

УДК 616.9:616-092.6

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, И.А. Мисирова,  
Л.К. Бижоева, Д.Р. Лигидова

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»,  
г. Нальчик, Россия

*Цель исследования – раскрыть основные патогенетические механизмы эффективности нормобарической интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.*

*Материалы и методы.* Гипоксическая смесь с различным содержанием кислорода генерировалась при помощи установки для гипокситерапии «Гипо-Окси» фирмы Oxuterra (Россия). Гипоксические периоды чередовались с гипероксическими (30 % O<sub>2</sub>). Больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии проводился гипоксический тест, по результатам которого подбирались оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси, длительность гипоксических воздействий и количество процедур. Определялись показатели функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, коагуляционной системы. Статистическая обработка проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. При проведении параметрического анализа использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Все численные данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты.* Интервальная гипокситерапия в режиме гипоксии-гипероксии оказалась эффективным способом реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести. После гипокситерапии отмечалось уменьшение респираторной, циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии, улучшение показателей прооксидантной и антиоксидантной систем. Гипокситерапия оказала нормализующее действие на систему гемостаза: увеличилось ( $p < 0,05$ ) содержание тромбоцитов в крови (было снижено до курса гипокситерапии), активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, содержание антитромбина III. Об уменьшении риска тромбообразования свидетельствовало снижение протромбинового индекса, содержания фибриногена и D-димера в сыворотке крови.

*Выводы.* Проведенные исследования доказали высокую эффективность использования интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

**Ключевые слова:** интервальная нормобарическая гипокситерапия, коронавирусная инфекция COVID-19, режим гипоксии-гипероксии, прооксидантная и антиоксидантная системы, коагуляционная система.

**Введение.** Коронавирусная инфекция COVID-19, стихийно ворвавшись в нашу жизнь, приобрела масштабы пандемии. Не имея ясных представлений о патогенетических механизмах развития этой инфекции, врачи столкнулись с проблемой терапии больных [1–3]. Постоянно меняющиеся рекомендации по лечению больных с коронавирусной

инфекцией свидетельствовали о том, что лечение носило эмпирический характер и рекомендации обновлялись по мере получения новых сведений о патогенезе болезни [4–6, 7]. Однако после лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у больных сохранялись различные нарушения функции органов и систем, требующие врачебного вмешательства

для дальнейшего восстановления [8–10, 11–13]. Все это привело к необходимости поиска эффективных немедикаментозных методов реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

Многие годы нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) применялась для лечения и реабилитации больных с различными хроническими заболеваниями [14–16], так как при действии гипоксии активизируются адаптационные механизмы, приводящие к улучшению состояния больных. Это стало основанием для применения гипокситерапии в целях восстановления организма после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, так как правильно проведенная гипокситерапия запускает саногенетические механизмы, направленные на адаптацию к гипоксии и приводящие к повышению устойчивости организма [17, 18].

В последние годы были созданы аппараты для гипокситерапии, позволяющие чередовать гипоксические интервалы с гипероксическими, – появился новый режим гипокситерапии. В связи с этим возникла необходимость выявления эффективности гипокситерапии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции в режиме гипоксии-гипероксии (ИГГТ), при котором гипоксическое воздействие чередуется с периодами вдыхания гипероксической смеси с 30 % O<sub>2</sub>. Важно отметить, что в гипероксическом интервале, несмотря на ингаляционный способ введения кислорода, концентрация O<sub>2</sub> невысокая и не вызывает повреждающего действия на бронхолегочную систему.

**Цель исследования.** Выявить патогенетические механизмы эффективности нормобарической интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** На базе ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» было обследовано 155 больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Признаков пневмонии при КТ-исследовании выявлено не было. Основную группу составили лица муж-

ского пола 45–59 лет (n=95), перенесшие коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и прошедшие нормобарическую интервальную гипокситерапию в режиме гипоксии-гипероксии, при котором 5-минутные интервалы гипокситерапии чередовались с 5-минутными интервалами гипероксии с 30 % O<sub>2</sub>. Контрольная группа была представлена 60 пациентами, которые прошли стандартную реабилитацию после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 без интервальной гипокситерапии.

