

На правах рукописи

***МИСИРОВА***

**Индира Алиевна**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ  
ГИПОКСИТЕРАПИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У ЛИЦ,  
ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ  
(COVID-19)**

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Омск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

**Научный руководитель -**

доктор медицинских наук, доцент

Борукаева Ирина Хасанбиевна

**Официальные оппоненты:**

**Сазонова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дальневосточный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Шмонин Алексей Андреевич**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация –**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «18» июня 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.03 при ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по адресу: 644099, Омск, ул. Ленина, д.12.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и на сайте <https://omsk-osma.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

д. м. н., доцент

Корпачева Ольга Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, приводящее к повреждению жизненно важных органов и систем. Отсутствие ясного представления о патогенезе и единой концепции лечения в начале пандемии COVID-19 привели к сложностям терапии пациентов и необоснованному назначению ряда препаратов, что стало причиной суммирования побочных эффектов и непредвиденных лекарственных взаимодействий, приводящих к неблагоприятному исходу заболевания и появлению различных осложнений в постковидном периоде. После перенесенной коронавирусной инфекции сохранялись симптомы, не связанные с другими заболеваниями и требующие врачебного вмешательства. Однако, медикаментозная реабилитация лиц после перенесенной инфекции COVID-19 приводила к развитию различных осложнений и побочных эффектов. Вышеперечисленное обусловило важность проведения исследований, направленных на поиск новых путей патогенетического воздействия, приводящих к активации защитно-приспособительных реакций организма после перенесенной коронавирусной инфекции и повышающих резистентность организма.

Нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) применяется в лечении многих хронических заболеваний, так как приводит к активации саногенетических механизмов и улучшению клинического течения болезней. Компенсаторные реакции, развивающиеся при интервальной гипокситерапии оказывают положительное влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую, кроветворную, эндокринную, иммунную системы, приводя к повышению эффективности их функционирования (С.А. Ельчанинова и соавт., 2004; И.Х. Борукаева и соавт., 2019, 2020, 2021, 2022; Г.А. Игнатенко, 2023; Л.П. Галактионова и соавт., 2003; Т.Н. Цыганова и соавт., 1993, 2022; С.У. Chen et al., 2010; I. Jain et al., 2016). Поэтому возникла идея использования ИГТ в реабилитации людей после перенесенной инфекции COVID-19. Главным преимуществом интервальной гипокситерапии является системное воздействие на организм, на основные патогенетические механизмы развития заболевания, что приводит к повышению устойчивости организма к различным воздействиям (А.З. Колчинская и соавт., 2003; Ю.М. Колесник и соавт., 2012; Н.А. Агаджанян и соавт., 1997).

**Степень разработанности темы.** Нормобарическая интервальная гипокситерапия начала применяться с 1980 года, когда Р.Б. Стрелковым, А.Я. Чижовым и Ю.М. Караш был предложен метод замещения горной и барокамерной гипобарической адаптации к гипоксии на использование гипоксических газовых смесей (ГГС) с пониженным содержанием кислорода при нормальном барометрическом давлении (Ю.М. Караш и соавт., 1988; Р.Б. Стрелков, 1994). В 2001 году были опубликованы Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ с подробным описанием методики проведения, показаниями и противопоказаниями для ИГТ, после

чего метод стал широко применяться в лечении больных гипертонической болезнью (В.Б. Симоненко и соавт., 2003; А.Н. Кагарлицкий, 2004; Е.М. Жеребкер и соавт., 2008; И.А. Велижанина и соавт., 2017), ишемической болезнью сердца (Г.А. Игнатенко, 2018; Э.С. Карпова и соавт., 2012; О.В. Коркушко и соавт., 2010), бронхиальной астмой (Н.А. Геппе и соавт., 2005; И.Х. Борукаева и соавт., 2015, 2019; Л.П. Галактионова и соавт., 2003), хронической обструктивной болезнью легких (С.И. Загородникова, 2006; И.Х. Борукаева и соавт., 2011, 2019; Г.А. Игнатенко и соавт., 2018), аутоиммунным гипотиреозом (З.Х. Абазова и соавт., 2021; Г.А. Игнатенко и соавт., 2023; М. Radziejowska, 2018), фетоплацентарной недостаточностью (И.Е. Рогожина и соавт., 2010; Т.Н. Цыганова и соавт., 1993), митохондриальными болезнями (Л.Д. Лукьянова и соавт., 2007; I. Jain et al., 2016).

Позже метод гипокситерапии был дополнен энтеральной оксигенотерапией, что усиливало эффект адаптации к гипоксии. Однако в настоящее время встречаются лишь единичные работы по совместному применению нормобарической интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении заболеваний (С.М. Ашагре, 2020; И.Х. Борукаева и соавт., 2019, 2022, 2023), несмотря на то, что еще в прошлом веке Н.Н. Сиротинин впервые применил комбинированное воздействие адаптации к гипоксии и энтеральную оксигенотерапию в лечении различных заболеваний (Н.Н. Сиротинин, 1963).

Внесение интервальной гипокситерапии во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации для реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 привело к тому, что стали появляться единичные исследования по применению интервальной гипокситерапии в восстановительном периоде после перенесенного COVID-19 (М.А. Бралюк и соавт., 2022; С.А. Воловец и соавт., 2022; Е.О. Родионов и соавт., 2021). Однако эти работы разрознены, не систематизированы, отсутствует изучение комплексного влияния интервальной гипокситерапии на реактивность организма лиц, перенесших COVID-19. В доступной литературе не встречаются работы по применению режима гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и режима гипоксия-гипероксия в реабилитации лиц после перенесенной инфекции COVID-19 средней степени тяжести. Вышеперечисленное привело к необходимости выявления патофизиологических механизмов влияния ИГТ в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия на гомеостаз после перенесенной инфекции COVID-19 средней степени тяжести и сохранения положительного эффекта гипокситерапии в отдаленном периоде (через 3 месяца после курса гипокситерапии). Отсутствие в доступной литературе работ по выявлению оптимального содержания кислорода в ГГС, которое приводит к активации компенсаторных реакций без повреждающего воздействия на организм с учетом индивидуальной чувствительности к гипоксии после перенесенной

коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести, обусловило важность проведения данных исследований.

**Цель исследования:** с патогенетических позиций обосновать применение метода нормобарической интервальной гипокситерапии у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности реактивности организма, включающие показатели кислородного обеспечения организма, состояния конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести.

