

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252

УДК 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: ANXHPL



Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Т.С. Игнатенко,
В.А. Толстой, И.С. Евтушенко, Е.С. Михайличенко*

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», Донецк, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, T.S. Ignatenko,
V.A. Tolstoy, I.S. Evtushenko, E.S. Mykhailichenko*

SEI HPE State Donetsk State Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Russia

Possibilities and Prospects of Hypoxytherapy Application in Cardiology

Резюме

Несмотря на достижения современной кардиологии, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии в большинстве стран мира остается высокой, что мотивирует более широкое использование дополнительных (альтернативных) профилактических и лечебных подходов, одним из которых является гипокситерапия. За несколько десятилетий использования этого метода накоплен обширный объем информации, позволяющий констатировать благоприятное воздействие различных режимов гипокситерапии на выраженность клинической картины сердечно-сосудистых заболеваний, что потенциально может улучшать их прогноз. Применение гипокситерапии ассоциируется с улучшением циркадного ритма артериального давления, поток-зависимой вазодилатации, со снижением инсулинорезистентности, уменьшением жесткости сосудистой стенки, улучшением реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижением уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Ряд авторитетных экспертов рассматривают гипокситерапию в качестве доступного и перспективного метода профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, эффективно дополняющего традиционные немедикаментозные и медикаментозные подходы. Накопленные данные свидетельствуют о серьезных перспективах расширенного изучения возможностей применения гипокситерапии у кардиологических больных, в том числе в рамках крупных государственных исследовательских программ. Настоящий обзор посвящен рассмотрению физиологических эффектов гипокситерапии, возможностей ее применения в кардиологической практике, в том числе с анализом собственных данных, а также мер предосторожности при ее проведении.

Ключевые слова: гипокситерапия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическое preconditionирование тканей, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.04.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Игнатенко Т.С. и др. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 245-252. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXHPL

Abstract

Despite the achievements of modern cardiology, the cardiovascular morbidity and mortality in most countries of the world remains high, which motivates the wider use of additional (alternative) preventive and therapeutic approaches, one of which is hypoxotherapy. Over several decades of

*Контакты: Евгения Сергеевна Михайличенко, e-mail: klassiki@inbox.ru

*Contacts: Eugenia S. Mykhailichenko, e-mail: klassiki@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

using this method, a large amount of data has been accumulated that allows us to state the beneficial effect of various hypoxotherapy regimens on the clinical course of cardiovascular diseases and can potentially improve prognosis of them. The use of hypoxotherapy is associated with an improvement in blood pressure circadian rhythm, flow-dependent vasodilation, an insulin resistance decrease, a vascular wall stiffness reduction, an improvement in blood rheology, endothelial function and nitric oxide system, a decrease of proinflammatory and prothrombotic cytokines levels. A number of modern experts consider hypoxotherapy as an affordable and perspective method of prevention and treatment of cardiovascular disease, effectively supporting traditional non-drug and drug-based approaches. Contemporary data indicate serious future perspectives for an expanded study of the hypoxotherapy possibilities in cardiac patients, including through the State research programmes. This review is devoted to the discussion of the physiological effects of hypoxotherapy, the possibilities of its application in cardiological practice, including with the analysis of own data, as well as precautions during its implementation.

Key words: hypoxotherapy, cardiovascular diseases, ischemic tissue preconditioning, arterial hypertension, ischemic heart disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.04.2023

Accepted for publication on 08.06.2023

For citation: Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Ignatenko T.S. et al. Possibilities and Prospects of Hypoxi Therapy Application in Cardiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 245-252. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXHPL

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГОТ — гипокситерапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота

Артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), цереброваскулярные и периферические сосудистые поражения являются причинами не менее 1/3 всех случаев смерти в мире, а их доля в структуре смертности в странах с развитой экономикой еще более высока [1, 2]. Ведущее место, которое занимают эти сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в структуре причин смерти в мировом масштабе, заставляет постоянно совершенствовать подходы к их профилактике и лечению [2, 3].

Важнейшим достижением кардиологии и внутренней медицины в целом является повсеместное осознание необходимости соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, включая требования здорового рациона с ограничением поваренной соли, отказ от курения и употребления значительных количеств алкоголя, дозированные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела, здоровый сон и предупреждение чрезмерных эмоциональных стрессов, регулярный контроль и коррекция артериального давления, уровней глюкозы и липидов крови [3-6]. К серьезным успехам последних двух десятилетий в кардиологии также могут быть отнесены внедрение современных инвазивных и малоинвазивных подходов (коронарная реваскуляризация, имплантируемые устройства для контроля аритмий и блокад сердца и др.), утверждение и широкое распространение применения статинов при ССЗ, совершенствование подходов к антитромботической терапии (двойная антитромбоцитарная, новые пероральные антикоагулянты), расширение применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при АГ, использование двойной нейрогуморальной блокады (валсартан с сакубитрилом) и глифлозинов при ХСН [1, 3].

