В группе сравнения наблюдалась лишь тенденция улучшения показателя систолического давления (табл. 2).

В результате исследования функции внешнего дыхания после курса реабилитации с применением системы

гипо-гипероксической тренировки отмечено достоверное улучшение интегральных показателей жизненной ёмкости лёгких, форсированной жизненной ёмкости лёгких, объёма форсированного выдоха за первую секунду, пиковой скорости выдоха ($p < 0,05$). Кроме того, отмечена тенденция к улучшению параметров петли «поток-объём» форсированного выдоха. В группе сравнения динамика показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания, была несущественной (табл. 3).

После курса ИГТ по данным спектрального анализа выявлено существенное улучшение показателей, характеризующих активность регуляторных систем. Общая мощность спектра, воспроизводящая суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм, подверглась достоверной положительной динамике: от 623 [424; 1808] до 1265 [664; 8486] после лечения ($p < 0,05$). Позитивные изменения величины волн очень низкой частоты свидетельствовали об улучшении деятельности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Мощность спектра низкочастотных колебаний, отражающих преимущественно

Таблица 1. Показатели дыхательной функции крови больных постковидным синдромом после курса реабилитации ($M \pm m$)

Table 1. Indicators of the respiratory function of the blood of patients with postCOVID syndrome after a course of rehabilitation ($M \pm m$)

Группы наблюдения	Hb, г/л	КЕК, мл/л	SaO_2 , %	CaO_2 , мл/л
Основная группа	129,4±9,6	175,9±8,9	94,3±0,93	165,3±7,9
	143,6±12,6*	195,3±10,9*	97,2±0,90**	189,4±8,5*
Группа сравнения	130,2±14,9	177,07±8,9	94,2±1,0	166,5±13,0
	137,3±15,1	186,7±10,9	96,3±1,0	179,2±14,7

Примечание. Здесь и в табл. 2: в числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после лечения; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением.

Note: Here and in Table 2: In the numerator — indicators before treatment, in the denominator — after treatment; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ when compared with the initial value.

Таблица 2. Показатели системы кровообращения пациентов с постковидным синдромом после курса интервальной гипо-гипероксической тренировки

Table 2. Indicators of the circulatory system of patients with postCOVID syndrome after a course of interval hypo-hyperoxic training

Показатели кровообращения	Основная группа	Группа сравнения
Частота сердечных сокращений, уд/мин	82,84±9,13	81,75±9,39
	75,67±7,93**	79,58±8,72
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138,33±9,67	137,34±13,63
	125,33±10,71*	126,33±11,71**
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,67±6,21	88,76±9,22
	76,43±6,53*	84,45±8,93
Ударный объём, мл	53,73±5,66	54,27±6,18
	48,73±4,84**	52,44±5,17
Минутный объём кровообращения, мл/мин	4072,58±408,31	3972,58±405,31
	3665,43±344,94*	3785,25±412,84

Таблица 3. Характеристика показателей функции внешнего дыхания, %**Table 3.** Characteristics of indicators of external respiration function, %

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Жизненная ёмкость лёгких	75,1 [70,65; 83,37] 83,9 [79,5; 91,6]*	75,5 [71,3; 84,25] 77,45 [74,55; 85,7]
Форсированная жизненная ёмкость лёгких	78,25 [76,8; 84,1] 84,45 [82,5; 92,9]*	78,95 [76,1; 83,4] 80,95 [77,95; 85,25]
Объём форсированного выдоха за первую секунду	72,2 [64,72; 76,1] 79,1 [69,15; 82,2]*	72,4 [64,85; 75,7] 72,9 [65,075; 76,2]
Пиковая скорость выдоха	75,7 [71,4; 86,2] 84,65 [77,6; 92,45]*	75,25 [72; 85,7] 75,7 [72,8; 86,2]
MOC ₂₅	67,95 [62,25; 79,85] 73,95 [69,15; 83,5]	67,9 [61,4; 79,7] 69 [61,75; 79,9]
MOC ₅₀	65,5 [57,75; 71,875] 69,5 [66,25; 75,375]	64,95 [57,15; 70,25] 65,15 [56,95; 70,5]
MOC ₇₅	54,25 [53,25; 67,1] 61,65 [58,25; 73,95]	54,7 [53,1; 68,25] 56,5 [53,95; 69,75]

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$. Сравнение двух связанных выборок (до и после лечения) проведено по критерию Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижнего, Q₁, и верхнего, Q₃). MOC — максимальная объёмная скорость.