2. Оценить индивидуальную чувствительность к гипоксии и подобрать подходящую концентрацию кислорода в гипоксической газовой смеси для курса интервальной гипокситерапии, вызывающую активацию компенсаторных реакций без повреждающего воздействия на организм лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

3. Изучить влияние интервальной гипокситерапии в режиме гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией на кислородное обеспечение организма, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

4. Определить влияние интервальной гипокситерапии в режиме гипоксия-гипероксия на кислородное обеспечение организма, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

5. Исследовать влияние интервальной гипокситерапии на кислородное обеспечение организма, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести в отдаленном периоде (через 3 месяца после курса гипокситерапии).

**Научная новизна.** Проведен комплексный анализ изменений кислородного баланса организма, конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса организма лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести. Впервые выявлено, что изменения конденсата выдыхаемого воздуха лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести, связаны с сохранением воспалительной активности в бронхолегочной системе с развитием респираторной и тканевой гипоксии. Впервые определено, что 12% кислорода является оптимальным содержанием в гипоксической газовой смеси для проведения нормобарической интервальной гипокситерапии после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести.

Впервые продемонстрировано, что саногенетическое действие интервальной гипокситерапии после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести связано с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Показано, что интервальная гипокситерапия приводит к нормализации системы гемостаза с уменьшением тромбогенности крови лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

Установлено, что интервальная гипокситерапия нормализует редокс-статус организма после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести, приводя к уменьшению окислительного стресса. Доказано, что интервальная гипокситерапия обладает антигипоксическим эффектом и уменьшает дыхательную, гемическую, гемодинамическую и тканевую гипоксию после новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести.

Впервые выявлено сохранение антигипоксического, антиоксидантного, иммуномодулирующего, противовоспалительного и нормализующего систему гемостаза эффектов интервальной гипокситерапии в отдаленном периоде (через 3 месяца после курса гипокситерапии) после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Проведенная комплексная оценка изменений кислородного баланса организма, конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса организма лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, расширяет современные представления о патогенезе постковидных нарушений. Выявлено, что главными особенностями патогенеза постковидных изменений являются сохранение активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе, нарушение кислородного обеспечения организма, поддержание оксидантного стресса на фоне повышения содержания свободных радикалов кислорода и истощения антиоксидантной защиты, нарушение системы гемостаза с развитием повышенной тромбогенности крови, снижение адаптивного клеточного и гуморального иммунитета. Полученные результаты комплексного анализа нарушений гомеостаза после перенесенной инфекции COVID-19 средней степени тяжести могут использоваться для разработки новых патогенетически обоснованных методов реабилитации постковидного синдрома.

С патогенетических позиций обосновано применение метода интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия в реабилитации лиц, перенесших инфекцию COVID-19 средней степени тяжести. Показана роль защитно-приспособительных реакций, активизирующихся при проведении интервальной гипокситерапии и направленных на восстановление измененной под действием коронавирусной инфекции реактивности организма, повышение его резистентности, улучшение клинического состояния переболевших новой коронавирусной инфекцией. Выявлено, что

саногенетическое действие интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия включает антигипоксический, антиоксидантный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, нормализующий систему гемостаза эффекты.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в возможности использования в практическом здравоохранении метода восстановления лиц после перенесенной инфекции COVID-19 средней степени тяжести, включающего интервальную нормобарическую гипокситерапию в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия после оценки индивидуальной реактивности.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования была предложена в соответствии с поставленными целями и задачами. Для достижения поставленных целей были проведены следующие исследования: клинические, гематологические, инструментальные, биохимические, иммунологические с использованием специфических тест-систем. Все исследования были проведены на базе ГБУЗ «Республиканский клинический медико-хирургический центр» Министерства Здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики. Для статистической обработки результатов использовались программы «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0» для «Windows».

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Изменение реактивности и резистентности организма при воздействии коронавирусной инфекции на организм проявилось нарушением кислородного обеспечения организма с развитием смешанной гипоксии, включающей дыхательную, гемическую, гемодинамическую и тканевую; сохранением оксидантного стресса и повышенной тромбогенности крови на фоне измененной иммунологической реактивности организма лиц, перенесших инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

2. Активация защитно-приспособительных реакций при нормобарической интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия обусловила нормализацию кислородного обеспечения организма с уменьшением дыхательной, гемической, гемодинамической и тканевой гипоксии у лиц, перенесших инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

3. Саногенетическое действие интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия на гомеостаз лиц, перенесших инфекцию COVID-19 средней степени тяжести, включает противовоспалительный, антиоксидантный, антигипоксический, иммуномодулирующий, нормализующий систему гемостаза эффекты.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Используемые в работе методы исследования проводились на современном оборудовании с

применением актуальных методик и соответствующих наборов реагентов. Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с использованием современных статистических программ и формул. Результаты анализа первичных документов показывают, что материалы, приведенные в диссертации, достоверны и получены лично автором. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на конкретных данных, наглядно проиллюстрированы рисунками и таблицами.

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в фундаментальной и клинической медицине», г. Нальчик, 2020 г.; на XXI Российском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», г. Москва, 2022 г.; на Международной 52-й научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 90-летию КБГУ «Актуальные вопросы медицины», г. Нальчик, 2022 г.; на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023» и 63 сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова», г. Москва, 2023 г.

**Внедрение результатов исследования.** Новые научные знания диссертационного исследования Мисировой И.А. внедрены в образовательные программы дисциплины «Патофизиология» и «Патология» (специалитет) кафедры нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; в лечебный процесс ГБУЗ «Городская поликлиника №3» г.о. Нальчик Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики; в научный процесс Университетской клиники КБГУ.

**Личный вклад соискателя.** Автором диссертации самостоятельно выбрана тема, разработан план и дизайн основных этапов исследования, проведен обзор научной литературы по исследуемой теме. Диссертант самостоятельно выполнила исследовательскую часть работы, которая проводилась в Университетской клинике КБГУ, на кафедре нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии КБГУ, ГБУЗ «Городская поликлиника №3» г.о. Нальчик и ГБУЗ «Республиканский клинический медико-хирургический центр» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики. Автор участвовала в статистической обработке результатов, проанализировала и обобщила полученные результаты, сформулировала выводы и дополнила существующие практические рекомендации.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, включая 2 статьи



в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы). Список литературы содержит 386 источников, из которых 181 зарубежный автор. Работа изложена на 208 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