К сожалению, несмотря на впечатляющие достижения современной кардиологии, получить желаемого

снижения заболеваемости и смертности от ССЗ в большинстве стран мира пока не удастся [2]. В этой связи расширяется интерес к использованию дополнительных (альтернативных) профилактических и лечебных подходов, одним из которых является использование экспозиции дозированной и контролируемой гипоксии, что обозначается общим наименованием гипокситерапия (ГОТ). Различные варианты ГОТ (гипобарическая, нормобарическая, в сочетании с физическими нагрузками или без них, разной интенсивности и продолжительности) изучались на протяжении нескольких десятилетий [7-10]. За это время был накоплен достаточно обширный объем информации, позволяющий констатировать наличие у ГОТ ряда благоприятных эффектов, которые могут уменьшать выраженность клинической картины ССЗ и потенциально улучшать прогноз при ССЗ [11-14]. Ряд серьезных экспертов рассматривают ГОТ в качестве удобного и перспективного подхода к профилактике и лечению ССЗ, эффективно дополняющего традиционные немедикаментозные и медикаментозные методы [8, 15-17]. Настоящий обзор литературы посвящен рассмотрению физиологических эффектов ГОТ, возможностей использования ее различных вариантов при ССЗ, а также мер предосторожности при проведении процедур ГОТ.

Физиологические реакции в ответ на воздействие гипоксии

Экспозиция контролируемой гипоксии вызывает формирование комплекса разнообразных физиологических изменений в организме [7, 12, 18-20]. Короткий эпизод гипоксии, в особенности повторяющийся в интермиттирующем варианте, приводит к развитию ряда компенсаторных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Они направлены на поддержание

достаточной оксигенации периферических тканей в условиях гипоксии и потенциально имеют кардио- и вазопротекторный характер [7, 10]. Респираторные изменения связаны с воздействием гипоксии на каротидные хеморецепторы и включают гипервентиляцию, увеличение диффузионной способности легких (с повышением проницаемости аэрогематического барьера легких для респираторных газов — кислорода и углекислого газа), увеличение минутного объема дыхания и вентиляционной способности легких, повышение респираторного ответа на физическую нагрузку [7, 12, 21]. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипоксии обусловлены активацией симпатической нервной системы и включают увеличение частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, повышение сердечного выброса, усиление эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) периферической вазодилатации, в том числе артериальной и венозной, улучшение функции эндотелия, уменьшение вязкости крови, снижение артериального давления (АД), увеличение сродства гемоглобина к кислороду, увеличение экспрессии индуцируемого гипоксией фактора 1- α (HIF- α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также усиление ангиогенеза [7, 22]. С перечисленными процессами тесно сопряжены индуцируемые кратковременной интермиттирующей гипоксией метаболические изменения, включающие снижение аппетита (обусловленное изменениями баланса гормонов, регулирующих потребление пищи и энергетический баланс, включая лептин, грелин, глюкагоно-подобный пептид-1 (GLP-1), панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), серотонин), повышение активности ферментов гликолиза и трансмембранного переносчика глюкозы GLUT4, снижение инсулинорезистентности, уменьшение массы тела [11, 18, 19]. Показано, что по меньшей мере некоторые из перечисленных выше благоприятных эффектов интермиттирующей гипоксии могут персистировать после ее прекращения на протяжении 3 месяцев [10, 21]. Оптимальными с патофизиологической точки зрения ряд авторов считают такие варианты ГОТ, которые предусматривают процедуры длительностью от 20 до 60 минут в день, курсами продолжительностью не менее 5 дней (предпочтительно 10-15 дней), с их повторением 1 раз в 3-6 месяцев, для достижения устойчивого протекторного сердечно-сосудистого эффекта [7, 8, 16, 21].

Интермиттирующая гипоксия рассматривается рядом патофизиологов и клиницистов в качестве варианта феномена гипоксического / ишемического preconditionирования тканей [7, 18]. Это явление включает в себя комплекс биологических реакций (изменения регуляции трансмембранных ионных каналов, АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, проницаемости мембраны митохондрий, образования активных кислородных радикалов), направленных на повышение резистентности ткани к воздействию гипоксии и ишемии путем их гипоксической тренировки [17]. Метаболическая адаптация к повторяющимся ишемическим эпизодам небольшой выраженности в настоящее время наиболее изучена для миокарда (и находит

определенное применение для его защиты от ишемических / реперфузионных повреждений в ходе процедур реваскуляризации); имеются предварительные данные о существовании такого явления и в ткани головного мозга (что может в перспективе оказаться полезным и для его защиты от ишемии) [17, 20, 22]. Трактовка биологических эффектов ГОТ как варианта гипоксического / ишемического preconditionирования тканей кажется весьма привлекательной для оценки перспектив использования метода в клинических условиях, в особенности в кардиологической и неврологической практике [8, 12, 13, 20].

