

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab608182>

Управляемая гипокси-гиперокситерапия как компонент таргетного подхода в реабилитации пациентов с мультиморбидной патологией: одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное исследование

Н.П. Лямина¹, С.В. Лямина², Н.В. Скоробогатых¹, И.В. Ксенофонтова¹, Г.К. Спирина³¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, Москва, Россия;² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия;³ АсФор Групп, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мультиморбидность — одна из важных проблем здравоохранения, приводящих не только к ухудшению функциональных способностей человека, но и увеличению инвалидизации населения, что определяет необходимость использования эффективных мер в лечении и реабилитации пациентов с мультиморбидной патологией.

Цель исследования — изучение влияния двухнедельной программы медицинской реабилитации, включающей курс гипокси-гиперокситерапии, на динамику индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) и классического маркера воспаления — С-реактивного белка.

Материалы и методы. В одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное исследование (NCT05053672, ClinicalTrials.gov) включено 42 пациента в возрасте от 43 до 68 лет, имеющих мультиморбидную патологию — генерализованный остеоартрит (61,9%), остеоартрит коленных суставов (21,4%), остеоартрит тазобедренных суставов (16,7%), контролируемую артериальную гипертензию I–II стадии (90,5%), постковидный синдром (100%). Пациенты были рандомизированы в 2 группы методом пронумерованных идентичных контейнеров. По клинико-демографическим характеристикам, сопутствующей патологии, уровню С-реактивного белка и HIF-1 пациенты исследуемых групп были сопоставимы. Основная группа ($n=27$) получила курс (8–10 процедур) индивидуально дозированной гипокси-гиперокситерапии на основе биологической обратной связи (реокси-терапии, ReOxy) на фоне стандартного комплекса медицинской реабилитации. Группа сравнения ($n=15$) вместе со стандартной реабилитацией получала плацебо-реокситерапию.

Результаты. Новизна данного исследования обусловлена особенностями исследуемой группы — все пациенты были с мультиморбидной патологией. У пациентов с использованием реокси-терапии четко продемонстрировано уменьшение клинической симптоматики, улучшение общего самочувствия по визуальной аналоговой шкале и снижение С-реактивного белка как классического маркера воспаления на фоне стабилизации динамики HIF-1.

Заключение. Использование методики гипокси-гипероксического воздействия на основе биологической обратной связи (реокси-терапия) у пациентов с различными исходными характеристиками состояния клинического здоровья (мультиморбидная патология) является обоснованным с учётом современных персонализированных подходов медицинской реабилитации.

Ключевые слова: мультиморбидность; гипокси-гиперокситерапия; HIF-1.

Как цитировать:

Лямина Н.П., Лямина С.В., Скоробогатых Н.В., Ксенофонтова И.В., Спирина Г.К. Управляемая гипокси-гиперокситерапия как компонент таргетного подхода в реабилитации пациентов с мультиморбидной патологией: одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное исследование // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 4. С. 279–288.

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab608182>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab608182>

Controlled hypoxia-hyperoxytherapy as a component of a targeted approach in the rehabilitation of patients with multimorbidity: a single-center, randomized, placebo-controlled, prospective study

Nadezhda P. Lyamina¹, Svetlana V. Lyamina², Natalya V. Skorobogatyh¹, Irina V. Ksenofontova¹, Galina K. Spirina³

¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia;

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;

³ AsFor Group, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Multimorbidity is one of the most important public health problems, leading not only to a deterioration in the functional abilities of an individual, but also to an increase in the disability of the population, which determines the need to use effective measures in the treatment and rehabilitation of patients with multimorbid pathology.

AIM: The aim of this study was to evaluate the effect of a two-week medical rehabilitation program including the respiratory therapy method based on short-term intermittent exposure to hypoxia and hyperoxia on the dynamics of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and C-reactive protein in patients with multiple chronic diseases. The novelty of this study is due to the peculiarities of the study group — patients with multimorbid pathology.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, randomized, placebo-controlled, prospective study (NCT05053672, ClinicalTrials.gov) included 42 patients aged 43 to 68 years with multimorbid pathology: generalized osteoarthritis — 61.9%, knee OA — 21.4%, hip OA — 16.7%, controlled arterial hypertension stage I–II — 90.5%, post-Covid syndrome — 100%. Patients were randomized into 2 groups by the method of numbered identical containers. According to clinical and demographic characteristics of patients, concomitant pathology, C-reactive protein and HIF-1 levels, the studied groups were comparable. The main group (27 patients) received a course (8–10 sessions) of individually dosed hypoxia-hyperoxytherapy on the basis of biofeedback (reoxotherapy) against the background of the standard complex of medical rehabilitation. The comparison group (15 patients) received sham reoxy therapy (placebo treatment) along with standard rehabilitation.

RESULTS: The data obtained as a result of the study in multimorbid patients using reoxy-therapy clearly demonstrated reduction of clinical symptoms, improvement of general well-being according to visual analogue scale and decrease of C-reactive protein as a classical marker of inflammation against the background of stabilization of HIF-1 dynamics.