**Общая характеристика и дизайн исследования.** Обследование проводилось на базе Университетской клиники КБГУ, ГБУЗ «Городская поликлиника №3» г. Нальчик и ГБУЗ «Республиканский клинический медико-хирургический центр» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики с апреля 2020 года по май 2022 года. Были обследованы 240 лиц, перенесших COVID-19 и 70 практически здоровых лиц. Критериями включения в исследование было наличие диагностированной перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести (согласно Временным методическим рекомендациям, 2020 г.) в возрастной группе 45-59 лет. Все пациенты основной группы в острый период заболевания получали следующее лечение в стационаре: противовирусная терапия фавипиравиром по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки со 2 по 10 день; дексаметазон в дозе 20 мг в сутки внутривенно за 1 или 2 введения в течение 3 суток с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток; эликвис 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней; будесонид в виде ингаляций в дозировке 800 мкг 2 раза в сутки в течение 14 дней; парацетамол по 1-2 таблетки (500-1000 мг) 2-3 раза в сутки (при повышении температуры тела выше 38<sup>0</sup>С), амоксилав (амоксициллин плюс клавулановая кислота, 875 мг+125 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Основная группа была представлена 180 лицами мужского пола 45-59 лет (средний возраст 48,5±2,1 лет), которые перенесли COVID-19 средней степени тяжести месяц назад. Основная группа была разделена на две группы: первая (n= 95, средний возраст 48,76±2,52 года) прошла комбинированное лечение, включающее традиционную реабилитацию в сочетании с ИГТ в режиме гипоксия-нормоксия (т.е. 5 минутные интервалы гипоксии сменялись 5 минутными интервалами нормоксии с 20,9% O<sub>2</sub>) плюс энтеральная оксигенотерапия, и вторая (n=85, средний возраст 47,48±2,48 года), прошедшая традиционную реабилитацию в сочетании с ИГТ в режиме гипоксия-гипероксия, при которой 5 минутные интервалы гипоксии сменялись 5 минутными интервалами гипероксии (30% O<sub>2</sub>). Контрольная группа была представлена 70 практически здоровыми мужчинами в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст 48,26±2,04 года), не болевших новой коронавирусной инфекцией. Группу сравнения составили 60 пациентов

мужского пола в возрасте 45-59 лет (средний возраст  $49,51 \pm 2,15$  года), перенесших новую коронавирусную инфекцию и прошедших стандартную реабилитацию без гипокситерапии. Реабилитационные мероприятия включали дыхательные упражнения с дренажными и лечебными положениями, соблюдение режима дня, пешую ходьбу по разным поверхностям, массаж грудной клетки, ультразвуковую терапию, щелочные и масляные ингаляции.

Показатели кислородного обеспечения организма вычислялись специализированной компьютерной программой по методике А.З. Колчинской. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на портативном спирометре SpiroPRO фирмы «BTL-08» (Великобритания/Чехия); бронходалатационная проба ингаляционно с  $\beta$ -адреномиметиком сальбутамолом в дозе 600 мкг. Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) собирали с помощью прибора ECoScreen Turbo фирмы JAEGGER (Германия). Активность лактатдегидрогеназы, содержание общих триглицеридов и белков в КВВ определяли фотометрически на приборе UNICO 280X фирмы "Spectro Quest" (США), а значение pH КВВ – на приборе PH-011МП (Россия). Поверхностное натяжение конденсата определяли по методике Х.Б. Хаконова. Определение цитокинов в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) проводилось электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas e 601 фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария), С-реактивный белок (СРБ) в конденсате и в сыворотке крови – методом иммунотурбидиметрия на биохимическом анализаторе Cobas 6000, фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария). Определение протромбинового времени заключалось в определении времени свертывания бедной тромбоцитами цитратной плазмы после добавления избытка кальция и тканевого тромбопластина (III фактора свертывания крови). Международное Нормализованное Отношение (МНО) рассчитывалось как отношение протромбинового времени пациента к нормальному среднему протромбиновому времени, умноженного на международный индекс чувствительности (ISI=1,011). Определение активированного частичного тромбопластинового времени состояло в выявлении времени свертывания декальцинированной плазмы после добавления к ней хлорида кальция. Содержание фибриногена в крови проводилось по методу Клаусса; содержание D-димера, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина в крови – методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Cobas 6000, фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария), антитромбина III – колориметрическим методом (%) на автоматическом анализаторе ACL TOP 750 (США). Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах крови осуществлялось спектрофотометрическим методом на спектрофотометре UNICO 2802S «United Products & Instruments, Inc.» (США). Для выявления количества лимфоцитов применялся метод проточной цитофлуориметрии на

аппарате XN-9000 фирмы «Sysmex» (Япония). Уровень иммуноглобулинов А, М, G определяли методом иммунотурбидиметрии на аппарате Cobas 6000 фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария); содержание иммуноглобулинов Е – электрохемилюминесцентным методом на аппарате Cobas 6000 фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария). Все лабораторные исследования были проведены на базе ГБУЗ «Республиканский клинический медико-хирургический центр» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики. Интервальная гипокситерапия проводилась на установке для гипокситерапии «Гипо-Окси» фирмы «Oxyterra» (Россия) (сертификат соответствия № ESTD1.V013.K01059 №0002865).

Статистический анализ результатов проводился с использованием программ Microsoft Office Excel и STATISTICA BASE для Windows. В начале обработки полученных результатов вариационные ряды оценивались на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка (W-критерий). Анализ распределения значений показал, что анализируемые выборки происходили из генеральных совокупностей, имеющих нормальное распределение. При сравнении независимых выборок использовался непарный (двухвыборочный) критерий Стьюдента, а при сравнении связанных выборок (до и после лечения) – парный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для количественной оценки связи между двумя наборами данных использовался коэффициент корреляции Пирсона  $r$ , который отражал степень линейной связи между двумя наборами данных. Взаимосвязь между признаками определялась в соответствии со шкалой Чеддока.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

**Особенности гомеостаза лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.** После перенесенной новой коронавирусной инфекции сохранялись симптомы, не связанные с другими заболеваниями: повышенная утомляемость, бессонница, частые головные боли, извращение вкуса и обоняния, одышка при физической нагрузке и в покое, подавленное настроение, тревожность. Перенесенная коронавирусная инфекция привела к нарушению кислородного обеспечения организма на всех этапах его поступления. Статистически значимое снижение FEV<sub>1</sub>, PEF и MEF 25%, MEF 50%, MEF 75%, ERV указывало на сохранение обструктивной гиповентиляции и согласовывалось с данными А.Л. Юдина (2020), Н.Н. Мещеряковой, А.С. Белевского, А.В. Кулешова (2020). Увеличение FEV<sub>1</sub> на 17,35% после бронходилатационного теста с сальбутамолом и результаты пикфлоуметрии, выявившие суточные колебания PEF, превышающие 15,5%, свидетельствовали о преобладании обратимого компонента бронхообструкции, что могло расцениваться как сохранение гиперреактивности бронхиального дерева после перенесенной болезни с возможностью ее устранения. Уменьшение FVC, ДО, МОД, IRV, свидетельствовали о развитии внутрилегочной рестриктивной гиповентиляции.