Стабильная и длительная экспозиция гипоксии (например, при проживании в условиях высокогорья) ассоциирована с адаптационным усилением эритропоэза, а также с уменьшением сердечного выброса до уровня, близкого к таковому при нормоксии [23].

Имеющиеся в настоящее время различные варианты применения гипоксии в клинической практике, включая интермиттирующие варианты экспозиции нормобарической и гипобарической дозированной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии, оказывают близкий по спектру комплекс перечисленных выше респираторных, сердечно-сосудистых и метаболических позитивных изменений; при этом полагают, что степень их выраженности может быть более высокой при гипобарической ГОТ в сравнении с нормобарической и при нагрузочных вариантах ГОТ в сравнении с ГОТ без физической нагрузки [19, 23]. Комплекс ассоциированных с ГОТ благоприятных эффектов находит использование при ССЗ как с профилактической, так и с лечебной целью [9, 14, 21, 24].

Клинические эффекты ГОТ

ГОТ позиционируется в качестве одного из подходов альтернативной медицины, преимущества которого удачно дополняют возможности классических методов профилактики и лечения ССЗ [22, 24]. Среди вариантов ГОТ могут быть выделены два основных — это процедуры с экспозицией разных видов дозированной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии. Оба эти варианта демонстрируют ряд позитивных эффектов на сердечно-сосудистую систему и патофизиологические механизмы развития ССЗ. Рассмотрим возможности этих вариантов ГОТ при ССЗ более подробно.

Процедуры с экспозицией дозированной гипоксии.

В основе предположения о возможном благоприятном воздействии вдыхания обедненной кислородом воздушной смеси на ССЗ лежат данные представительных эпидемиологических исследований. В них сравниваются сердечно-сосудистые особенности жителей высокогорий и равнинной местности. Представленные в подобных анализах данные нередко неоднозначны, что связывают со значительной разнородностью изучавшихся популяций по таким характеристикам, как этнический и расовый состав, пол, физическая активность, особенности питания. В то же время, наиболее

крупные и авторитетные эпидемиологические работы свидетельствуют в пользу снижения сердечно-сосудистого риска у жителей горных местностей в сравнении с обитателями равнин. Так, в серии работ Faeh D. et al. (2009, 2016) влияние высоты проживания над уровнем моря на ССЗ оценивали сначала у 1,64 миллионов, а затем — уже у 4,2 миллионов жителей различных регионов Германии и Швейцарии (с использованием регистра Swiss National Cohort Study Group) [25, 26]. Результаты таких масштабных исследований вполне убедительно продемонстрировали (1) значительный благоприятный эффект проживания в гористой местности на риск развития и прогрессирования ИБС; (2) независимый от действия других факторов протекторный эффект рождения в условиях высокогорья в отношении риска развития ИБС; (3) линейную зависимость снижения сердечно-сосудистой смертности от увеличения высоты проживания над уровнем моря. Сходные свидетельства позитивного влияния проживания в гористой местности на сердечно-сосудистый риск были отмечены и в других популяционных исследованиях (Ezzati M. et al., 2012), привлекавших для анализа такие серьезные эпидемиологические источники США, как National Center for Health Statistics, The National Elevation Dataset и the U.S. Census Estimates [27]. В работе Winkelmayr W.C. et al. (2012), анализирующей диализную популяцию США, также была отмечена значимо более низкая частота развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов и сердечно-сосудистых осложнений в целом среди лиц, живущих в горах, в сравнении с теми, кто проживает в равнинных местностях [28].