Note: Here and in Table 4: * $p < 0,05$. Comparison of two related samples (before and after treatment) was carried out according to the Wilcoxon criterion. The data is presented in the form of median (Me) and quartiles (lower, Q₁, and upper, Q₃). MOC — the maximum volumetric speed.

активность симпатического звена регуляции, возросла в абсолютных значениях: от 207 [121; 933] до 453 [150; 3461] ($p < 0,05$). Наряду с этим мощность спектра высокочастотных колебаний, отображающих степень модулирующего влияния парасимпатического отдела на сердечный ритм, также достоверно повысилась: от 156,7 [68,7; 853] до 311 [76; 1860] ($p < 0,05$). При этом величина коэффициента вагосимпатического баланса имела тенденцию к нормализации (табл. 4).

Нежелательные явления

Во время проведения и в период наблюдения до 6 мес нежелательных явлений не возникало.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили эффективность использования нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки в восстановительном периоде у пациентов с постковидным синдромом.

Курс тренировок с ИГТ по разработанной методике способствовал повышению кислородной ёмкости крови, что в свою очередь, благодаря усиленному насыщению артериальной крови кислородом, привело к росту содержания кислорода в артериальной крови. При этом было

отмечено улучшение показателей функционального состояния системы кровообращения: снижение частоты сердечных сокращений, нормализация уровня систолического и диастолического давления, восстановление параметров ударного и минутного объёма крови в пределах референсных значений у пациентов основной группы.

Увеличение содержания гемоглобина в крови позволяет организму обеспечивать не меньшую, чем необходимо тканям, скорость доставки кислорода при более низкой частоте сердечных сокращений, так как скорость доставки кислорода артериальной кровью к тканям является произведением двух множителей: содержания кислорода в артериальной крови, зависящего от содержания в ней гемоглобина и насыщения его кислородом, и скорости кровотока, в обеспечении которой частота сердечных сокращений играет ведущую роль. Кроме того, адаптация к гипоксии в курсе ИГТ, приводящая к увеличению содержания гемоглобина в крови, способствует ликвидации анемии. В этих случаях эффективность методики особенно высока.

Определение функции внешнего дыхания методом спирографии до начала курса ИГТ свидетельствовало о преобладании обструктивных нарушений вентиляции на фоне развития умеренных рестриктивных изменений и ухудшения бронхиальной проходимости.

Таблица 4. Характеристика показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца, %**Table 4.** Characteristics of indicators of spectral analysis heart rate variability, %

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
TP (total power) — общая мощность волн HF, LF и VLF	623 [424; 1808] 1265 [664; 8486]*	596 [378; 1788] 485 [450; 1818]
HF (high frequency) — мощность волн высокой частоты	156,7 [68,7; 853] 311 [76; 1860]*	157 [60,7; 754] 169 [61,52; 776]
LF (low frequency) — мощность волн низкой частоты	207 [121; 933] 453 [150; 3461]*	201 [127; 917] 254 [130; 1388]
VLF (very low frequency) — мощность волн очень низкой частоты	142 [123; 419] 262 [151; 2128]*	132 [119; 404] 144 [111; 498]
ULF (ultra low frequency) — мощность волн ультранизкой частоты	162 [74; 221] 243 [87; 974]*	165 [73; 229] 172 [74; 372]
LF/HF	1,37 [0,65; 4,35] 2 [1,5; 3,5]	1,62 [0,51; 3,92] 1,59 [0,47; 3,75]
(VLF+LF)/HF	2,3 [1,2; 6,8] 2,9 [2,1; 5,8]*	2,37 [1,3; 6,97] 2,6 [1,57; 6,6]