У 90,5% лиц после коронавирусной инфекции минутный и систолический объемы сердца достоверно не были изменены, однако у 9,5% больных отмечалось достоверное уменьшение систолического объема сердца, что, по-видимому, могло быть связано со снижением сократительной способности миокарда в результате повреждающего действия вируса на миокард (И.А. Козлов, И.Н. Тюрин, 2020; В.Н. Ларин, М.Г. Головкин, В.Г. Ларин, 2020; Ю.В. Вахненко, А.В. Коротких, Е.А. Багдасарян, 2021). Данные изменения обусловили снижение скорости транспорта  $O_2$  артериальной и венозной кровью, что указывало на развитие гемодинамической гипоксии у обследованных.

После перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести выявлялось статистически значимое снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови, кислородной емкости крови и содержания кислорода в артериальной крови, что свидетельствовало о развитии гемической гипоксии. Полученные результаты согласовывались с данными литературы, указывающими на прямое повреждающее действие коронавирусной инфекции на эритроциты и опосредованное повреждение под действием антител (А. Huertas, D. Montani, L. Savale, 2020; I. Reva, T. Yamamoto, M. Rasskazova, 2020; G. Lippi, C. Mattiuzzi, 2020). Несоответствие вентиляционно-перфузионных отношений привело к статистически значимому снижению напряжения кислорода в артериальной крови.

О сохранении оксидантного стресса после перенесенного COVID-19 указывало статистически значимое повышение содержания малонового диальдегида плазмы крови на фоне снижения активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах крови, в результате чего произошло усиление свободнорадикального окисления липидов и повреждение белковых структур.

Изменения конденсата выдыхаемого воздуха после перенесенной инфекции COVID-19 являются новым знанием, полученным в ходе проведенных исследований, и свидетельствуют о прямой корреляции между содержанием различных веществ в конденсате выдыхаемого воздуха, изменениями в бронхолегочной системе и в крови. О нарушениях процессов влагообразования в бронхиальном дереве указывало статистически значимое уменьшение объема конденсата. Повышение активности ЛДГ и снижение рН КВВ свидетельствовали о развитии вторичной тканевой гипоксии, что являлось одним из факторов повреждения бронхолегочной системы после перенесенного COVID-19. Увеличение содержания общего белка и триглицеридов в КВВ указывало на повышение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран из-за гипоксического воздействия. Возрастание поверхностного натяжения конденсата на фоне уменьшения его объема привело к увеличению вязкости бронхиального секрета с нарушением мукоцилиарного клиренса бронхов и нарушением их дренажной функции.

Одним из патогенетических звеньев постковидных изменений в организме является сохранение воспалительного процесса в бронхолегочной

системе, о чем свидетельствовало повышение уровня провоспалительных интерлейкинов на фоне уменьшения уровня противовоспалительных интерлейкинов в КВВ и плазме крови. Корреляционный анализ содержания С-реактивного белка в КВВ и IL-6 крови выявил прямую среднюю корреляционную зависимость ( $r=0,691$ ,  $p<0,05$ ), что свидетельствовало о влиянии IL-6 на активность воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Между активностью ЛДГ в конденсате выдыхаемого воздуха и содержанием малонового диальдегида в крови была выявлена прямая средняя корреляционная зависимость ( $r=0,685$ ,  $p<0,05$ ), что указывало на прямую зависимость процессов свободнорадикального повреждения клеток и степенью гипоксии в дыхательной системе.

Коронавирусная инфекция оказала существенное влияние на систему гемостаза. Отмечалось снижение содержания тромбоцитов в крови, что, по-видимому, было связано с их повышенным потреблением из-за повреждения сосудистой стенки и прямым действием вируса (R. C. Becker, 2020; D. R. J. Arachchilage, M. Laffan, 2020; R.C. Becker. O'Sullivan, D. M. Gonagle, S. E. Ward, 2020). Выявленные изменения свидетельствовали о повышенной склонности к тромбообразованию, так как отмечалось статистически значимое снижение АЧТВ, протромбинового времени, МНО, антитромбина и повышение фибриногена и D-димера в крови, что могло привести к развитию тромбозов в сосудах и развитию тромбоэмболических осложнений. О прямом влиянии острофазовых белков на повышение тромбогенности крови указывал выявленный корреляционный анализ между содержанием С-реактивного белка и D-димером в крови ( $r= 0,742$ ,  $p<0,05$ ).

Применение системных глюкокортикостероидов в высоких дозах в лечении больных новой коронавирусной инфекцией и прямое действие вируса на иммунный статус привели к нарушению иммунологической реактивности. О подавлении специфического иммунного ответа на этапе восстановления указывало достоверное снижение содержания CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов CD19+ в крови. Уменьшение содержания уровня иммуноглобулинов А в крови свидетельствовало о снижении резистентности к инфекциям. Содержание IgM в крови повысилось, что характерно для периода реконвалесценции и указывало на стихание острого периода инфекционного процесса. Несмотря на ожидаемое увеличение уровня иммуноглобулинов G в крови, отмечалось достоверное снижение его концентрации в крови, что указывало на неадекватную реакцию иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Содержание уровня общих иммуноглобулинов E было увеличено, что указывало на повышенную сенсibilизацию. Увеличение уровня ЦИК способствовало развитию васкулитов, что, наряду с повышенной тромбогенностью крови, могло привести к развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений у переболевших коронавирусной инфекцией.

Проведенная комплексная оценка изменений кислородного баланса организма, конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, системы гемостаза и иммунного статуса организма лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, расширяет современные представления о патогенезе постковидных нарушений. Выявлено, что главными особенностями патогенеза постковидных изменений являются сохранение активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе, нарушение кислородного обеспечения организма, поддержание оксидантного стресса на фоне повышения содержания свободных радикалов кислорода и истощения антиоксидантной защиты, нарушение системы гемостаза с развитием повышенной тромбогенности крови, снижение адаптивного клеточного и гуморального иммунитета.

**Действие краткосрочной гипоксии в гипоксическом тесте на лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.** Как показали результаты гипоксического теста, именно 12% O<sub>2</sub> оказалось наиболее оптимальной концентрацией O<sub>2</sub> во вдыхаемой ГГС для проведения интервальной гипокситерапии лицам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.

**Влияние интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия на гомеостаз лиц, перенесших инфекцию COVID-19 средней степени тяжести.** Интервальная гипокситерапия привела к статистически значимому увеличению FVC до 87,52±3,56% (p<0,05) при режиме гипоксия-нормоксия и до 89,42±4,61% (p<0,05) при режиме гипоксия-гипероксия. Возрос изначально сниженный FEV<sub>1</sub> при режиме гипоксия-нормоксия до 81,18±4,07% (p<0,05) и до 84,79±4,73% (p<0,05) при режиме гипоксия-гипероксия. Нормализовалась PEF, увеличившись до 84,7±4,84% (p<0,05) при режиме гипоксия-нормоксия и до 87,42±4,03% (p<0,05) при режиме гипоксия-гипероксия. На улучшение проходимости бронхиального дерева указывало повышение MEF 50% до 84,42±3,73% (p<0,05) при режиме гипоксия-нормоксия и до 85,52±4,04% (p<0,05) при режиме гипоксия-гипероксия и уменьшение суточного колебания PEF.