На основе подобных обнадеживающих данных эпидемиологических регистров, был спланирован ряд исследований, в которых дозированная экспозиция гипоксии использовалась уже в качестве профилактического или лечебного метода у различных категорий лиц — от здоровых до больных с ССЗ [29–34]. Так, Vedam H. et al. (2009) оценивали сердечно-сосудистые эффекты гипоксии, создающей контролируемое понижение сатурации кислорода до 80 % на период до 20 минут, в группе практически здоровых мужчин [29]. Эти авторы показали, что вдыхание такой обедненной кислородом воздушной смеси приводит к эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) артериальной вазодилатации с увеличением кровотока в сосудистом русле скелетных мышц. Leuenberger U.A., et al. (2008) также в группе здоровых молодых мужчин создавали условия гипобарической гипоксии, сходной с имеющейся на высотах 2438–4877 м над уровнем моря на протяжении 20 минут [30]. Ими было продемонстрировано, что такой гипоксический режим ассоциирован с увеличением продукции NO уже в венозном эндотелии скелетных мышц, с развитием значимой индуцируемой гипоксией вазодилатации и в этом отделе сосудистого русла. Еще в одном исследовании Tremblay J.C., et al. (2020) подтвердили благоприятные эффекты гипобарической гипоксии на функцию эндотелия у здоровых мужчин, в том числе на фоне индуцируемого в процессе исследования увеличения объема циркулирующей плазмы [31].

Сердечно-сосудистые эффекты ГОТ оценивались в целом ряде исследований у больных с различными вариантами ССЗ. Так, у лиц с АГ I степени были показаны благоприятные клинко-патофизиологические эффекты 20-дневного применения интермиттирующей нормобарической ГОТ, выражавшиеся в снижении АД и увеличении продукции NO [32]. При этом следует отметить, что достигнутое уменьшение АД сохранялось на протяжении не менее чем 3 месяцев у 28 из 33 входивших в это исследование больных. В работе Burtcher M., et al. (2004) в двойном слепом исследовании изучались эффекты 3-недельного использования интермиттирующей ГОТ (с фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси — inspired oxygen fraction — $FiO_2 = 0,10 - 0,14$) у 16 мужчин в возрасте 50–70 лет, из которых 8 были постинфарктными больными, а остальные 8 ранее инфаркт миокарда не переносили [33]. Эти авторы показали, что применение ГОТ ассоциировалось с повышением аэробной выносливости (aerobic capacity) и улучшением переносимости физической нагрузки у лиц пожилого возраста, как переносивших, так и ранее не переносивших инфаркт миокарда. По данным еще одного сообщения del Pilar Valle M., et al. (2006), интермиттирующая гипобарическая ГОТ у лиц с тяжелыми хроническими коронарными поражениями сопровождалась отчетливым улучшением миокардиальной перфузии [34]. На основании этих данных авторами сделан вывод о том, что такой метод может быть полезным дополнением к традиционной лечебной тактике у лиц с хроническими формами ИБС.

Довольно много исследований с различными вариантами ГОТ при ССЗ (преимущественно в виде интермиттирующего нормобарического метода) было опубликовано и в отечественной литературе [8, 20, 24, 35]. Эти работы также характеризуются относительно некрупными когортами входивших в них больных с ССЗ и в целом весьма позитивными оценками эффектов ГОТ при ее удовлетворительной переносимости. При этом у больных с артериальной гипертензией и с хроническими формами ИБС, как и в ранее представленных работах, отмечалось благоприятное воздействие ГОТ на уровни АД и NO-зависимую вазодилатацию артериального и венозного сосудистых бассейнов; кроме того были выявлены положительные эффекты ГОТ на параметры инсулинорезистентности, провоспалительные и протромботические цитокины, а также на клинические особенности (улучшение переносимости физической нагрузки, снижение функционального класса стенокардии) [8, 20, 24, 35].

Многочисленные исследования, выполненные под руководством проф. Г.А. Игнатенко, посвящены применению интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, микрососудистой стенокардии, метаболического синдрома, ишемического прекондиционирования и др. [24, 36, 37]. Включение гипокситерапии в комплексную лечебную программу больных молодого возраста с генетически индуцированной

гипертонической болезнью, по сравнению с больными, получавшими только медикаментозную терапию, позволило достоверно уменьшить частоту жалоб (головную боль, сердцебиение, перебои в работе сердца), частоту неосложненных и осложненных гипертонических кризов, экстрасистолической аритмии и пароксизмов фибрилляции предсердий, среднесуточного систолического и диастолического артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение Night-peacker типа циркадной вариабельности с соответствующим увеличением части Dipper-типа позволяет приблизить суточные колебания давления к физиологическим и минимизировать ночные риски, связанные с кардио- и церебральными нарушениями кровообращения [37]. Высокая эффективность гипокситерапии установлена при коморбидной патологии (сочетание кардиальной патологии с бронхолегочными заболеваниями, заболеваниями эндокринной системы, почек, предстательной железы и др.). Полученные авторами результаты применения гипокситерапии при коморбидной кардиопульмональной патологии позволяет рассматривать гипокситерапию с позиции универсального патогенетического метода лечения, который позволяет оптимизировать коронарный кровоток, уменьшать проявления бронхиальной обструкции, сердечной и дыхательной недостаточности и увеличивать толерантность к физической нагрузке [38]. Гипокситерапия как немедикаментозный компонент длительной комплексной лечебной программы позволяет повысить некоторые показатели, характеризующие качество жизни (показатель физического функционирования, показатель жизнеспособности, показатель социального функционирования, показатель ролевого эмоционального функционирования) до уровня здоровых людей [39].

Физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии. Комбинация дозированной физической нагрузки с экспозицией гипоксии приводит к развитию значимой компенсаторной артериальной вазодилатации, направленной на поддержание достаточной доставки кислорода к скелетным мышцам в условиях недостаточного уровня оксигемоглобина в крови [23, 41]. Сама физическая нагрузка является мощным фактором, воздействующим на метаболизм [16, 40, 41]. В условиях гипоксии физическая нагрузка ассоциируется с сочетанием сниженной доставки кислорода к скелетным мышцам и повышенной потребности их в кислороде, что в результате приводит к значительному уменьшению парциального давления кислорода внутри митохондрий работающих мышц [42]. В свою очередь, это ассоциируется с повышением продукции NO в клетках сосудистого эндотелия и развертыванием компенсаторной вазодилатации [9, 40, 42]. Именно этот процесс и лежит в основе потенциальной вазо- и кардиопротекторной роли нагрузочных вариантов ГОТ при профилактике и лечении ССЗ.

Сердечно-сосудистые эффекты сочетания физической нагрузки с гипоксией также изучались и у здоровых лиц, и у больных с ССЗ. В популяции здоровых женщин Jung K., et al. (2020) было отмечено,

что упражнения пилатеса в условиях гипобарической гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,145$) в сравнении с условиями нормоксии ассоциировались с развитием более выраженного метаболического ответа (экскреция углекислоты, окисление углеводов) и более значительной вазодилатации [43]. Подобно этому, в исследовании Katayama K., et al. (2013) физические нагрузки в условиях гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,12$) у здоровых мужчин приводили к развитию значительно более выраженной эндотелий-зависимой вазодилатации в сравнении с аналогичными нагрузками в условиях нормоксии [44].

Представлен целый ряд сообщений, где нагрузочные варианты ГОТ использовались у таких категорий, как женщины в периоде постменопаузы (Nishiwaki M., et al. (2011), гипобарическая гипоксия, аналогичная высотам около 2000 м над уровнем моря [45]), пожилые мужчины (Park H., et al. (2019), нормобарическая гипоксия, $\text{FiO}_2 = 0,145$ [46]), у женщин с ожирением (Jung K., et al. (2020), гипобарическая гипоксия [47]), у спортсменов (Zembron-Lacny A., et al. (2020), интермиттирующая гипоксия в течение 6 дней при $\text{FiO}_2 = 0,135 - 0,12$ в сочетании с интенсивными физическими нагрузками [48]). В этих, а также в ряде других подобных им работ (Wee J., et al, 2015) было показано, что физические нагрузки в комбинации с ГОТ ассоциированы с вазодилатацией, снижением АД, улучшением функции вегетативной нервной системы, реологических свойств крови, функции эндотелия, липидного профиля и толерантности к глюкозе, а также с уменьшением уровней провоспалительных медиаторов; при этом все эти ценные биологические эффекты по выраженности оказывались значительно более выраженными, чем при подобных же нагрузках в отсутствие гипоксии [15].

Воздействие нагрузочных вариантов ГОТ на сердечно-сосудистые параметры изучалось и у лиц с ССЗ. Так, Muangritdech N., et al. (2020), проанализировав результаты применения интермиттирующей нормобарической гипоксии ($\text{FiO}_2 = 0,14$) в сочетании с дозированной физической нагрузкой у лиц с АГ, установили, что воздействие этого метода обеспечивает значимое снижение АД, что связывают с такими благоприятными метаболическими эффектами, как повышение уровней метаболитов NO и увеличение продукции HIF- α [17]. Значительный вклад в изучение эффектов ГОТ при ССЗ внесли видные отечественные специалисты, в частности, исследовательская группа под руководством академика О.В. Коркушко [49]. У пожилых больных с ИБС, по данным этих исследователей, интермиттирующая нормобарическая гипоксия в сочетании с дозированными физическими нагрузками приводила к уменьшению степени выраженности стенокардии; это позитивное действие авторы связали с улучшением функции эндотелия коронарных артерий, нормализацией микроциркуляции в миокарде, а также оптимизацией потребления миокардом кислорода. В серии работ, посвященных ГОТ, а также в анализе, суммирующем данные многих источников, опубликованных за последние 50 лет, Т.В. Серебровская и соавт. (2014, 2016) обоснованно отстаивают точку зрения о том, что

нагрузочные варианты ГОТ могут быть весьма полезным лечебным подходом, дополняющим современные возможности лечения распространенных видов ССЗ, включая АГ, ИБС и ХСН [8, 35].