Прослеживалась тенденция к уменьшению жизненной ёмкости лёгких и существенное снижение скоростных показателей лёгочной вентиляции, как объёма форсированного выдоха за первую секунду, так и экспираторных потоков на всех уровнях респираторного тракта. Изучение параметров петли «поток-объём» максимального выдоха показало бронхиальную обструкцию со снижением экспираторных потоков на всех уровнях бронхиального дерева.

Проведённое исследование показало, что ИГТТ приводит к улучшению состояния органов внешнего дыхания: гипоксическое воздействие вызывает расширение бронхов и снижение сопротивления воздушному потоку. После курса реабилитации отмечено улучшение функционального состояния бронхолёгочной системы, увеличение лёгочных объёмов, уменьшение бронхоконстрикции. Отмечена тенденция к улучшению параметров петли «поток-объём» форсированного выдоха, характеризующих проходимость бронхов на разных уровнях респираторного тракта. Очевидно, что улучшение вентиляционно-перфузионных отношений имело причинно-следственную связь с возрастанием содержания кислорода в артериальной крови, которое в свою очередь обуславливало лучшее снабжение тканей и клеток кислородом.

Как было отмечено, адаптационные возможности организма оценивали по данным вариабельности ритма сердца. Спектральный анализ волновой структуры сердечного ритма у пациентов, страдающих постковидным синдромом, до реабилитации выявил ослабление суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм по величине общей мощности спектра. Отмечалось

снижение амплитуды как высокочастотных колебаний, свидетельствующих о степени модулирующего влияния парасимпатического отдела на сердечный ритм, так и низкочастотных волн, обусловленных преимущественно вспышками симпатической вазомоторной активности. Уровень волн очень низкой частоты, отражающих деятельность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма, также был существенно снижен.

Курс реабилитации с применением ИГТТ вызвал существенное улучшение показателей, характеризующих активность регуляторных систем: отмечено улучшение деятельности центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма, что было достигнуто за счёт коррекции суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм, величины волн очень низкой частоты. Кроме того, зарегистрирована коррекция активности симпатического звена регуляции и модулирующего влияния парасимпатического отдела на сердечный ритм, нормализация коэффициента вагосимпатического баланса.

Резюме основного результата исследования

Апробированная методика ИГТТ у пациентов, перенёсших COVID-19, способствовала клиническому улучшению, о чём свидетельствовала достоверная положительная динамика изучаемых параметров системы кровообращения, функции внешнего дыхания и вегетативной нервной системы. Достигнутый клинический эффект, по данным отдалённых исследований, сохранялся от 3 до 6 мес после завершения комплексной реабилитации.

Обсуждение основного результата исследования

В результате многочисленных исследований была обоснована возможность использования новой методики — нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки — в восстановительном периоде у пациентов с постковидным синдромом. Одним из таких доводов явилось открытие HIF-1 α -сигнального пути. Показано, что для проникновения внутрь клетки лёгкого или кишечника вирусу COVID-19 нужны определённые условия со стороны клеточных мембран: наличие структур, которые позволяют вирусу «зацепиться» за клетку (ACE2-рецептор), и белковая структура TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза — transmembrane protease serine). Такие коронавирусы, как SARS-CoV и SARS-CoV-2, активируются ферментом TMPRSS2, следовательно, без этих структур проникновение вируса COVID-19 в клетку невозможно, и ингибиторы этого фермента могут блокировать вирус. Было выявлено, что активация HIF-1 α -сигнального пути в условиях умеренной гипоксии будет подавлять ACE2 (рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2) и TMPRSS2 и увеличивать уровни ADAM17 (фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент) на поверхности альвеолоцитов и, таким образом, уменьшать инвазивность SARS-CoV-2 [8, 9].