Интервальная гипокситерапия при обоих режимах привела к улучшению легочной вентиляции, о чем свидетельствовало статистически значимое возрастание изначально сниженного МОД до 6801,3±530,31 мл/мин (p<0,05) при режиме гипоксия-нормоксия и до 6963,6±454,61 мл/мин (p<0,01) при режиме гипоксия-гипероксия; ДО до 387,98±28,41 мл (p<0,001) при режиме гипоксия-нормоксия и до 401,59±35,61 мл (p<0,001) при режиме гипоксия-гипероксия на фоне уменьшения ЧД до 17,53±0,42 в минуту (p<0,05) при режиме гипоксия-нормоксия и до 17,34±1,22 в минуту при режиме гипоксия-гипероксия. Эти изменения, наряду с нормализацией кровообращения, привели к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и уменьшению респираторной гипоксии.

ИГТ привела к уменьшению гемической гипоксии в результате увеличения изначально сниженного содержания эритроцитов, гемоглобина в крови, кислородной емкости крови,  $SaO_2$ ,  $CaO_2$  и  $PaO_2$ . Возрастание УО привело к увеличению минутного объема крови на фоне уменьшения ЧСС, что указывало на более эффективную и экономичную работу сердца после гипокситерапии. Эти изменения произошли в результате улучшения сократительной функции миокарда в результате долгосрочной адаптации к гипоксии, что привело к уменьшению циркуляторной гипоксии. Увеличение скорости потребления кислорода и артериовенозной разницы по кислороду указывало на уменьшение вторичной тканевой гипоксии (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели дыхательной функции крови и скорости потребления кислорода лиц основной группы до и после гипокситерапии в режиме гипоксия-нормоксия (ИГТ) в сочетании с энтеральной оксигенотерапией, гипоксия-гипероксия (ИГГТ) и группы сравнения ( $M \pm m$ )

Показатели	До гипокситерапии	После ИГТ+ энтеральная оксигенотер.	После ИГГТ	Группа сравнения
Нв, г/л	128,77±3,53	142,46±3,87*#	147,74±4,38*#	130,52±3,62
КЕК, мл/л	175,12±4,25	190,89±4,21*#	200,93±5,07*#	174,89±5,15
$S_aO_2$ , %	96,12±1,06	99,04±1,01*#	99,64±0,75*#	96,07±1,03
$C_aO_2$ , мл/л	173,35±5,43	192,06±7,64*#	200,05±6,33*	170,49±5,56
$C_vO_2$ , мл/л	135,65±4,58	150,32±4,25*##	158,43±2,34*#	132,21±4,85
$(a-v)O_2$ , мл	37,71±1,14	41,74±1,25*#	41,62±1,25*#	38,28±1,14
$PO_2$ , мл/мин	194,84±12,26	234,63±10,74*#	220,37±8,64*#	198,52±11,26
<i>Примечание.</i> *: ** – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы до и после гипокситерапии ( $p < 0,05$ ; $p < 0,01$ соответственно); #: ## – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы после гипокситерапии и группы сравнения ( $p < 0,05$ ; $p < 0,01$ соответственно)				

Интервальная гипокситерапия оказала антигипоксическое действие и привела к уменьшению респираторной, гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 в результате активации компенсаторных механизмов при гипоксии. Антигипоксический эффект интервальной гипокситерапии связан с действием транскрипционного фактора HIF-2 $\alpha$  на гены эритропоэтина и транспортера железа в кишечнике, экспрессия которых приводит к стимуляции эритропоэза в красном костном мозге и увеличению содержания железа в крови, что повышает синтез гемоглобина, скорость выхода ретикулоцитов из красного костного мозга в кровотоки и их созревание (N. Lin, M.C. Simon, 2016).

**Состояние редокс-статуса лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию после интервальной гипокситерапии.** Важным результатом гипокситерапии стало подавление процессов перекисного окисления липидов

в результате повышения активности антиоксидантной защиты и снижения оксидантного стресса. При режиме гипоксия-нормоксия концентрация изначально повышенного малонового диальдегида статистически значимо уменьшилась до  $1,51 \pm 0,14$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ) и до  $1,62 \pm 0,13$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ) при режиме гипоксия-гипероксия; увеличилась активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови до  $4637,61 \pm 309,84$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) при режиме гипоксия-нормоксия и до  $4826,48 \pm 351,6$  Ед/л при режиме гипоксия-гипероксия ( $p < 0,02$ ); активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови при режиме гипоксия-нормоксия до  $166,66 \pm 10,83$  Ед/мл ( $p < 0,02$ ) и до  $170,27 \pm 13,84$  Ед/мл ( $p < 0,02$ ) при режиме гипоксия-гипероксия.

Антиоксидантный эффект интервальной гипокситерапии связан с подавлением экспрессии гена НАДФ-оксидазы на цитоплазматических мембранах фагоцитов (K. Bedard, K. Krause, 2007), вызванного уменьшением содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8. Важным механизмом, повышающим антиоксидантную защиту, является также активация транскрипционного фактора nuclear factor erythroid 2-related factor 2 - Nrf2, который приводит к повышению синтеза антиоксидантных ферментов (T. Ishii, K. Itoh, S. Takahashi, 2000) и стиханию оксидантного стресса.

**Показатели конденсата выдыхаемого воздуха лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию после интервальной гипокситерапии.** Уменьшение респираторной гипоксии в результате улучшения альвеолярной вентиляции и бронхиальной проходимости, наряду со снижением процессов свободнорадикального повреждения клеточных структур при интервальной гипокситерапии, повлекло за собой нормализацию показателей КВВ: при режиме гипоксия-нормоксия статистически значимо увеличился изначально сниженный объем КВВ до  $2,06 \pm 0,01$  мл за 10 мин ( $p < 0,02$ ), а при режиме гипоксия-гипероксия до  $2,17 \pm 0,01$  мл за 10 мин ( $p < 0,005$ ). Поверхностное натяжение конденсата после интервальной гипокситерапии достоверно снизилось до  $57,32 \pm 3,64$  дин/см ( $p < 0,05$ ) при режиме гипоксия-нормоксия и до  $58,48 \pm 3,49$  дин/см ( $p < 0,02$ ) после режима гипоксия-гипероксия, что привело к улучшению дренажной функции бронхиального дерева.