CONCLUSION: The use of biofeedback-based short-term intermittent exposure to hypoxia and hyperoxia (reoxy therapy) in patients with different initial characteristics in terms of clinical health status and multimorbid pathology is reasonable taking into account modern personalized approaches to medical rehabilitation.

Keywords: multimorbidity; hypoxia-hyperoxytherapy; HIF-1.

To cite this article:

Lyamina NP, Lyamina SV, Skorobogatyh NV, Ksenofontova IV, Spirina GK. Controlled hypoxia-hyperoxytherapy as a component of a targeted approach in the rehabilitation of patients with multimorbidity: a single-center, randomized, placebo-controlled, prospective study. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(4):279–288. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab608182>

Список сокращений

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

СРБ — С-реактивный белок

FiO₂ (fraction of inspired oxygen) — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

HIF (hypoxia-inducible factor) — фактор, индуцируемый гипоксией

ОБОСНОВАНИЕ

Мультиморбидность на сегодняшний день — одна из значимых проблем здравоохранения. Существование двух или более хронических заболеваний у одного и того же человека, при условии что ни одна из патологий не выделяется как основная, описывают термином «мультиморбидность» [1]. В последние десятилетия увеличивается число лиц, страдающих несколькими хроническими заболеваниями одновременно, оказывающими негативное влияние на клиническое состояние пациентов, их качество жизни, трудоспособность и прогноз [2]. Мультиморбидность тесно связана с возрастом, причём её распространённость быстро растёт в среднем возрасте и становится нормой у пожилых людей, составляя 30% среди людей 45–64 лет, 65% среди 65–84-летних и 82% среди 85-летних и старше [2]. Клиницисты рассматривают мультиморбидного пациента не только в контексте наличия нескольких хронических заболеваний, но и значимого ухудшения функциональных способностей человека, а также увеличения инвалидизации населения, что требует разработки эффективных превентивных мер в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с мультиморбидной патологией [3].

Учитывая отсутствие единых стандартов ведения мультиморбидных больных, лечение и реабилитация данной категории пациентов остаются одними из наиболее сложных и важных задач в клинической практике [4]. Решение этих задач необходимо проводить с учётом наиболее определяющих и значимых патогенетических звеньев формирования хронической патологии. В большинстве случаев хронические заболевания сопровождаются развитием ключевого компонента патогенеза — неспецифического воспаления с нарушениями тканевого кислородообеспечения и прогрессирующей локальной и системной гипоксией, которые в свою очередь во многом определяют наблюдаемые клинические симптомы у пациентов.

Центральный путь клеточного ответа на обеднённую кислородом среду включает факторы транскрипции HIF (факторы, индуцируемые гипоксией, HIF-1, HIF-2, HIF-3), которые отвечают за восприятие гипоксической среды в клетках, вызывают метаболические изменения, регулируют клеточную пролиферацию, контролируют реакцию организма и другие функции. Одновременно доказана связь сигнала HIF с рядом заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, метаболические и инфекционные. Открытие этого молекулярного механизма поддержания гомеостаза кислорода обеспечивает основу для объяснения того, как клетки

воспринимают изменения кислорода и опосредуют передачу сигналов, и обосновывает изучение новых терапевтических мишеней при различных заболеваниях человека [5].

Известно, что хроническое воздействие гипоксии имеет негативные последствия для здоровья, такие как усиление окислительного стресса, симпатическая активация, развитие системного воспаления и повышение экспрессии молекул сосудистой адгезии [6]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что умеренная прерывистая гипоксия (FiO₂ 0,10–0,15), определяемая как короткое чередование гипоксии и реоксигенации, может оказывать благоприятное воздействие на здоровье [7]. Этот тип гипоксии позволяет модулировать и стабилизировать HIF-1, который участвует в экспрессии факторов, связанных с выживанием клеток, ангиогенезом и регулированием воспалительной реакции [8]. Гипоксия также вызывает усиление сигнализации пуринового нуклеотида аденозина, который, как было показано, также оказывает противовоспалительное и тканезащитное действие [9]. Продемонстрирована клиническая эффективность гипоксического кондиционирования в улучшении функционального статуса, аэробных возможностей, когнитивных способностей и снижении маркеров системного воспаления [10, 11].

Доказано, что замена в период реоксигенации нормоксии умеренной гипероксией усиливает адаптивный ответ на прерывистый гипоксический стимул за счёт интенсификации выработки активных форм кислорода и генов, индуцируемых гипоксией [12]. Процедуры в режиме гипоксия–гипероксия у здоровых добровольцев не сопровождались избыточной продукцией активных форм кислорода по сравнению с аналогичными процедурами, при которых гипероксия сменяется нормоксией [13].

Учитывая, что одними из основных регуляторных факторов, опосредующих клеточный ответ на гипоксию, является HIF-1, анализ динамики HIF-1 и С-реактивного белка (СРБ) как классического критерия выраженности воспалительных изменений различного генеза у пациентов с мультиморбидной патологией в ответ на гипоксия–гипероксическое воздействие в процессе реабилитации является необходимым с целью патогенетического обоснования включения данного метода в комплексную программу реабилитации мультиморбидных пациентов.