Показатели кислородного обеспечения организма рассчитывались по методике А.З. Колчинской. Встроенный в гипоксикатор пульсоксиметр определял насыщение артериальной крови кислородом (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для сбора конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) использовался аппарат ECoScreen фирмы Jaeger (Германия); для определения активности лактатдегидрогеназы, концентрации общих липидов и белков в конденсате – аппарат UNICO 280X фирмы Spectro Quest (США). Показатель pH КВВ определялся на аппарате pH-011МП (pH-0,14) (Россия). Определение поверхностного натяжения конденсата проводилось по методу Х.Б. Хаконова [19].

Для оценки перекисного окисления липидов определялся уровень малонового диальдегида в сыворотке крови по методике В.Б. Гаврилова. Определение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах крови проводилось спектрофотометрическим методом с применением реактива Элмана (5,5'-дитиобис-2-нитробензойная кислота – ДТНБК). Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем (BCM Diagnostics, США). Исследование D-димера проводилось методом иммунотурбидиметрии (ACL TOP 750, Instrumentation Laboratory, США). Определение протромбинового (тромбопластинового) времени осуществлялось по времени рекальцификации плазмы с добавлением тканевого тромбoplastина. МНО рассчитывалось по формуле INR (МНО)=ПО<sup>ISI</sup>, где ПО = протромбиновое время пациента /

нормальное среднее протромбиновое время, ISI – международный индекс чувствительности. Принцип метода определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) состоит в определении времени свертывания декальцинированной плазмы после добавления к ней каолин-кефалин-кальциевой смеси. Для оценки содержания фибриногена в крови использовались метод детекции бокового светорассеяния и определение процента по конечной точке. Определение антитромбина III проводилось колориметрическим методом на анализаторе автоматическом CS-5100 Sysmex (Япония). Определение СРБ крови и в конденсате выдыхаемого воздуха осуществлялось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха устанавливалось посредством электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 601 фирмы Roche (Швейцария).

Гипоксическая смесь с различным содержанием кислорода генерировалась при помощи установки для гипокситерапии «Гипо-Окси» (Oxyterra, Россия). Больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии проводился гипоксический тест, по результатам которого подбиралось оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси, длительность гипоксических воздействий и количество процедур. Все исследования проводились только после получения личного согласия больных и в соответствии с этическими принципами (протокол этической экспертизы биоэтического комитета Управления Роспотребнадзора по Кабардино-Балкарской Республике № 14/18 от 12.11.2021).

Статистическая обработка результатов

проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. При проведении параметрического анализа использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Все численные данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [20].

**Результаты и обсуждение.** Интервальная гипокситерапия способствовала улучшению кислородного обеспечения организма: отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение дыхательного объема на фоне снижения частоты дыхания, в результате чего повысилась экономичность дыхания. Улучшение кровообращения проявлялось в увеличении ударного объема сердца и снижении ЧСС в результате повышения сократительной способности миокарда при адаптации к гипоксии. Эти изменения привели к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и повышению сатурации артериальной крови.

В результате адаптации к гипоксии после интервальной гипокситерапии содержание гемоглобина в крови возросло на  $6,74 \pm 0,14$  %. У части больных прирост содержания гемоглобина в крови после 15 сеансов гипокситерапии доходил до  $16,82 \pm 0,31$  г/л. Повышение содержания гемоглобина, кислородной емкости крови и насыщения артериальной крови кислородом привело к возрастанию содержания кислорода в артериальной крови у больных в среднем на  $11,86 \pm 0,12$  %. Эти изменения обусловили повышение скорости и интенсивности потребления кислорода и уменьшение вторичной тканевой гипоксии после перенесенной инфекции COVID-19. В контрольной группе статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Показатели кислородного обеспечения организма  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Oxygen level in post-COVID-19 patients**