Предосторожности при проведении ГОТ

Для ГОТ имеются свидетельства наличия определенного благоприятного потенциала в отношении клинической картины и течения ССЗ [29, 31, 33-35, 63]. Последние два десятилетия отличаются активизацией исследований в области лечебных эффектов ГОТ, что позволило констатировать наличие у этого метода целого ряда ценных патофизиологических и клинических характеристик, при удовлетворительной переносимости. Однако развитие ГОТ сдерживается отсутствием стандартизации используемой аппаратуры и применяемых режимов гипокситерапии, это в свою очередь не позволяет проводить серьезные многоцентровые исследования с современным протоколом (предпочтительно рандомизированные контролируемые) и препятствует внесению этого метода в отечественные и международные рекомендации по лечению ССЗ [8, 9, 22].

Проведение процедур ГОТ у лиц с ССЗ требует соблюдения определенных мер предосторожности [9]. Эксперты указывают, что лица, которым проводится ГОТ, должны иметь достаточно стабильное течение ССЗ, без их обострений и декомпенсации, поскольку в противном случае на фоне даже дозированной и контролируемой гипоксии нельзя исключить усиления клинических проявлений ССЗ [8, 9]. Ряд авторов перед началом курса ГОТ считает полезным выполнение тестов с дозированной физической нагрузкой в условиях нормоксии с целью оценки безопасности предстоящих процедур ГОТ [8, 9]. Крайне важным является полное сохранение в ходе курса ГОТ приема всех назначенных ранее лечащим врачом лекарственных препаратов, в особенности статинов и антитромботических средств, без перерывов в их приеме. На фоне лечения с использованием ГОТ желательно устранить такие потенциально неблагоприятные факторы, как значительные физические перегрузки, дегидратация, резкие изменения диеты и температурного режима (включая перегревание — например, баня и переохлаждение — например, закаливающие процедуры), также важно уменьшить воздействие эмоциональных стрессов (в быту, на работе, включая стрессы, связанные с отказом от курения и др.). Для получения оптимального результата целесообразно создание у больного и его родственников положительной мотивации к применению процедур ГОТ, разъяснение их положительных эффектов и предосторожностей при лечении, с формированием приверженности к проведению курса продолжительностью не менее 5 дней [50]. Решение о назначении ГОТ должен принимать врач, кабинет, где выполняются такие процедуры, должен быть оснащен стандартным набором средств оказания первой помощи для лиц с ССЗ.

Заключение

ГОТ, включая процедуры с экспозицией дозированной интервальной гипоксии, а также физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии, характеризуется развитием разноплановых благоприятных патофизиологических и клинических эффектов при хронических вариантах ССЗ и может рассматриваться как ценный компонент их комплексного лечения. Среди позитивных воздействий ГОТ, продемонстрированных у здоровых лиц и у больных с ССЗ — улучшение циркадного ритма АД, и поток-зависимой вазодилатации, снижение инсулинорезистентности, уменьшение жесткости сосудистой стенки, улучшение реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижение уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Эти данные свидетельствуют о серьезных перспективах расширенного изучения возможностей применения ГОТ при ССЗ, в том числе в рамках крупных государственных исследовательских программ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта

Багрий А.Э. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): написание актуальности, раздела, посвященного физиологическим эффектам гипокситерапии, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Игнатенко Т.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>): сбор и анализ литературных данных, написание раздела о клинических эффектах гипокситерапии, редактирование рукописи

Толстой В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3718>): сбор и анализ литературных данных, написание раздела «Физические нагрузки в условиях контролируемой гипоксии»

Евтушенко И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>): сбор и анализ литературных данных, написание заключения, редактирование рукописи

Михайличенко Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): сбор, анализ и обобщение литературных данных, написание резюме, подготовка рукописи к публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): generating the idea and the concept of the manuscript, approval of the final version

Bagriy A.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>): writing the relevance, the section devoted to the physiological effects of hypoxotherapy, critical review of the material, final editing of the manuscript.

Ignatenko T.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2138-2277>): collection and analysis of literature data, writing a section devoted to the clinical effects of hypoxotherapy, editing the manuscript.

Tolstoy V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4586-3718>): collection and analysis of literature data, writing the section "Physical activity in conditions of controlled hypoxia".

Evtushenko I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5989-7891>): collection and analysis of literary data, writing a conclusion, editing a manuscript.