Цель исследования — изучение влияния двухнедельной программы медицинской реабилитации, включающей курс гипоксического кондиционирования в режиме интервальной гипоксия–гиперокситерапии с индивидуальным дозированием параметров воздействия, на динамику HIF-1 и СРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое проспективное.

Новизна нашего исследования обусловлена особенностями исследуемой группы — пациентов с мультиморбидной патологией, у которых взаимодействие HIF-1 и СРБ, как и влияние курса процедур гипоксического кондиционирования, ещё не изучались.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие как минимум двух хронических заболеваний; желание и способность дать согласие пройти все процедуры обследования и исследования.

Критерии невключения: рентгенологическая стадия остеоартрита по классификации I. Kellgren и I. Lawrens выше II и/или функциональная недостаточность суставов выше II степени; острые или обострение хронических соматических заболеваний на момент проведения исследования и в течение предшествующих 3 недель; болевой синдром, требующий приёма препаратов с анальгетическим или психотропным действием; неконтролируемое артериальное давление (артериальное давление выше 160/100 мм рт.ст.); пациенты с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца и проводимости, наличие онкологического заболевания.

Условия проведения

Все пациенты проходили медицинскую реабилитацию на базе филиала № 2 «Специализированная клиника восстановительного лечения» ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы.

Продолжительность исследования

Длительность исследования составила 1 год (с апреля 2021 по май 2022 года).

Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 42 пациента с мультиморбидной патологией.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы методом пронумерованных идентичных контейнеров. Пациенты основной группы ($n=27$) на фоне стандартного комплекса медицинской реабилитации получили курс (8–10 процедур) интервальной гипоксии-гиперокситерапии с индивидуальным дозированием гипоксической нагрузки на основе динамики изменений физиологических параметров организма в ответ на кратковременное воздействие гипоксии (реоксид-терапия).

Описание исследования. Пациенту через ротоносовую маску подавалась азотно-кислородная газовая смесь с изменяющимся содержанием кислорода: подача гипоксической смеси (FiO_2 12–15%) чередовалась с подачей

оксигенированной газовой смеси (FiO_2 до 40%). Один цикл процедуры состоял из гипоксического и оксигенированного интервалов, длительность которых рассчитывалась для каждого пациента по принципу биологической обратной связи (от 1 до 6 минут). Параметры процедуры (длительность гипоксического и гипероксических интервалов, концентрация кислорода в гипоксической газовой смеси, целевой уровень SpO_2) рассчитывались строго индивидуально на основании результатов предварительного двухфазного модифицированного гипоксического теста, который проводился перед 1-й и 4-й процедурами (FiO_2 11–13%). Число циклов в одной процедуре составляло от 5 до 8. Суммарное время выдыхания гипоксической газовой смеси в течение одной процедуры составляло 20–30 минут. Продолжительность 1–4-й процедур составляла 30 минут, 5–10-й процедур — в среднем 40 минут. Для проведения теста и процедур гипоксии-гиперокситерапии использовали аппарат ReOxy (Ai Mediq SA, Люксембург) с программным обеспечением, автоматически регулирующим переключение газовых смесей в зависимости от изменений физиологических параметров (насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений) в ответ на гипоксическое и гипероксическое воздействие (Self Regulated Treatment — технология персонализированного дозирования лечебного фактора, основанная на принципе биологической обратной связи) [14].

Пациенты группы сравнения ($n=15$) вместе со стандартной реабилитацией получали плацебо-процедуры реоксид-терапии, когда в маску пациента подавался атмосферный воздух (FiO_2 21%) на протяжении всей процедуры, при этом пациент не был уведомлён, что он дышит обычным атмосферным воздухом, а порядок выполнения процедуры был полностью идентичен протоколу выполнения процедуры в опытной группе. Для отпуска плацебо-процедур также использовался аппарат ReOxy с заменой стандартной ротоносовой маски на плацебо-маску с дополнительным отверстием, через которое поступал атмосферный воздух.

Стандартная программа медицинской реабилитации в обеих группах включала 10 сеансов лечебной физкультуры, 10 процедур магнитотерапии. Групповые занятия лечебной физкультурой проводились в течение 45 минут под руководством инструктора. Каждый сеанс включал дыхательные упражнения, упражнения на вытяжение и расслабление для укрепления мышц верхних и нижних конечностей, спины, брюшного пресса с разгрузочными исходными положениями (лёжа на спине, на животе, на боку). Магнитотерапия проводилась от аппарата «Полюс-1» (Россия) переменным магнитным полем по поперечной методике на область поражённых суставов (коленных, тазобедренных, голеностопных, плечевых), в непрерывном синусоидальном режиме, интенсивностью магнитного поля 2–3-й степени (30 мТл), по 10–15 минут на поле, продолжительностью процедуры 30 минут.