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before IHNT	После ИГГТ After IHNT	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
МОД, мл/мин RMV, ml/min	5342,8±101,83	5963,6±154,61**	5421,5±84,33	5501,3±97,31
ЧД, в 1 мин BR, in 1 min	21,83±1,07	17,34±1,02*	20,54±1,04	18,53±0,42
АВ, мл/мин AV, ml/min	4252,72±102,74	4652,72±114,42*	4372,55±92,86	4392,71±123,7
МОК, мл/мин CO, ml/min	5146,41±37,63	5295,36±43,81*	5167,36±34,46	5185,42±39,5
ЧСС, в 1 мин HR, /1 min	80,63±1,77	74,73±1,45*	81,51±1,21	77,32±2,53
УО, мл SV, ml	62,74±2,42	71,90±2,65*	63,25±1,02	64,11±1,08
Нв, г/л ВНб, g/l	138,73±1,31	142,74±1,48*	132,77±1,83	134,46±1,87
КЕК, мл/л ВОС, ml/l	185,67±1,82	191,20±2,07*	180,56±2,25	184,04±2,35
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , %	97,07±1,02	98,64±1,85	96,12±1,06	98,04±0,51
С <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мл/л АВОС, ml/l	167,06±2,21	173,52±2,33*	166,13±2,33	169,37±2,64
ПО <sub>2</sub> , мл/мин OUR, ml/min	230,16±2,33	240,46±2,64**	228,26±3,26	231,57±3,74

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \* p≤0,05; \*\* p≤0,01.

МОД – минутный объем дыхания, ЧД – частота дыхания, АВ – альвеолярная вентиляция, МОК – минутный объем крови, ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем сердца, Нв – содержание гемоглобина в крови, КЕК – кислородная емкость крови, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом, С<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – содержание кислорода в артериальной крови, ПО<sub>2</sub> – скорость потребления кислорода.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy (p≤0.05), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy (p≤0.01).

ИГГТ – interval hypoxic hyperoxic treatment, RMV – respiratory minute volume, BR – breathing rate, AV – alveolar ventilation, CO – cardiac output, HR – heart rate, SV – stroke volume, ВНб – blood hemoglobin content, ВОС – blood oxygen capacity, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – arterial oxygen saturation, АВОС – arterial blood oxygen content, OUR – oxygen uptake rate.

Увеличение скорости потребления кислорода и возрастание артериовенозной разницы по кислороду привели к улучшению клеточных механизмов утилизации кислорода и уменьшению вторичной тканевой гипоксии.

Гипокситерапия значительно повысила активность антиоксидантной системы на фоне снижения окислительного стресса. Концентрация малонового диальдегида достоверно (p<0,05) уменьшилась на 14,72±1,08 мкмоль/л,

что свидетельствовало о снижении интенсивности свободнорадикального повреждения клеточных структур. Достоверное ( $p < 0,05$ ) возрастание активности глутатионпероксидазы на  $17,22 \pm 0,13$  мкмоль/г Нб/мин и супер-

роксиддисмутазы на  $1,01 \pm 0,01$  ед. акт./г Нб доказывало повышение активности ферментов антиоксидантной системы. Изменения в контрольной группе были недостоверными (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

**Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Pro-oxidant and antioxidant systems in post-COVID-19 patients**

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГТТ Before IHNT	После ИГТТ After IHNT	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Малоновый диальдегид, мкмоль/л Malondialdehyde, $\mu\text{mol/l}$	$105,35 \pm 4,04$	$90,63 \pm 2,57^{**}$	$108,43 \pm 3,63$	$105,32 \pm 3,48$
Глутатионпероксидаза, мкмоль/г Нб/мин Glutathione peroxidase, $\mu\text{mol/g Hb/min}$	$52,42 \pm 3,62$	$69,64 \pm 3,86^{**}$	$54,42 \pm 3,32$	$55,35 \pm 3,67$
Супероксиддисмутаза, ед. акт./г Нб Superoxide dismutase, unit/g Hb	$2,74 \pm 0,22$	$3,75 \pm 0,26^{**}$	$2,72 \pm 0,15$	$2,78 \pm 0,13$

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p \leq 0.05$ ), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p \leq 0.01$ ).

Таким образом, в результате адаптации к гипоксии отмечалось повышение активности антиоксидантной системы и угнетение прооксидантной системы, что привело к улучшению клинического состояния больных и уменьшению проявлений постковидного синдрома.