Известно, что фактором развития устойчивости организма является не только собственно действие гипоксии, но и действие перехода от гипоксии к нормоксии — реоксигенации. При этом образуются активные формы кислорода, которые, как известно, обладают при высоких концентрациях повреждающим эффектом [12, 13]. Доказано, что активные формы кислорода принимают участие на начальных этапах внутриклеточной редокс-сигнализации, запуская передачу сигнала к клеточному ядру. В результате редокс-сигнализация приводит к насыщению клетки молекулами, повышающими её защиту от повреждающих воздействий, причём эндогенная, т.е. сформировавшаяся в самой клетке защита гораздо эффективней внешней, с помощью экзогенных добавок.

Сформулирована концепция участия активных форм кислорода в механизмах повышения неспецифической компоненты резистентности организма при периодически действующем факторе [12, 14]. Поступающий при адаптации к периодической гипоксии свободнорадикальный сигнал вызывает повышение резистентности клеток к действию самых различных повреждающих факторов. В этих условиях возможно усиление интенсивности свободнорадикального сигнала не за счёт углубления гипоксического воздействия, а за счёт добавления гипероксии. И это стало важным обоснованием для использования нового поколения гипоксикаторов в медицинской реабилитации [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили эффективность использования нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки в восстановительном периоде у пациентов, перенёвших COVID-19. Разработанная методика применения ИГГТ в рамках пилотного исследования отличалась хорошей переносимостью. Улучшение показателей функционального состояния системы кровообращения, бронхолёгочной системы, активности вегетативных регуляторных систем свидетельствовало о целесообразности применения данной технологии.

При выборе и отработке методики за основу была взята ступенчатая адаптация, вызывающая субкомпенсированную гипоксию, что показалось наиболее рациональным в период проведения пилотного проекта. На наш взгляд, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации и совершенствования методики применения ИГГТ, что требует проведения рандомизированного контролируемого исследования на большом контингенте пациентов. Актуально более длительное наблюдение за состоянием пациентов с проведением контрольных обследований для большей объективизации результатов и определения частоты назначения курса ИГГТ.

Таким образом, ИГГТ является перспективным немедикаментозным методом реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19. Метод ИГГТ может быть эффективным в профилактике вирусной инфекции, реабилитации после вирусной пневмонии, а также в снижении тяжести вирусной инфекции в случае заражения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.А. Воловец — концепция исследования, редактирование статьи; Т.Н. Цыганова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.Г. Бадалов — набор клинического материала, статистический анализ, подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.A. Volovets — conception of the work, article editing;

T.N. Tsyganova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; N.G. Badalov — collection of clinical material, statistical analysis, preparation and writing the text of the article, article editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xi L., Serebrovskaya T. Intermittent hypoxia and human diseases. Springer, UK, 2012. 316 p.
2. Xi L., Serebrovskaya T. Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications. Nova Science Publishers, Inc., 2009. 615 p.
3. Цыганова Т.Н. Развитие науки о гипоксии // Физиотерапевт. 2015. № 5. С. 76–84.
4. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. Москва: Медицина, 2003. 407 с.
5. Цыганова Т.Н. Автоматизированный анализ эффективности и механизмы действия нормобарической интервальной гипоксической тренировки в восстановительной коррекции функциональных резервов организма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2004. 28 с.
6. Semenza G.L. Perspectives on oxygen sensing // *Cell*. 1999. Vol. 98, N 3. P. 281–284. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81957-1
7. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 // *Biochem Pharmacol*. 2002. Vol. 64, N 5–6. P. 993–998. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01168-1
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, N 2. P. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Maulik N., Engelman R.M., Rouson J.A., et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by up regulating Anti-death gene *Bcl-2* // *Circulation*. 1999. Vol. 100, Suppl 2. P. 369–375. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-369
10. Потиевская С.И., Чижов А.Я. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кислородный метаболизм пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. Москва, 1997. 304 с.
11. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // *Анналы аритмологии*. 2009. Т. 6, № 4. С. 21–32.
12. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г., и др. Роль активных форм кислорода и редоксигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода // *Фізіологічний журнал*. 2008. Т. 54, № 2. С. 12–29.
13. Haider T., Casucci G., Linser T., et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // *J Hypertens*. 2009. Vol. 27, N 8. P. 1648–1654. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c0018
14. Патент РФ на изобретение RU2289432C1. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Платоненко В.И. Способ повышения неспецифических адаптационных возможностей человека на основе гипоксически-гипероксических газовых смесей. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37982228>. Дата обращения: 12.12.2021.
15. Цыганова Т.Н. Нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка — обоснование создания нового поколения гипоксикатора — гипоксии-1 (обзорная статья) // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2019. № 1. С. 47–66.