Медицинская реабилитация проводилась на фоне медикаментозной терапии, которая назначалась с учётом клинических показаний.

Исходы исследования

Основной исход исследования. До начала и по окончании курса реокси-терапии как в основной группе, так и в группе плацебо проводился анализ крови пациентов для определения концентраций HIF-1 и СРБ.

Дополнительные исходы исследования: динамика общего состояния здоровья также оценивалась до начала и по окончании курса реокси-терапии.

Методы регистрации исходов

Определение концентраций HIF-1 и СРБ проводилось в сыворотке крови, полученной в соответствии со стандартным протоколом пробоподготовки [15].

Для количественного анализа HIF-1 взятие крови у пациентов проводили натошак в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови Vacuette с активатором свёртывания крови и разделительным гелем. Аликвоты сыворотки крови переносили в пробирки с крышками типа Эппендорф (Eppendorf) объёмом 1,5 мл и хранили до проведения исследования при температуре -70°C .

Определение концентрации HIF-1a проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа реактивами Cloud-Clone Corp (КНР, каталожный номер SEA798Hu) в соответствии с инструкциями производителей и последующей оценкой результатов на анализаторе Tecan Austria Infinite F50 (Австрия).

Для определения уровня СРБ кровь забирали натошак в утренние часы из кубитальной вены в пластиковую пробирку без стабилизатора; уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реактивов Vital (Россия).

Динамика общего состояния здоровья исследовалась по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Московском научно-практическом центре медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 4 от 11.05.2021).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica (Statsoft, США) и Statplus (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при объёме выборки пациентов менее 50). Данные в группах представлены как среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 42 пациента в возрасте от 43 до 68 лет, имеющих мультиморбидную патологию: генерализованный остеоартрит — 61,9%, остеоартрит коленных суставов — 21,4%, остеоартрит тазобедренных суставов — 16,7%, контролируемую артериальную гипертензию I–II стадии — 90,5%, постковидный синдром — 100%. У всех включённых в исследование пациентов наблюдалось по 4 и более симптомов постковидного синдрома: слабость/утомляемость (100%), одышка при физической нагрузке (74%), нарушение сна (трудности с засыпанием, прерывистый сон в ночные часы — 84%), тревога (94%), депрессивные симптомы (98%), головная боль (88%), головокружение (80%), когнитивные нарушения (забывчивость, эпизоды дезориентации — 88%), усиление/возникновение боли в суставах и мышцах (100%), снижение/потеря обоняния (48%), искажение запаха/вкуса (78%), сухой кашель (44%). По сопутствующей патологии исследуемые группы были сопоставимы (табл. 1).

Основные результаты исследования

Исходные показатели уровня HIF-1a по среднему значению в основной группе и группе сравнения (плацебо-группа) были сопоставимы — $52,62 \pm 36,43$ и $58,92 \pm 29,17$ пг/мл соответственно. Анализ данных по исходному уровню

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

| Показатель | Группа, исходно | | p |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| | Основная n=27 (%) | Сравнения n=15 (%) | |
| Генерализованный остеоартрит | 17 (62,9) | 9 (60,0) | >0,05 |
| Остеоартрит коленных суставов | 5 (18,5) | 4 (26,7) | |
| Остеоартрит тазобедренных суставов | 4 (14,8) | 3 (20,0) | |
| Артериальная гипертензия I–II стадии | 24 (88,9) | 14 (93,3) | |
| Постковидный синдром | 27 (100) | 15 (100) | |

HIF-1a и при оценке данного показателя в динамике показал существенную внутригрупповую вариабельность значений как в основной группе, так и в группе сравнения, при этом минимальное значение составило 11 пг/мл, максимальное — 133 пг/мл.

После курса реабилитации уровень HIF-1a возрастал в основной группе, но значимо не изменялся в группе сравнения (табл. 2). Очевидно, что сеансы реоксигенации приводили к более выраженному увеличению концентрации HIF-1a, что обусловило увеличение данного параметра на 17% по сравнению с исходными уровнями. Тем не менее, учитывая существенную вариабельность значений и небольшой объём выборки, выявленные различия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Сопоставление значений HIF-1a проводилось с концентрацией СРБ, классически рассматриваемого в качестве критерия выраженности воспалительных изменений различного генеза, что обусловило выбор данного белка как критерия оценки. В основной группе до курса гипоксигипероксических процедур уровень СРБ составлял $5,82 \pm 2,27$ мг/мл и был сопоставим с показателем в группе сравнения. После курса выполненных процедур в основной группе отмечено значимое снижение общего уровня СРБ (более чем в 2 раза; $p < 0,05$). В группе сравнения также отмечена тенденция к снижению общего уровня СРБ, но только на 21% по сравнению с исходными значениями (см. табл. 2).

Анализ показателей HIF-1a и СРБ показал наличие корреляционной связи средней силы между показателями HIF-1a и СРБ исходно ($r=0,53$ в основной группе и $r=0,43$ в группе сравнения) и по завершении курса реабилитации в обеих группах ($r=0,45$ и $r=0,41$ соответственно).