Mykhailichenko E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>): collection, analysis and generalization of literary data, writing a summary, manuscript preparation

Список литературы/ References:

1. Mc Namara K., Alzubaidi H., Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integrated pharmacy research and practice*. 2019; 1-11. doi: 10.2147/IPRP.S133088.
2. Timmis A., Vardas P., Townsend N. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022; 43(8): 716-799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892.
3. Mendis S. Global progress in prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017; 67: S32-S38. doi: 10.21037/cdt.2017.03.06.
4. Rippe J.M. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019; 13: 204-212. doi: 10.1177/1559827618812395.
5. Moore S.C., Patel A.V., Matthews C.E. et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: A large pooled cohort analysis. *PLoS Medicine*. 2012; 9: e1001335. doi:10.1371/journal.pmed.1001335.
6. Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M. et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320: 2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854.
7. Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D. et al. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality. *Frontiers in Pediatrics*. 2015; 3: 58. doi: 10.3389/fped.2015.00058.
8. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as nonpharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241: 1708-1723. doi:10.1177/1535370216657614.
9. Millet G.P., Debevec T., Brocherie F. et al. Therapeutic Use of Exercising in Hypoxia: Promises and Limitations. *Frontiers in Physiology*. 2016; 7: 224. doi: 10.3389/fphys.2016.00224.
10. Neubauer J.A. Invited Review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2001; 90: 1593-1599. doi: 10.1152/jappl.2001.90.4.1593.
11. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M. et al. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance-and health-related outcomes in humans: A systematic review. *Sports Medicine-Open*. 2022; 8(1): 1-28. doi: 10.1186/s40798-022-00450-x.
12. Riley C.J., Gavin M. Physiological Changes to the Cardiovascular System at High Altitude and its Effects on Cardiovascular Disease. *High Altitude Medicine & Biology*. 2017; 18: 102-113. doi: 10.1089/ham.2016.0112.
13. Rimoldi S.F., Sartori C., Seiler C. et al. High-altitude exposure in patients with cardiovascular disease: risk assessment and practical recommendations. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010; 52: 512-524. doi: 10.1016/j.pcad.2010.03.005.
14. Savla J.J., Levine B.D., Sadek H.A. The Effect of Hypoxia on Cardiovascular Disease: Friend or Foe? *High Altitude Medicine & Biology*. 2018; 19: 124-130. doi: 10.1089/ham.2018.0044.
15. Wee J., Climstein M. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2015; 18: 56-61. doi: 10.1016/j.jsams.2013.10.247.
16. Bailey D.M., Davies B., Baker J. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32: 1058-1066.
17. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K. et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible 7 factor-1 alpha in hypertensive patients. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; 120: 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.
18. Park H., Kim J., Park M. et al. Exposure and Exercise Training in Hypoxic Conditions as a New Obesity Therapeutic Modality: A Mini Review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2018; 27: 93-101. doi: 10.7570/jomes.2018.27.2.93.
19. Urdampilleta A., González-Muniesa P., Portillo M.P. et al. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2012; 68: 289-304. doi: 10.1007/s13105-011-0115-1.
20. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y. et al. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front. Neurosci*. 2022; 16: 941740. doi: 10.3389/fnins.2022.941740.
21. Prabhakar N.R., Peng Y., Kumar G.K. et al. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Comprehensive Physiology*. 2015; 5: 561-577. doi: 10.1002/cphy.c140039.
22. Park H.Y., Kim S.W., Jung W.S. et al. Hypoxic Therapy as a New Therapeutic Modality for Cardiovascular Benefit: A Mini Review. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022; 23(5): 161. doi: 10.31083/j.rcm.2305161.
23. Sinex J.A., Chapman R.F. Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance. *Journal of Sport and Health Science*. 2015; 4(4): 325-332. doi: 10.1016/j.jshs.2015.07.005.
24. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипоксии-терапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67(6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53.
25. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2022; 67(6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53 [In Russian].
26. Faeh D., Gutzwiller F., Bopp M. Lower Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120: 495-501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250.
27. Faeh D., Moser A., Panczak R. et al. Independent at heart: persistent association of altitude with ischaemic heart disease mortality after consideration of climate, topography and built environment. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2016; 70: 798-806. doi: 10.1136/jech-2015-206210.
28. Ezzati M., Horwitz M.E., Thomas D.S. et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke,