После интервальной гипокситерапии достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился объем конденсата – до  $2,17 \pm 0,01$  мл за 10 мин. Достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение поверхностного натяжения конденсата после гипокситерапии до  $59,63 \pm 1,57$  дин/см привело к снижению вязкости бронхоальвеолярного секрета, что улуч-

шило дренажную функцию бронхиального дерева у больных после перенесенной инфекции.

Об уменьшении анаэробных процессов в результате улучшения кислородного обеспечения организма свидетельствовало достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение активности лактатдегидрогеназы в конденсате до  $7,02 \pm 0,02$ . Выявленные изменения сказались на стабилизации клеточных мембран, в результате чего достоверно снизилось содержание общих белков и липидов в КВВ. Об уменьшении воспалительных процессов в легочной ткани говорило снижение СРБ в конденсате (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

**Показатели конденсата выдыхаемого воздуха  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Exhaled air condensate in post-COVID-19 patients**

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before ИИИТ	После ИГГТ After ИИИТ	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Объем за 10 мин, мл 10-minute volume, ml	1,77±0,11	2,17±0,15*	1,67±0,10	1,69±0,11
Поверхностное натяжение, дин/см Surface tension, dyn/cm	68,32±2,58	59,63±2,27*	69,54±2,21	68,21±1,83
Активность ЛДГ, ккат/л LDH activity, kcat/l	0,39±0,03	0,30±0,02*	0,40±0,02	0,39±0,02
pH	6,44±0,15	7,02±0,17*	6,42±0,13	6,43±0,11
Общий белок, г/л Total protein, g/l	4,15±0,44	2,73±0,35*	4,05±0,29	4,01±0,25
Общие липиды, г/л Total lipids, g/l	3,64±0,41	2,43±0,26*	3,25±0,15	3,23±0,11
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	9,35±0,99	6,01±0,84*	9,21±0,53	9,12±0,41

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.01$ ).

После проведения гипокситерапии в конденсате выдыхаемого воздуха статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизилось содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и повысилось содержание про-

тивовоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-10), что привело к нормализации иммунного ответа больных, который оставался повышенным даже в период реконвалесценции (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

**Содержание цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19, pg/ml**

**Cytokines in exhaled air condensate in post-COVID-19 patients**

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before ИИИТ	После ИГГТ After ИИИТ	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
IL-1 $\beta$	4,7±0,42	3,45±0,31*	4,9±0,24	4,82±0,18
IL-2	5,51±0,45	4,03±0,32*	5,73±0,25	5,54±0,24

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before IHNT	После ИГГТ After IHNT	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
IL-4	2,55±0,43	4,12±0,36*	3,62±0,27	3,84±0,22
IL-6	9,11±0,61	7,04±0,56*	9,13±0,52	9,03±0,35
IL-8	6,25±0,33	5,27±0,25*	6,34±0,19	6,52±0,56
IL-10	4,18±0,15	6,52±0,27*	4,37±0,13	4,44±0,18
TNF- $\alpha$	8,65±0,81	6,24±0,54*	8,71±0,39	8,52±0,56

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения при  $p \leq 0,05$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ).

Гипокситерапия привела к улучшению морфофункционального состояния бронхолегочной системы, в результате чего нормализовались механизмы влагообразования в бронхах, улучшились механизмы утилизации кислорода на уровне тканей. Это способствовало снижению вторичной тканевой гипоксии, что нашло отражение в уменьшении активности лактатдегидрогеназы и увеличении pH конденсата.

У больных после перенесенной коронавирусной инфекции сохранялись изменения системы гемостаза, свидетельствующие о повы-

шенном риске тромбообразования. Гипокситерапия оказала нормализующее действие на систему гемостаза: достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось содержание тромбоцитов в крови (было снижено до курса гипокситерапии), активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, содержание антитромбина III. Об уменьшении риска тромбообразования свидетельствовало снижение протромбинового индекса, содержания фибриногена и D-димера в сыворотке крови (табл. 5).