В ходе исследования у пациентов также проводилась оценка общего состояния здоровья по шкале ВАШ. Исходно в группах данные показатели были сопоставимы — $54,33 \pm 14,56$ баллов в основной группе и $59,08 \pm 12,63$ баллов в группе сравнения. После завершения курса реабилитации в основной группе показатель по шкале ВАШ составил $27,57 \pm 5,07$, что было в 2 раза ниже

по сравнению с исходными значениями. В группе сравнения значения показателей общего состояния здоровья по шкале ВАШ снизились в 1,3 раза (см. табл. 2). Данные результаты позволяют рассматривать субъективный критерий выраженности симптоматики заболеваний по ВАШ как дополнительный признак, характеризующий эффект проводимого курса реоксигенации. Показатели по шкале ВАШ коррелировали с уровнем HIF-1a у пациентов основной группы как до курса процедур ($r=0,44$), так и после выполненного курса ($r=0,76$). В группе сравнения корреляция между данными показателями была выявлена только до курса процедур ($r=0,41$).

Нежелательные явления

Все пациенты, включённые в рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, завершили курс медицинской реабилитации. Каких-либо осложнений или значимых нежелательных явлений при проведении реоксигенации не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты продемонстрировали высокую внутригрупповую вариабельность HIF-1 у коморбидных пациентов с наличием хронического воспалительного процесса (остеоартрит).

Сеансы реоксигенации привели к умеренному увеличению уровня HIF-1a в сыворотке крови, но различия с исходными значениями не являются статистически значимыми. В свою очередь, было продемонстрировано значимое снижение СРБ как классического маркера воспаления после завершения терапии у пациентов опытной группы, что коррелировало с улучшением общего самочувствия по шкале ВАШ.

Важно отметить, что нами изучалась динамика HIF-1 при использовании технологии персонализированного дозирования лечебного фактора по принципу биологической обратной связи. Интенсивность воздействия,

Таблица 2. Динамика изменения исследуемых показателей в группах

Table 2. Dynamics of changes in the studied indicators in the groups

| Показатель | Основная группа <i>n</i> =27 | | Группа сравнения <i>n</i> =15 | |
|------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | Исходно | По завершении курса | Исходно | По завершении курса |
| HIF-1, пг/мл | 52,62±36,43 | 61,38±40,85 | 58,92±29,17 | 58,31±28,91 |
| СРБ, мг/мл | 5,82±2,27 | 2,39±1,24*# | 6,62±2,39 | 5,23±1,99 |
| ОСЗ по ВАШ, балл | 54,33±14,56 | 27,57±5,07*# | 59,08±12,63 | 44,3±22,6 |

Примечание. * Достоверность различий с исходными данными внутри группы ($p < 0,05$); # достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$). СРБ — С-реактивный белок; ОСЗ — общее состояние здоровья; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Note: * Significant difference compared to the baseline ($p < 0,05$); # significant difference compared to the controls ($p < 0,05$). СРБ — C-reactive protein; ОСЗ — general health status; ВАШ — visual analog scale.

а именно глубина гипоксии и длительность воздействия как гипоксии, так и гипероксии, зависела исключительно от изменений физиологических параметров (насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений) в ответ на гипоксический и гипероксический стимулы как во время проведения гипоксического теста, так и непосредственно во время процедуры.

Обсуждение основного результата исследования

HIF сегодня является предметом многочисленных исследований как на уровне молекулярных и клеточных изменений при различных патологических процессах, так и в аспекте его влияния на течение разнообразных патологических и физиологических процессов. Изоформы HIF могут играть различную роль в развитии патологических процессов, как провоспалительную, так и противовоспалительную, при многих мультиморбидных заболеваниях, что и обусловило включение в исследование наиболее часто встречаемых в последние годы состояний, таких как остеоартрит и постковидный синдром [16, 17].

Учитывая роль HIF в адаптации к гипоксии и развитии коррелированных гипоксических расстройств, различия в уровне базовой экспрессии HIF (и его изоформ) могут определять предрасположенность к развитию ряда инфекционно-воспалительных и опухолевых процессов наряду с уже имеющимися известными факторами, такими как возраст, пол, этническая принадлежность и др. [18].

Доказано, что индивидуальная вариабельность экспрессии HIF и зависимых от него генов в ответ на гипоксические или воспалительные стимулы обусловлена в значительной степени генетическими полиморфизмами [19]. Установлено наличие многочисленных полиморфизмов гена *HIF-1 α* , что свидетельствует о генетической детерминированности толерантности к гипоксии [20, 21]. Однако некоторыми исследователями показана значительная индивидуальная вариабельность уровней экспрессии HIF и HIF-зависимых генов, свидетельствующая о значении фенотипических различий в его регуляции [22].