- COPD and cancers: national population-based analysis of us counties. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012; 66: e17. doi: 10.1136/jech.2010.112938.
28. Winkelmayer W.C., Hurley M.P., Liu J. et al. Altitude and the risk of cardiovascular events in incident us dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2012; 27: 2411–2417. doi: 10.1093/ndt/gfr681.
 29. Vedom H, Phillips CL, Wang D, Barnes DJ, Hedner JA, Unger G, et al. Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men. *European Journal of Applied Physiology*. 2009; 105: 19–8 25.
 30. Leuenberger U.A., Johnson D., Loomis J. et al. Venous but not skeletal muscle interstitial nitric oxide is increased during hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*. 2008; 102: 457–461. doi: 10.1007/s00421-007-0601-x.
 31. Tremblay J.C., Ainslie P.N., Turner R. et al. Endothelial function and shear stress in hypobaric hypoxia: time course and impact of plasma volume expansion in men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020; 319: H980–H994. doi: 10.1152/ajpheart.00597.2020.
 32. Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N. et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: 2265–2272. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5846.
 33. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2004; 96: 247–254. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.07.021.
 34. Valle M.D.P., García-Godos F., Woolcott O.O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006; 13: 69–74. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.11.008.
 35. Серебровская Т.В., Шатилов В.В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Обзор. Кровообіг та гемостаз*. 2014; 1-2: 16-33. Serebrovskaja T.V., Shatilo V.B. Experience in the use of interval hypoxia for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system. *Review. Kровоobig ta gemostaz*. 2014; 1-2: 16-33. [In Russian].
 36. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021; 6(4): 73-80. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Hypoxytherapy as a promising method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2021; 6(4): 73-80. [In Russian].
 37. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джджуа Р.А. Влияние разных режимов терапии на частоту гипертензивных кризов и суточные профили артериального давления у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24(2): 159-163. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Dzhodzhuia R.A. The effect of different therapy regimens on the frequency of hypertensive crises and daily blood pressure profiles in young patients with genetically induced hypertension. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24(2): 159-163. [In Russian].
 38. Игнатенко Г.А., Контовский Е.А., Дубовик А.В. и др. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с кардиопульмональной патологией. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2018; 22(4): 22-25. Ignatenko G.A., Kontovskij E.A., Dubovik A.V. et al. The use of interval normobaric hypoxytherapy in patients with cardiopulmonary pathology. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2018; 22(4): 22-25. [In Russian].
 39. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Качество жизни у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24(2): 185-188. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Panieva N.Ju. Quality of life in hypertensive patients with hypothyroidism against the background of different therapy regimens. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24(2): 185-188. [In Russian].
 40. Montero D., Lundby C. Effects of Exercise Training in Hypoxia Versus Normoxia on Vascular Health. *Sports Med*. 2016; 46: 1725–1736. doi: 10.1007/s40279-016-0570-5.
 41. Casey D.P., Joyner M.J. Local control of skeletal muscle blood flow during exercise: influence of available oxygen. *Journal of Applied Physiology*. 2011; 111: 1527–1538. doi: 10.1152/jappphysiol.00895.2011.
 42. Wang J., Wu M., Mao T. et al. Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on cardiac, muscular, and cerebral hemodynamics suppressed by severe hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 109: 219–229. doi: 10.1152/jappphysiol.00138.2010.
 43. Jung K., Seo J., Jung W.S. et al. Effects of an Acute Pilates Program under Hypoxic Conditions on Vascular Endothelial Function in Pilates Participants: A Randomized Crossover Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17: 258. doi: 10.3390/ijerph17072584.
 44. Katayama K., Fujita O., Iemitsu M. et al. The effect of acute exercise in hypoxia on flowmediated vasodilation. *European Journal of Applied Physiology*. 2013; 113: 349–357. doi: 10.1007/s00421-012-2442-5.
 45. Nishiwaki M., Kawakami R., Saito K. et al. Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. *The Journal of Physiological Sciences*. 2011; 61: 83–91. doi: 10.1007/s12576-010-0126-7.
 46. Park H., Jung W., Kim J. et al. Twelve weeks of exercise modality in hypoxia enhances health-related function in obese older Korean men: a randomized controlled trial. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019; 19: 311–316. doi: 10.1111/ggi.13625.
 47. Jung K., Kim J., Park H. et al. Hypoxic Pilates Intervention for Obesity: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17: 7186. doi: 10.3390/ijerph17197186.
 48. Zembron-Lacny A., Tylutka A., Wacka E. et al. Intermittent Hypoxic Exposure Reduces Endothelial Dysfunction. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 6479630. doi: 10.1155/2020/6479630.
 49. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Ishchuk V.A. Effectiveness of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly patients with coronary artery disease *Advances in Gerontology*. 2010; 23: 476–482.
 50. Levine B.D. Going High with Heart Disease: The Effect of High-Altitude Exposure in Older Individuals and Patients with Coronary Artery Disease. *High Altitude Medicine & Biology*. 2015; 16: 89–96. doi: 10.1089/ham.2015.0043.