REFERENCES

1. Xi L., Serebrovskaya T. Intermittent hypoxia and human diseases. Springer, UK; 2012. 316 p.
2. Xi L., Serebrovskaya T. Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications. Nova Science Publishers, Inc.; 2009. 615 p.
3. Tsyganova TN. Development of the science of hypoxia. *Physiotherapist*. 2015;(5):76–84. (In Russ).
4. Kolchinskaya AZ, Tsyganova TN, Ostapenko LA. Interval hypoxic training in medicine and sports. Moscow: Medicine; 2003. 407 p. (In Russ).
5. Tsyganova TN. Automated analysis of the effectiveness and mechanisms of action of normobaric interval hypoxic training in the restorative correction of functional reserves of the body [dissertation abstract]. Moscow; 2004. 28 p. (In Russ).
6. Semenza GL. Perspectives on oxygen sensing. *Cell*. 1999;98(3):281–284. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81957-1
7. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(5-6):993–998. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01168-1
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Maulik N, Engelman RM, Rouson JA, et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by up regulating Anti-death gene *Bcl-2*. *Circulation*. 1999;100(Suppl 2):369–375. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-369
10. Potievskaya SI, Chizhov AY. The effect of intermittent normobaric hypoxia on oxygen metabolism in patients with diseases of the cardiovascular system. In: Intermittent normobaric hypoxotherapy. Moscow; 1997. 304 p. (In Russ).
11. Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annals Arhythmol*. 2009;6(4):21–32. (In Russ).
12. Sazontova TG, Anchishkina NA, Zhukova AG, et al. The role of reactive oxygen species and redox signaling in the protective effects of adaptation to changes in oxygen levels. *Physiologichny Zhurnal*. 2008;54(2):12–29. (In Russ).

13. Haider T, Casucci G, Linser T, et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens.* 2009;27(8):1648–1654. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c0018
14. Patent RUS RU2289432C1. Arkhipenko YuV, Sazonova TG, Glazachev OS, Platonenko VI. A method for increasing the nonspecific adaptive capabilities of a person based on hypoxic-hyperoxic gas mixtures. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37982228>. Accessed: 12.12.2021.
15. Tsyganova TN. Normobaric interval hypo-hyperoxic training — justification for the creation of a new generation of hypoxicator — hypooxy-1 (review article). *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2019;(1):47–66 (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Бадалов Назим Гаджибала оглы, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1407-3038>;
eLibrary SPIN: 2264-4351;
e-mail: badalov@cmir.info

Воловец Светлана Альбертовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-6235>;
eLibrary SPIN: 2698-1409;
e-mail: volovets@cmir.info

Цыганова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-0579>;
eLibrary SPIN: 7772-1759;
e-mail: tanya8279@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Nazim G. Badalov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1407-3038>;
eLibrary SPIN: 2264-4351;
e-mail: badalov@cmir.info

Svetlana A. Volovets, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-6235>;
eLibrary SPIN: 2698-1409;
e-mail: volovets@cmir.info

Tatyana N. Tsyganova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-0579>;
eLibrary SPIN: 7772-1759;
e-mail: tanya8279@yandex.ru