Анализ полученных данных в проведённом исследовании по исходному уровню HIF-1 α и при оценке показателя в динамике выявил существенную внутригрупповую вариабельность полученных значений HIF-1 как в основной группе, так и в группе сравнения, что свидетельствует о вероятных полиморфизмах и генетической детерминированности толерантности к гипоксии у мультиморбидных пациентов. Таким образом, полученные данные по уровню HIF-1 α у пациентов с мультиморбидной патологией обосновывают необходимость использования персонализированного подхода, а именно индивидуального дозирования как гипоксической, так и гипероксической нагрузки на основании индивидуальной реакции на гипоксию при определении программ медицинской реабилитации с включением курса гипокси-гиперокситерапии для данной категории пациентов.

Установлено, что наличие у человека полиморфизмов гена *HIF-1 α* , определяющих высокий уровень экспрессии и функциональной активности HIF-1 α , может способствовать росту аэробных возможностей и адаптации организма к гипоксии и физическим нагрузкам [23, 24]. По результатам проведённого исследования, общее состояние здоровья пациентов основной группы после курса реабилитации с включением гипокси-гипероксического воздействия улучшилось в 2 раза по сравнению с исходным состоянием, тогда как в группе сравнения — только в 1,4 раза. Кроме того, уровень общего состояния здоровья коррелировал с уровнем HIF-1 α у пациентов основной группы как до курса процедур реоксигенотерапии ($r=0,44$), так и после выполненного курса ($r=0,76$ в основной группе), тогда как в группе сравнения корреляция между данными показателями была выявлена только до курса процедур ($r=0,41$).

Полученные данные по общему состоянию здоровья соответствуют результатам ранее проведённых исследований, в которых было показано, что применение метода реоксигенотерапии улучшает кардиореспираторную выносливость у кардиологических больных с сопутствующими заболеваниями [25, 26] и когнитивные функции у пожилых пациентов [27, 28].

Ограничения исследования

Ограничения работы связаны с небольшим размером выборки пациентов. Недостаточное количество участников исследования обусловлено сложностью набора пациентов, связанной с необходимостью ежедневного в течение 2 недель посещения пациентом исследовательского центра. Мультиморбидность пациентов, включённых в исследование, и сложность патогенеза основных заболеваний (в частности, постковидного синдрома) могли повлиять на результаты исследования. Высокая вариабельность индивидуальных показателей до вмешательства усложнила процесс интерпретации результатов как в опытной группе, так и в группе контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидный положительный эффект курсового применения интервальной гипокси-гипероксигенотерапии с индивидуальным дозированием гипоксической нагрузки (реоксигенотерапии) на субъективное ощущение пациентов был подтверждён результатами шкалы ВАШ; объективно выявленное снижение уровня классического острофазового показателя — СРБ — после курса реоксигенотерапии, а также данные о наличии корреляционной связи этого параметра с уровнем HIF-1 α целесообразно рассматривать как систему факторов HIF в контексте возможного регулятора ответной реакции организма на данный тип воздействия.

Выявленная вариабельность показателей HIF-1 α у различных пациентов внутри групп подтверждает необходимость

индивидуализированного и персонализированного подхода в построении программ реабилитации с учётом коморбидных и мультиморбидных состояний пациентов.

Использование у таких пациентов методики реоксигенации является обоснованным решением с учётом современных персонализированных подходов медицинской реабилитации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Н.П. Лямина — написание и научная редакция текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; С.В. Лямина — обработка, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи; Н.В. Скоробогатых, И.В. Ксенофонтова — отбор и обследование пациентов, сбор данных; Г.К. Спирина — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. N.P. Lyamina — development of the manuscript structure, writing and scientific revision of the manuscript text, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; S.V. Lyamina — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, scientific revision of the manuscript text; N.V. Skorobogatykh, I.V. Ksenofontova — selection and examination of patients, data collection; G.K. Spirina — review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing of the manuscript text, approval of the manuscript for publication. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М., Шутков А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 2. С. 65–69.
2. Skou S.T., Mair F.S., Fortin M., et al. Multimorbidity // *Nat Rev Dis Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4
3. Wallace E., Guthrie B., Fahey T. Managing patients with multimorbidity in primary care // *BMJ*. 2015. N 350. P. h176. doi: 10.1136/bmj.h176
4. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
5. Luo Z., Tian M., Yang G., et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: Implications and prospects for therapeutics // *Sig Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1
6. Timon R., Martínez-Guardado I., Camacho-Cardeñosa A., et al. Effect of intermittent hypoxic conditioning on inflammatory biomarkers in older adults // *Exp Gerontol*. 2021. N 152. P. 111478. doi: 10.1016/j.exger.2021.111478
7. Tobin V., Costalat G., Renshaw G.M. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: Hypoxic pattern may hold the key // *Eur J Appl Physiol*. 2020. Vol. 120, N 3. P. 707–718. doi: 10.1007/s00421-020-04310-y
8. Corrado C., Fontana S. Hypoxia and HIF signaling: One axis with divergent effects // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 16. P. 5611. doi: 10.3390/ijms21165611
9. Kiers D., Wielockx B., Peters E., et al. Short-term hypoxia dampens inflammation in vivo via enhanced adenosine release and

adenosine 2b receptor stimulation // *EBio Medicine*. 2018. N 33. P. 144–156. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.021

10. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A., et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A pilot study // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 21. P. 5405. doi: 10.3390/ijms20215405

11. Timon R., Camacho-Cardeñosa M., González-Custodio A., et al. Effect of hypoxic conditioning on functional fitness, balance and fear of falling in healthy older adults: A randomized controlled trial // *Eur Rev Aging Phys Act*. 2021. Vol. 18, N 1. P. 25. doi: 10.1186/s11556-021-00279-5

12. Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Болотова А.В., и др. Адаптация к гипоксии-гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 6. С. 793–807.