Таблица 5  
Table 5

**Показатели коагулограммы  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Coagulation parameters in post-COVID-19 patients**

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before IHNT	После ИГГТ After IHNT	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /l	171,85±10,33	215,53±13,57*	175,41±5,03	181,32±7,11
АЧТВ, с APPT, s	20,44±1,37	25,74±1,84*	20,34±1,86	21,15±1,06
Протромбиновый индекс по Квику, % Quick's value, %	138,85±5,14	125,66±4,06*	141,35±3,32	139,61±2,72

Показатель Parameter	Экспериментальная группа Experimental group (n=95)		Контрольная группа Control group (n=60)	
	До ИГГТ Before IHNT	После ИГГТ After IHNT	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
МНО INR	0,64±0,04	0,81±0,06*	0,65±0,02	0,68±0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	15,27±1,81	9,86±1,09*	16,12±1,06	15,98±0,82
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	12,06±0,88	15,72±1,24*	11,42±0,12	13,62±0,11
D-димер, мг/л D-dimer, mg/L	2,08±0,17	1,55±0,13*	2,14±0,11	2,02±0,07
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	73,4±3,64	86,8±4,33*	65,41±3,14	68,18±5,15

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения при  $p \leq 0,05$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ). APPT – activated partial thromboplastin time, INR – international normalized ratio.

Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение основного белка «ответа острой фазы» – СРБ, активности лактатдегидрогеназы, интерлейкинов в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха и увеличение рН конденсата свидетельствовало о стихании воспалительного процесса в легочной ткани. После интервальной гипокситерапии отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и повышение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови, что также подтверждало повышение противовоспалительной защиты и ослабление воспалительного процесса.

**Заключение.** Проведенные исследования доказали высокую эффективность использования интервальной гипокситерапии в восстановительном лечении больных после перене-

сенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести. Активация компенсаторных механизмов адаптации к гипоксии привела к уменьшению гипоксических проявлений. В результате улучшения вентиляционных и диффузионных показателей уменьшилась респираторная гипоксия; нормализация систолического и минутного объемов сердца привела к снижению гемодинамической гипоксии, а повышение скорости и интенсивности потребления кислорода способствовало уменьшению вторичной тканевой гипоксии. Вышеперечисленные изменения привели к нормализации морфофункционального состояния бронхолегочной системы, в результате чего улучшилось клиническое состояние больных после перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иванов А.Б., Борукаева И.Х.

Участие в исследовании, обработка материала: Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р.

Статистическая обработка данных: Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р.

Анализ и интерпретация данных: Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х.

Написание и редактирование текста: Иванов А.Б., Борукаева И.Х.



## Литература

1. Беремужова М.А. COVID-19: этиология, патогенез, лечение. Вопросы науки и образования. 2020; 36: 23–25.
2. Петрищев Н.Н., Халено О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19 (3): 90–98.
3. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11 (1): 7–20.
4. Vorukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Temirzhanova F.Kh., Yusupova M.M. COVID-19: observations on standard treatment algorithms. Medical Immunology (Russia). 2021; 23 (4): 909–914. DOI: 10.15789/1563-0625-COO-2265.
5. Ньёматзода О., Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. Вестник Авиценны. 2021; 1: 85–94.
6. Старишинова А.А., Кушнарева Е.Е., Малков А.М. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19: 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Штаххин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2 (2): 6–15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
8. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. Am J Otolaryngol. 2020; 41: 102473.
9. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. Re-health journal. 2021; 4: 61–65.
10. Cheng Y.Y., Chen C.M., Huang W.C. Rehabilitation programs for patients with CoronaVirus Disease 2019: consensus statements of Taiwan Academy of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J Formos Med Assoc. 2020; 1: 1452.
11. Михайлова А.Д., Власова И.В., Симонян А.С. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (SARS-COV-2 (COVID-19)). Медицина труда и промышленная экология. 2020; 11: 830–833. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-830-833.
12. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. Lancet Haematol. 2020; 7 (8): e553–e555.
13. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Eur Respir J. 2020; 56 (1): 2001634.
14. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Темиржанова Ф.Х., Ашагре С.М., Рагимбайова М.Р. Патофизиологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (S6): 17.
15. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 2: 27–32.
16. Родионов Е.О. Использование интервальной гипокситерапии при медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 (COVID-19). Современная организация лекарственного обеспечения. 2021; 1: 77–80.
17. Jain I., Zazzaron L., Mootha V. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease. Science. 2016; 352 (6281): 54–61.
18. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Фролов Д.В. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) в стационаре. Военно-медицинский журнал. 2020; 9: 13–19.
19. Директор Л.Б., Зайченко В.М., Майков И.Л. Усовершенствованный метод лежащей капли для определения поверхностного натяжения жидкостей. Теплофизика высоких температур. 2010; 48 (2): 193–197.
20. Золотов И.А. Методологические основы статистического исследования в области здравоохранения. Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. 2013; 2: 14–17.