Статистически значимое снижение изначально повышенной активности ЛДГ в конденсате до  $175,36 \pm 15,03$  Ед/л ( $p < 0,002$ ) при режиме гипоксия-нормоксия и до  $178,48 \pm 17,84$  Ед/л ( $p < 0,01$ ) при режиме гипоксия-гипероксия и нормализация рН КВВ стали возможными в результате улучшения кислородного обеспечения организма и усиления окислительно-восстановительных процессов в легочной ткани. Повышение стабильности клеточных мембран привело к статистически значимому снижению содержания общих белков до  $3,15 \pm 0,25$  г/л ( $p < 0,02$ ) и триглицеридов до  $2,65 \pm 0,17$  г/л ( $p < 0,05$ ) в конденсате при режиме гипоксия-нормоксия; до  $3,12 \pm 0,19$  г/л ( $p < 0,02$ ) содержание общих белков и до  $2,75 \pm 0,18$  г/л ( $p < 0,05$ ) триглицеридов при режиме гипоксия-гипероксия. Об уменьшении воспалительных процессов в легочной ткани свидетельствовало снижение С-



реактивного белка в конденсате до  $1,03 \pm 0,19$  мг/л ( $p < 0,002$ ) при режиме гипоксия-нормоксия и до  $1,23 \pm 0,18$  мг/л ( $p < 0,005$ ) при режиме гипоксия-гипероксия и уменьшение изначально повышенного содержания провоспалительных интерлейкинов и повышение противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10.

**Показатели системы гемостаза лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию после интервальной гипокситерапии.** Интервальная гипокситерапия привела к нормализации системы гемостаза: статистически значимо возросло изначально сниженное число тромбоцитов, АЧТВ, МНО, антитромбин III и снизилось содержание фибриногена и D-димера в крови (Таблица 2).

Таблица 2 – Изменение показателей системы гемостаза лиц основной группы до и после гипокситерапии в режиме гипоксия-нормоксия (ИГТ) в сочетании с энтеральной оксигенотерапией, гипоксия-гипероксия (ИГГТ) и группы сравнения ( $M \pm m$ )

Показатели	До гипокситерапии	После ИГТ+ энтеральная оксигенотер.	После ИГГТ	Группа сравнения
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$140,31 \pm 18,36$	$225,42 \pm 21,28$ *##	$215,53 \pm 13,56$ **##	$148,36 \pm 17,02$
АЧТВ, сек	$21,73 \pm 1,14$	$27,33 \pm 1,84$ *#	$26,74 \pm 1,83$ ** #	$21,06 \pm 1,73$
МНО	$0,71 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,05$ **##	$0,89 \pm 0,05$ ** #	$0,69 \pm 0,05$
Фибриноген, г/л	$6,32 \pm 1,02$	$3,76 \pm 0,66$ *#	$3,86 \pm 1,08$ ** #	$6,27 \pm 0,72$
Протромбиновое время, сек	$7,31 \pm 0,25$	$10,15 \pm 1,23$ *#	$10,12 \pm 1,25$ *#	$7,12 \pm 0,76$
D-димер, нг/мл	$316,32 \pm 21,45$	$251,33 \pm 18,21$ *#	$255,58 \pm 17,35$ *#	$303,37 \pm 15,83$
Антитромбин, %	$65,46 \pm 3,64$	$82,56 \pm 4,53$ **#	$81,81 \pm 4,32$ ** #	$69,51 \pm 3,05$

*Примечание.* \*, \*\* – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы до и после гипокситерапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно); #, ## – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы после гипокситерапии и группы сравнения ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно)

После гипокситерапии отмечалось достоверное снижение С-реактивного белка в крови до  $1,03 \pm 0,15$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ взаимосвязи между содержанием С-реактивного белка и D-димера в крови после ИГТ выявил прямую сильную зависимость ( $r = 0,742$ ,  $p < 0,05$ ). Также уменьшение

окислительного стресса на фоне повышения антиоксидантной защиты стало одним из механизмов нормализации системы гемостаза.

**Изменение иммунного статуса лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию после интервальной гипокситерапии.** После интервальной гипокситерапии статистически значимо увеличилось изначально сниженное содержание Т-лимфоцитов CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, В-лимфоцитов CD19+. После ИГТ нормализовался иммунорегуляторный индекс в обеих группах и статистически значимо повысился уровень иммуноглобулинов А и G. Достоверное ( $p<0,01$ ) снижение содержания иммуноглобулинов Е в крови свидетельствовало об уменьшении сенсibilизации организма (Таблица 3).

Таблица 3 – Изменение показателей иммунной системы основной группы после интервальной гипокситерапии при режиме гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией (ИГТ), гипоксия-гипероксия (ИГГТ) и группы сравнения ( $M\pm m$ )

Показатели	До гипокситерапии	После ИГТ+ энтеральная оксигенотер.	После ИГГТ	Группа сравнения
Т-лимф. CD3+, %	60,42±2,12	69,36±3,53*#	68,77±2,43*#	61,52±2,17
Т-лимфоциты CD3+CD 4+, %	30,51±2,53	38,64±2,27*#	39,42±2,25*#	30,74±2,47
Т-лимфоциты CD3+CD 8+, %	13,27±1,52	19,35±1,44*#	20,37±1,92*#	14,55±1,43
В-лимфоциты CD19+, %	7,84±0,89	11,73±1,24*#	11,55±1,31*#	8,01±0,21
ИРИ, усл.ед.	2,29±0,11	1,99±0,07*#	1,99±0,07*#	2,12±0,11
IgA, г/л	0,55±0,11	1,05±0,16*##	1,05±0,12	0,55±0,11
IgM, г/л	1,57±0,13	1,36±0,06	1,34±0,21	1,57±0,13
IgG, г/л	6,29±1,32	10,44±1,41*#	12,35±1,27	6,29±1,32
IgE, МЕ/л	98,36±8,57	67,35±7,35**#	70,35±7,33	98,36±8,57
ЦИК, усл. ед.	35,32±2,47	28,36±2,04*#	24,36±2,06	35,32±2,47
<i>Примечание.</i> *; ** – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы до и после гипокситерапии ( $p<0,05$ ; $p<0,01$ соответственно); #; ## – наличие статистически значимых различий между показателями основной группы после гипокситерапии и группы сравнения ( $p<0,05$ ; $p<0,01$ соответственно)				

Интервальная гипокситерапия привела к статистически значимому снижению содержания провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ферритина в крови; повышению изначально сниженного содержания противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10. Иммуномодулирующий эффект гипокситерапии связан с действием транскрипционного фактора NF-1 $\alpha$  на экспрессию генов иммунных клеток и

их эффекторную функцию. Под действием HIF-1 $\alpha$  увеличивается продолжительность жизни нейтрофилов, усиливаются кислороднезависимые и кислородзависимые механизмы фагоцитоза, ускоряется эмиграция лейкоцитов, активизируется апоптоз в инфицированных клетках (A.J. Harris, A.R. Thompson, M.K. Whyte, 2014). При гипоксическом воздействии HIF-1 $\alpha$  усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и повышает синтез высокоаффинных антител (E. Krzywinska, C. Stockmann, 2018). Схема патогенетических точек воздействия нормобарической интервальной гипокситерапии на гомеостаз лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести представлена на рисунке 1.