13. 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. Т. 105, № 1. С. 89–99. doi: 10.1134/S0869813919010047

14. Глазачев О.С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике // Медицинская техника. 2013. № 3. С. 21–24.

15. Tuck M.K., Chan D.W., Chia D., et al. Standard operating procedures for serum and plasma collection: Early detection research network consensus statement standard operating procedure integration working group // *J Proteome Res*. 2009. Vol. 8, N 1. P. 113–117. doi: 10.1021/pr800545q

16. Krzywinska E., Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function // *Biomedicines*. 2018. Vol. 6, N 2. P. 56. doi: 10.3390/biomedicines6020056

17. Dzhililova D.S., Makarova O.V. Molecular-biological mechanisms of interconnection between hypoxia, inflammatory and immune reactions // *Immunologiya*. 2019. Vol. 40, N 5. P. 97–105. doi: 10.24411/0206-49522019-15010

18. Brooks J.T., Elvidge G.P., Glenny L., et al. Variations within oxygen-regulated gene expression in humans // *J Appl Physiol*. 2009. Vol. 106, N 1. P. 212–220. doi: 10.1152/jappphysiol.90578.2008

19. Wu A.L., Xiong Y.S., Li Z.Q., et al. Correlation between single nucleotide polymorphisms in hypoxia-related genes and susceptibility to acute high-altitude pulmonary edema // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N 3. P. 11562–11572. doi: 10.4238/2015.September.28.8

20. MacInnis M.J., Koehle M.S. Evidence for and against genetic predispositions to acute and chronic altitude illnesses // *High Alt Med Biol*. 2016. Vol. 17, N 4. P. 281–293. doi: 10.1089/ham.2016.0024

21. Lorenzo F.R., Huff C., Myllymäki M., et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation // *Nat Genet*. 2014. Vol. 46, N 9. P. 951–956. doi: 10.1038/ng.3067

22. Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Lyubaeva E.V., et al. Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle performance // *Bull Exp Biol Med*. 2008. Vol. 146, N 3. P. 351–353. doi: 10.1007/s10517-008-0291-3

23. McPhee J.S., Perez-Schindler J., Degens H., et al. HIF1A P582S gene association with endurance training responses in young

women // *Eur J Appl Physiol*. 2011. Vol. 111, N 9. P. 2339–2347. doi: 10.1007/s00421-011-1869-4

24. Gabbasov R.T., Arkhipova A.A., Borisova A.V., et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes // *J Strength Cond Res*. 2013. Vol. 27, N 8. P. 2055–2058. doi: 10.1519/JSC.0b013e31827f06ae

25. Dudnik E., Zagaynaya E., Glazachev O.S., 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. Vol. 19, N 4. P. 339–343. doi: 10.1089/ham.2018.0014

26. 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. Т. 57, № 5. С. 10–16. doi: 10.18565/cardio.2017.5.10-16

27. Bayer U., Likar R., Pinter G., et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients // *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017. Vol. 3, N 1. P. 114–122. doi: 10.1016/j.trci.2017.01.002

28. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia exposure prior to aerobic cycling exercise on physical and cognitive performance in geriatric patients: A randomized controlled trial // *Front Physiol*. 2022. N 13. P. 899096. doi: 10.3389/fphys.2022.899096

REFERENCES

1. Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis: Synonyms or different terms? *Cardiovasc Therapy Prevention*. 2019;18(2):65–69.

2. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4

3. Wallace E, Guthrie B, Fahey T. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;(350):h176. doi: 10.1136/bmj.h176

4. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovasc Therapy Prevention*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

5. Luo Z, Tian M, Yang G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: Implications and prospects for therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1

6. Timon R, Martínez-Guardado I, Camacho-Cardeñosa A, et al. Effect of intermittent hypoxic conditioning on inflammatory biomarkers in older adults. *Exp Gerontol*. 2021;(152):111478. doi: 10.1016/j.exger.2021.111478

7. Tobin B, Costalat G, Renshaw G.M. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: Hypoxic pattern may hold the key. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(3):707–718. doi: 10.1007/s00421-020-04310-y

8. Corrado C, Fontana S. Hypoxia and HIF Signaling: One axis with divergent effects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5611. doi: 10.3390/ijms21165611

9. Kiers D, Wielockx B, Peters E, et al. Short-term hypoxia dampens inflammation in vivo via enhanced adenosine release and adenosine 2b receptor stimulation. *EBio Medicine*. 2018;(33):144–156. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.021

10. Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of alzheimer's disease in patients with mild

cognitive impairment: A pilot study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5405. doi: 10.3390/ijms20215405

11. Timon R, Camacho-Cardeñosa M, González-Custodio A, et al. Effect of hypoxic conditioning on functional fitness, balance and fear of falling in healthy older adults: A randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2021;18(1):25. doi: 10.1186/s11556-021-00279-5

12. 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 (experimental and applied study). *Russ J Physiol*. 2012;98(6):793–807.