**Авторский коллектив**

**Иванов Анатолий Беталович** – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

**Борукаева Ирина Хасанбиевна** – доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Абазова Залина Хасановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

**Мисирова Индира Алиевна** – аспирантка кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: misirovaindira@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9351-315X>.

**Бижоева Лиана Казбековна** – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: liana\_bizhоеva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1858-2374>.

**Лигидова Диана Рамазановна** – студентка Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-3206>.

**Образец цитирования**

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р. Применение интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 125–136. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136.

## INTERVAL HYPOXIC HYPEROXIC TREATMENT IN THE REHABILITATION OF POST-COVID-19 PATIENTS

**A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, Z.Kh. Abazova, I.A. Misirova, L.K. Bizhоеva, D.R. Ligidova**

Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

*The aim of the study is to reveal the main pathogenetic mechanisms of the effectiveness of interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients.*

*Materials and Methods. Hypo-Oxy, hypoxic therapy device produced by Oxyterra (Russia) was used to generate a hypoxic mixture with different oxygen content. Hypoxic periods followed the hyperoxic ones (30 % O<sub>2</sub>). To determine individual sensitivity to hypoxia, patients underwent a hypoxic test, the results of which were used to select the optimal oxygen content in the hypoxic mixture, the duration of hypoxic effects and the number of sessions. The authors determined the parameters of the functional respiratory system, oxygen regimen, lipid peroxidation, antioxidant system, exhaled air condensate and coagulation system. Statistical processing was carried out in accordance with the rules of mathematical statistics using Microsoft Excel and Statistica 6.0 for Windows. When conducting parametric analysis, paired and unpaired Student's t-tests were used. All numerical data were presented as the arithmetic mean and standard error of the mean (M±m). Differences were considered statistically significant at p<0.05.*

*Results. Interval hypoxic hyperoxic treatment has proven to be an effective way to rehabilitate post-COVID-19 patients (medium severity). After hypoxic therapy, there was a decrease in respiratory, circulatory, hemic and tissue hypoxia, and an improvement in the parameters of the prooxidant and antioxidant systems. Hypoxic therapy had a normalizing effect on the hemostasis system: platelet count in the blood increased (p<0.05) (it was low before hypoxic therapy). Activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, and antithrombin III content also increased. Prothrombin index, fibrinogen and D-dimer content in the blood serum showed a decreased risk of thrombosis.*

*Conclusion. The conducted studies have proven the high efficiency of interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients.*

**Key words:** *interval normobaric hypoxic therapy, COVID-19, hypoxic hyperoxic treatment, prooxidant and antioxidant systems, coagulation system.*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh.

Participation in the research study, data processing: Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R.

Statistical data processing: Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R.

Data analysis and interpretation: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh.

Text writing and editing: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh.