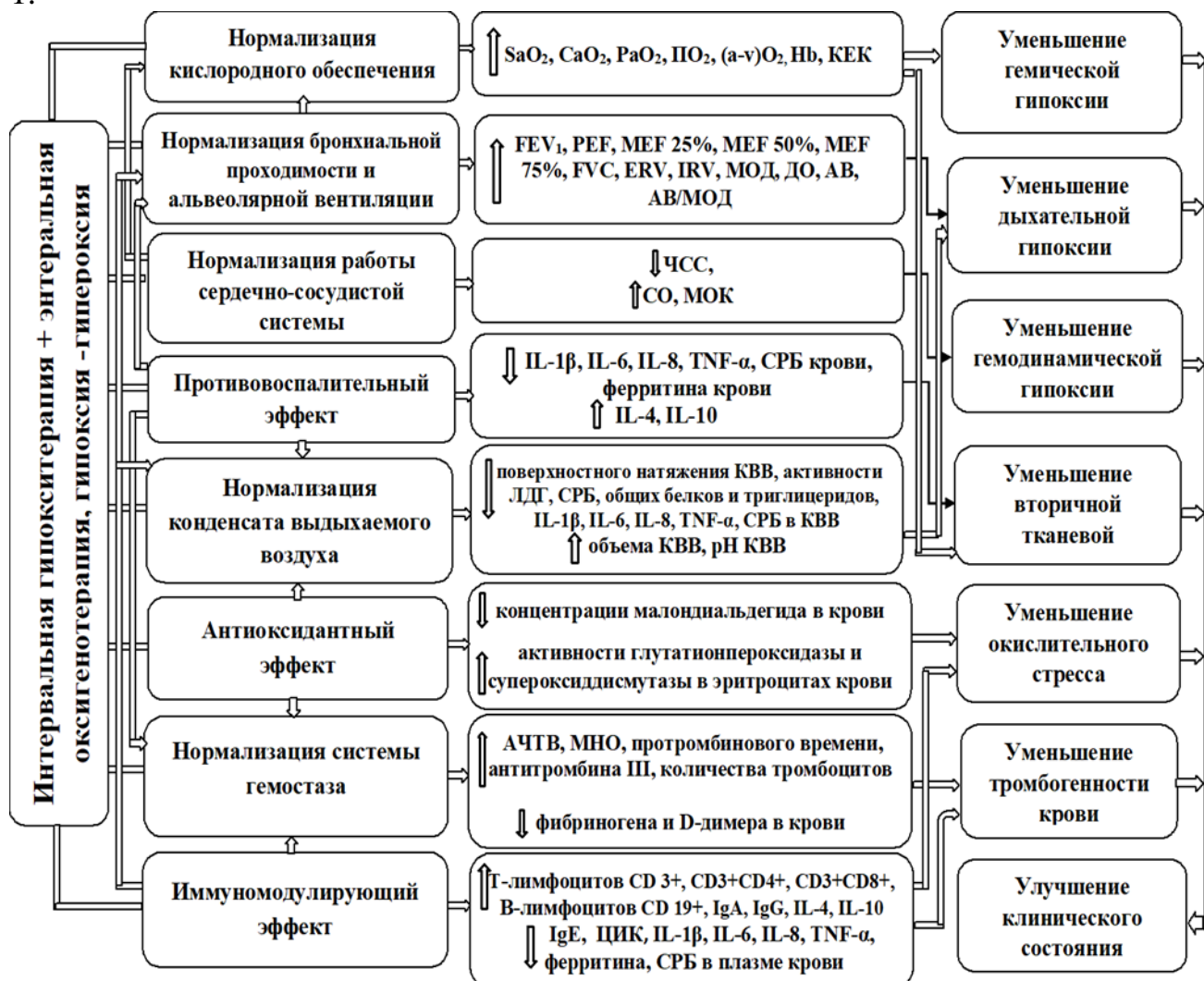


Рисунок 1 – Схема патогенетических точек воздействия нормобарической интервальной гипокситерапии в двух режимах на гомеостаз лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести

Активация защитно-приспособительных механизмов при интервальной гипокситерапии обусловила уменьшение респираторной, гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии, что привело к повышению резистентности организма. Интервальная гипокситерапия в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия оказала выраженное антигипоксическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие; привела к снижению тромбогенности

крови; подавлению процессов свободно-радикального повреждения клеток и повышению антиоксидантной защиты организма, что отразилось на улучшении клинического состояния организма лиц, переболевших COVID-19 средней степени тяжести.

Проведенные исследования выявили сохранение положительного эффекта в отдаленном периоде (через 3 месяца) после интервальной гипокситерапии, что указывало на закрепление компенсаторных механизмов. Положительный эффект интервальной гипокситерапии в отдаленном периоде был связан с сохранением иммуномодулирующего, противовоспалительного и антигипоксического эффектов ИГТ, которые привели к нормализации системы гемостаза со снижением тромбогенности крови, состояния конденсата выдыхаемого воздуха, показателей функции внешнего дыхания, улучшения кислородного обеспечения организма, в результате чего произошло повышение резистентности организма к различным повреждающим факторам.

Нормобарическая интервальная гипокситерапия, воздействуя на основные патогенетические механизмы развития заболевания, с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма при ступенчатой адаптации к гипоксии, привела к улучшению клинического состояния лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести.

## **ВЫВОДЫ**

1. Выявленные изменения реактивности лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) средней степени тяжести, включающие нарушение кислородного обеспечения организма, состояния конденсата выдыхаемого воздуха, редокс-статуса, иммунной системы и системы гемостаза свидетельствовали о системном воздействии коронавирусной инфекции с сохранением респираторной, гемической, гемодинамической и вторичной тканевой гипоксии в постковидном периоде, приводящими к нарушению резистентности организма.

2. По результатам гипоксического теста гипоксическая газовая смесь с 12% O<sub>2</sub> оказалась оптимальной для проведения курса интервальной гипокситерапии у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести, так как она приводила к мобилизации защитно-приспособительных реакций организма без повреждающего воздействия на организм.