13. Krzhizhanovskaya SY, Dudnik EN, Zapara MA, et al. Hypoxic conditioning procedures do not lead to excessive activation of oxidative stress in healthy subjects. *Russ J Physiol*. 2019;105(1):89–99. doi: 10.1134/S0869813919010047

14. Glazachev OS. Optimization of clinical application of interval hypoxic training. *Med Tekh*. 2013;(3):21–24. (In Russ).

15. Tuck MK, Chan DW, Chia D, et al. Standard operating procedures for serum and plasma collection: Early detection research network consensus statement standard operating procedure integration working group. *J Proteome Res*. 2009;8(1):113–117. doi: 10.1021/pr800545q

16. Krzywinska E, Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function. *Biomedicines*. 2018;6(2):56. doi: 10.3390/biomedicines6020056

17. Dzhililova DS, Makarova OV. Molecular-biological mechanisms of interconnection between hypoxia, inflammatory and immune reactions. *Immunologiya*. 2019;40(5):97–105. doi: 10.24411/0206-49522019-15010

18. Brooks JT, Elvidge GP, Glenny L, et al. Variations within oxygen-regulated gene expression in humans. *J Appl Physiol*. 2009;(106):212–220. doi: 10.1152/jappphysiol.90578.2008

19. Wu AL, Xiong YS, Li ZQ, et al. Correlation between single nucleotide polymorphisms in hypoxia-related genes and susceptibility to acute high-altitude pulmonary edema. *Genet Mol Res.* 2015;14(3): 11562–11572. doi: 10.4238/2015.September.28.8
20. MacInnis MJ, Koehle MS. Evidence for and against genetic predispositions to acute and chronic altitude illnesses. *High Alt Med Biol.* 2016;17(4):281–293. doi: 10.1089/ham.2016.0024
21. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet.* 2014;46(9):951–956. doi: 10.1038/ng.3067
22. Ahmetov II, Hakimullina AM, Lyubaeva EV, et al. Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle performance. *Bull Exp Biol Med.* 2008;146(3):351–353. doi: 10.1007/s10517-008-0291-3
23. McPhee JS, Perez-Schindler J, Degens H, et al. HIF1A P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(9):2339–2347. doi: 10.1007/s00421-011-1869-4
24. Gabbasov RT, Arkhipova AA, Borisova AV, et al. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes. *J Strength Cond Res.* 2013;27(8):2055–2058. doi: 10.1519/JSC.0b013e31827f06ae
25. 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):339–343. doi: 10.1089/ham.2018.0014
26. Syrkin AL, Glazachev OS, Kopylov FY, 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):10–16. (In Russ). doi: 10.18565/cardio.2017.5.10-16
27. 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):114–122. doi: 10.1016/j.trci.2017.01.002
28. Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia exposure prior to aerobic cycling exercise on physical and cognitive performance in geriatric patients: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2022;(13):899096. doi: 10.3389/fphys.2022.899096

ОБ АВТОРАХ

* Спирина Галина Константиновна;

адрес: Россия, 107023, Москва,
Электrozаводская ул., д. 14, стр. 4;
ORCID: 0000-0002-9574-5931;
e-mail: g.spirina@aimediq.com

Лямина Надежда Павловна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6939-3234;
eLibrary SPIN: 4347-4426;
e-mail: lyana_n@mail.ru

Лямина Светлана Владимировна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8300-8988;
eLibrary SPIN: 8821-2139;
e-mail: lyana_n@mail.ru

Скоробогатых Наталья Вячеславовна;

ORCID: 0000-0003-1023-3564;
eLibrary SPIN: 3536-1474;
e-mail: skorobogatyth@list.ru

Ксенофонтова Ирина Васильевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8053-5341;
eLibrary SPIN: 2147-8290;
e-mail: mnpcsm-f2@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

* Galina K. Spirina;

address: 14/4 Elektrozavodskaya street,
107023 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9574-5931;
e-mail: g.spirina@aimediq.com

Nadezhda P. Lyamina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-6939-3234;
eLibrary SPIN: 4347-4426;
e-mail: lyana_n@mail.ru

Svetlana V. Lyamina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-8300-8988;
eLibrary SPIN: 8821-2139;
e-mail: lyana_n@mail.ru

Natalya V. Skorobogatyth;

ORCID: 0000-0003-1023-3564;
eLibrary SPIN: 3536-1474;
e-mail: skorobogatyth@list.ru

Irina V. Ksenofontova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-8053-5341;
eLibrary SPIN: 2147-8290;
e-mail: mnpcsm-f2@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author