### References

1. Beremukova M.A. COVID-19: etiologiya, patogenez, lechenie [COVID-19: Etiology, pathogenesis, treatment]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2020; 36: 23–25 (in Russian).
2. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020; 19 (3): 90–98 (in Russian).
3. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (1): 7–20 (in Russian).
4. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Temirzhanova F.Kh., Yusupova M.M. COVID-19: observations on standard treatment algorithms. *Medical Immunology (Russia)*. 2021; 23 (4): 909–914. DOI: 10.15789/1563-0625-COO-2265.
5. Ne'matzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-assotsirovanny arterial'nyy tromboz [COVID-19-associated arterial thrombosis]. *Vestnik Avitsenny*. 2021; 1: 85–94 (in Russian).
6. Starshinova A.A., Kushnareva E.E., Malkov A.M. Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobnosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detey [New coronavirus infection: Features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020; 19: 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105 (in Russian).
7. Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Narushenie gemostaza pri koronavirusnoy infektsii [Violation of hemostasis in coronavirus infection]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021; 2 (2): 6–15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 (in Russian).
8. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41: 102473.
9. Abdurakhimov A.Kh., Khegay L.N., Yusupova Sh.K. COVID-19 i ego oslozhneniya [COVID-19 and its complications]. *Re-health journal*. 2021; 4: 61–65 (in Russian).
10. Cheng Y.Y., Chen C.M., Huang W.C. Rehabilitation programs for patients with CoronaVirus Disease 2019: consensus statements of Taiwan Academy of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Formos Med Assoc*. 2020; 1: 1452.
11. Mikhaylova A.D., Vlasova I.V., Simonyan A.S. Otsenka effektivnosti reabilitatsionnykh meropriyatiy u patsientov posle perenesennoy novoy koronavirusnoy infektsii (SARS-COV-2 (COVID-19)) [Evaluation of the effectiveness of rehabilitation measures in post-COVID-19 patients (SARS-COV-2 (COVID-19))]. *Medsitina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 11: 830–833. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-830-833 (in Russian).
12. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e553–e555.
13. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; 56 (1): 2001634.
14. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Temirzhanova F.Kh., Ashagre S.M., Ragimbayova M.R. Patofiziologicheskie mekhanizmy effektivnosti interval'noy gipoksiterapii i enteral'noy oksii-

- genoterapii v lechenii bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu [Pathophysiological effectiveness mechanisms of interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the treatment of patients with hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (S6): 17 (in Russian).
15. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval'naya gipoksiterapiya i enteral'naya oksigenoterapiya v reabilitatsii patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019; 2: 27–32 (in Russian).
  16. Rodionov E.O. Ispol'zovanie interval'noy gipoksiterapii pri meditsinskoj reabilitatsii patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiej SARS-COV-2 (COVID-19) [The use of interval hypoxic therapy in medical rehabilitation of patients with novel coronavirus infection SARS-COV-2 (COVID-19)]. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2021; 1: 77–80 (in Russian).
  17. Jain I., Zazzeron L., Mootha V. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease. *Science*. 2016; 352 (6281): 54–61.
  18. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Frolov D.V. Fizicheskaya reabilitatsiya patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiej SARS-CoV-2 (COVID-19) v statsionare [Physical rehabilitation of patients with novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospital]. *Voенно-медицинский журнал*. 2020; 9: 13–19 (in Russian).
  19. Direktor L.B., Zaychenko V.M., Maykov I.L. Uovershenstvovannyj metod lezhashchey kapli dlya opredeleniya poverkhnostnogo natyazheniya zhidkostey [An improved sessile drop method for determining the surface tension of liquids]. *Teplofizika vysokikh temperatur*. 2010; 48 (2): 193–197 (in Russian).
  20. Zolotov I.A. Metodologicheskie osnovy statisticheskogo issledovaniya v oblasti zdravookhraneniya [Methodological foundations of statistical research in the field of health care]. *Meditsinskaya statistika i orgmetodrabota v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya*. 2013; 2: 14–17 (in Russian).

Received November 24, 2022; accepted December 16, 2022.

#### Information about the authors

**Ivanov Anatoliy Betalovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

**Borukaeva Irina Khasanbievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Abazova Zalina Khasanovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

**Misirova Indira Alievna**, Postgraduate Student, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: misirovairinda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9351-315X>.

**Bizhoeva Liana Kazbekovna**, Student, Medical Department, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: liana\_bizhoeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1858-2374>.

**Ligidova Diana Ramazanovna**, Student, Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-3206>.

#### For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R. Primenenie interval'noy gipoksiterapii v rezhime gipoksi-giperoksii v reabilitatsii bol'nykh posle perenesennoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 [Interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 125–136. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136 (in Russian).