3. Активация компенсаторных реакций при интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия привела к улучшению кислородного обеспечения организма лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, проявившееся увеличением насыщения, содержания и напряжения кислорода в артериальной крови, минутного объема крови и дыхания, скорости доставки кислорода артериальной и венозной кровью, скорости потребления кислорода тканями, артериовенозной разницы по кислороду, кислородной емкости

крови, что свидетельствовало об антигипоксическом эффекте интервальной гипокситерапии.

4. Интервальная гипокситерапия в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия привела к нормализации состава конденсата выдыхаемого воздуха у лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести: снижению поверхностного натяжения КВВ, активности ЛДГ, С-реактивного белка, общих белков и триглицеридов, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , повышению объема и рН КВВ, что, наряду с увеличением в крови содержания IL-4, IL-10 и снижения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , С-реактивного белка указывало на противовоспалительный эффект интервальной гипокситерапии.

5. Интервальная гипокситерапия в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия обусловила уменьшение оксидантного стресса лиц, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, на что указывало снижение концентрации малонового диальдегида в крови на фоне повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах крови; это привело к уменьшению тромбогенности крови, а именно снижению фибриногена и D-димера и повышению АЧТВ, МНО, протромбинового времени, антитромбина и свидетельствовало об антиоксидантном и нормализующем систему гемостаза эффектах интервальной гипокситерапии.

6. Выявленные изменения иммунной системы после интервальной гипокситерапии в режимах гипоксия-нормоксия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией и гипоксия-гипероксия указывали на иммуномодулирующее действие гипокситерапии на организм: статистически значимо увеличилось содержание количества Т-лимфоцитов CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, В-лимфоцитов CD19+, IgA и IgG, нормализовался иммуно-регуляторный индекс, снизились уровни IgE и ЦИК в крови.

7. Положительный эффект интервальной гипокситерапии в отдаленном периоде (через 3 месяца после курса гипокситерапии) был связан с сохранением иммуномодулирующего, противовоспалительного и антигипоксического эффектов ИГТ, которые привели к нормализации системы гемостаза со снижением тромбогенности крови, улучшению кислородного обеспечения организма, в результате чего произошло повышение резистентности организма.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сохранение иммуномодулирующего действия интервальной гипокситерапии после коронавирусной инфекции в отдаленном периоде / И.Х. Борукаева, А.Б. Абазова, И.А. Мисирова и [др.] // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № (4). – С. 809-814. – doi.org/10.15789/1563-0625-POT-2767 (**Scopus, ВАК К1**).
2. Влияние интервальной гипокситерапии в режиме гипоксия-гипероксия на систему гемостаза пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию

COVID-19 / И.А. Мисирова, О.А. Цунтаев, М.В. Мержоева и [др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, №5. – С. 683-691. – doi: 10.17816/KMJ472087 (**Scopus, ВАК К1**).

#### **Статьи в рецензируемых научных изданиях перечня ВАК**

3. Мисирова, И.А. Патологические механизмы влияния интервальной гипокситерапии на реабилитацию больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева, Л.Д. Карданова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32019> (дата обращения: 07.10.2022). – doi: 10.17513/spno.32019 (**ВАК, К2**).

4. Мисирова, И.А. Патогенетические аспекты развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева, Л.Д. Карданова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32637> (дата обращения: 26.06.2023). – doi: 10.17513/spno.32637 (**ВАК, К2**).

5. Мисирова, И.А. Состояние иммунологического статуса пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19) после интервальной гипокситерапии / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева, М.А. Карданов // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32425> (дата обращения: 21.02.2023). – doi: 10.17513/spno.32425 (**ВАК, К2**).

6. Отдалённые результаты эффективности интервальной гипокситерапии в реабилитации пациентов после перенесённой коронавирусной инфекции / И.А. Мисирова, С.В. Старцева, И.Х. Борукаева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – №1. – С. 87-92 (**ВАК, К2**).

7. Особенности кислородного обеспечения организма пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 28-35 (**ВАК, К3**).

8. Применение интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, И.А. Мисирова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023 – №1. – С. 125-137 (**ВАК, К2**).

#### **Публикации в прочих изданиях**

9. Мисирова, И.А. Патологическое обоснование применения интервальной гипокситерапии в реабилитации больных с перенесенной COVID-19 инфекцией / И. А. Мисирова, Ю. В. Бирюкова // Актуальные вопросы медицины – 2022: материалы 52-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 90-летию КБГУ. – Нальчик: ИКЦ «ЭКСПЕРТ», 2022. – С. 28-31.

10. Мисирова, И.А. Интервальная нормобарическая гипокситерапия и оксигенотерапия в реабилитации больных с перенесенной инфекцией COVID-

19 / И. А. Мисирова, Ю. В. Бирюкова // Перспектива – 2022: материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Нальчик: КБГУ, 2022. – С. 302-305.

11. Интервальная гипокситерапия в реабилитации детей после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова [и др.] // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии – 2022. – тезисы XXI Российского конгресса с международным участием. – Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Т. 67, № 4. – 2022. – С. 241 **(ВАК, К2)**.

12. Мисирова, И.А. Показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 после интервальной гипокситерапии / И.А. Мисирова, И.Х. Борукаева // Кардиология на марше 2023 – 2023: материалы ежегодной всероссийской научно-практической конференции. – Москва: МЕДИА СФЕРА, 2023. – Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2-2. – С. 173 **(ВАК, К1)**.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – альвеолярная вентиляция

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДО – дыхательный объем

ИГГТ – интервальная гипоксия-гипероксия

ИГТ – нормобарическая интервальная гипокситерапия

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха

КЕК – кислородная емкость крови

МНО – Международное Нормализованное Отношение

МОД – минутный объем дыхания

МОК – минутный объем крови

ПО<sub>2</sub> – скорость потребления кислорода

УО – ударный объем сердца

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ERV – резервный объем выдоха

FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха в первую секунду

FVC – форсированная жизненная емкость легких

IRV – резервный объем вдоха

MEF25% – максимальная объёмная скорость при выдохе 25% FVC

MEF50% – максимальная объёмная скорость при выдохе 50% FVC

MEF75% – максимальная объёмная скорость при выдохе 75% FVC

PEF – пиковая скорость выдоха

SaO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в артериальной крови

Hb – содержание гемоглобина в крови

(a-v)O<sub>2</sub> – артериовенозная разница

CaO<sub>2</sub> – содержание O<sub>2</sub> в артериальной крови

**МИСИРОВА**  
**Индира Алиевна**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ  
ГИПОКСИТЕРАПИИ И ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У ЛИЦ,  
ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ  
(COVID-19)**

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Омск – 2024

Подписано в печать . . . 2024  
Формат 60 × 84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл. печ. л. 1,0.  
Способ печати оперативный  
Тираж 100 экз.