

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Андреева Анна Викторовна

**Оценка эффективности комплексной кардиореабилитации на 2-ом  
стационарном этапе у пожилых пациентов с инфарктом миокарда и  
хронической сердечной недостаточностью с применением интервальных  
гипоксии-гипероксических тренировок**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Якушин Сергей Степанович

Рязань – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1. Особенности инфаркта миокарда первого типа в подостром периоде и хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста.....	17
1.2. Комплексная кардиореабилитация. Варианты и методы реабилитации при инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности .....	20
1.2.1. Физические методы реабилитации.....	25
1.2.2. Методы психологической коррекции .....	26
1.2.3. Оптимальная медикаментозная терапия.....	28
1.2.4. Программы модификации факторов риска у больных кардиологического и терапевтического профиля .....	30
1.3. Методы оценки эффективности комплексной кардиореабилитации.....	32
1.3.1. Функциональные пробы (тест 6-минутной ходьбы).....	32
1.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	34
1.3.3. Артериальная жёсткость.....	37
1.3.4. Тревога и депрессия, когнитивные функции и качество жизни у пожилых пациентов с ИБС и ХСН .....	40
1.4. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки в реабилитации больных кардиологического и терапевтического профиля .....	43
1.4.1. Методология интервального гипокси-гипероксического воздействия.....	45
1.4.2. Физиологические эффекты интервальных гипокси-гипероксических тренировок .....	48
1.4.3. Терапевтические эффекты интервальных гипокси-гипероксических тренировок .....	51

1.4.4. Безопасность метода интервальных гипоксических-гипероксических тренировок .....	53
1.5. Заключение.....	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1. Критерии включения/невключения пациентов в исследование .....	59
2.2. Дизайн исследования .....	61
2.3. Методы обследования пациентов .....	63
2.3.1. Оценка толерантности к физической нагрузке .....	63
2.3.2. Лабораторные исследования .....	64
2.3.3. Инструментальные методы обследования (ЭХО-КГ, сфигмометрия (VaSera VS-1500N)) .....	65
2.3.4. Оценка уровня тревоги и депрессии, когнитивного статуса и качества жизни.....	66
2.4. Методика выполнения аэробных физических тренировок .....	68
2.5. Методика выполнения интервальной гипоксически-гипероксической тренировки .....	68
2.6. Статистический анализ данных .....	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
3.1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов .....	70
3.2. Динамика толерантности к физической нагрузке по ТШХ и гемодинамических параметров пациентов исследуемых групп .....	76
3.3. Динамика показателей качества жизни, уровня тревоги и депрессии.....	78
3.4. Динамика когнитивного статуса .....	81
3.5. Оценка параметров УЗИ сердца и артериальной жесткости сосудистой стенки .....	81
3.6. Динамика липидного профиля и маркера сердечной недостаточности .....	85

3.7. Влияние интервальных гипокси-гипероксических тренировок на ФК ХСН пациентов, включенных в исследование.....	87
3.8. Безопасность терапии ИГГТ .....	90
3.9. Клинический пример .....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	106
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ .....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) за последнее десятилетие в Российской Федерации снижается благодаря внедрению современных технологий лечения больных острым коронарным синдромом. Впервые с начала века уровень сердечно-сосудистой смертности опустился ниже 600 на 100 тыс. населения, однако она по-прежнему составляет почти половину (47%) летальных исходов, а заболеваемость имеет тенденцию к росту: в 2016 г. - 31,7, в 2017 г. - 32,1 случаев на 1000 населения [69].

В условиях широкого внедрения высокотехнологичных вмешательств в кардиологии, особую роль играет последующая реабилитация. Эффективность кардиореабилитации (КР) получила убедительное обоснование в исследованиях с уровнем доказательности 1 (А), что ставит ее в разряд обязательных компонентов лечебного процесса [78, 116, 151, 185]. Согласно формулировке ВОЗ, под кардиореабилитацией понимают совокупность мер, направленных на оптимизацию физического и психоэмоционального состояния пациентов. Конечная цель этих мероприятий - восстановление социального статуса и возвращение к полноценной жизни лиц, страдающих хроническими болезнями сердца или перенесших острые коронарные события [113].

Программа КР включает: 1) анализ состояния пациента с оценкой показаний и противопоказаний к КР; 2) образовательную программу на основе персональных ФР; 3) физические упражнения (контролируемые или домашние); 4) модификация ФР (курения, дислипидемии, повышенного АД, гипергликемии/СД, избыточной массы тела и ожирения) посредством оказания медицинской помощи по отказу от курения, диетологического консультирования и лекарственной терапии; 5) психологическую поддержку; 6) медикаментозную терапию в соответствии с

клиническими рекомендациями [53].

В последнее время приоритетным направлением кардиологии является поиск неинвазивных методов реабилитации после острого инфаркта миокарда (ОИМ) и усовершенствование подходов ко вторичной профилактике [34, 239]. Перспективной немедикаментозной методикой считается интервальная гипокси-гипероксическая терапия (ИГГТ). Чередование гипоксии с гипероксией (30-40% O<sub>2</sub>) усиливает тренирующий эффект без углубления гипоксии, что способствует активации адаптационных механизмов [34]. В фазу гипероксии активируется продукция активных форм кислорода, которые, в свою очередь, запускают синтез антиоксидантных ферментов и белков теплового шока [1, 80, 177]. Это создает эффект прекондicionирования - повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению [52, 247]. Особый интерес ИГГТ представляет для пожилых коморбидных пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), ХСН и когнитивными нарушениями [137, 175, 187]. Однако исследований эффективности ИГГТ в раннем постинфарктном периоде и при ХСН у пожилых в доступной литературе не найдено. Так же отсутствуют работы, посвященные изучению механизмов действия гипокси-гипероксии на артериальную жесткость у данной категории пациентов, которая является ранним маркером прогрессирования атеросклеротических изменений и ССЗ [15].

На основании вышеперечисленного оценка эффективности и безопасности применения метода интервальных гипокси-гипероксических тренировок во время стационарного этапа реабилитации пациентов пожилого возраста с ИМ и ХСН представляется актуальным.

### **Степень разработанности темы**

В ряде исследований оценивалось влияние интервальных гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ) на состояние пациентов с инфарктом

миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2, 18, 52].

Применение курса ИГГТ вызывало рост физической выносливости, о чем свидетельствовали результаты теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) - прирост пройденной дистанции в пределах 15-25% уже спустя полторы-две недели терапии [27]. Кроме того, в ходе рандомизированного контролируемого исследования у лиц старшего возраста было выявлено улучшение функционального статуса ХСН: у 68% пациентов отмечен переход с III на II функциональный класс по классификации NYHA [39, 57].

Применение ИГГТ приводит к эндотелий зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) артериальной вазодилатации с увеличением кровотока в сосудистом русле, как следствие происходит снижение АД и увеличение выработки NO. Так же происходит повышение аэробной выносливости и улучшение переносимости физической нагрузки у лиц пожилого возраста, как переносивших, так и ранее не переносивших инфаркт миокарда. У пожилых больных с ИБС, по данным этих исследователей, ИГГТ в сочетании с дозированными физическими нагрузками приводила к уменьшению степени выраженности стенокардии. Это позитивное действие авторы связали с улучшением функции эндотелия коронарных артерий, нормализацией микроциркуляции в миокарде, а также оптимизацией потребления миокардом кислорода. Более того, у пациентов с ИБС после курса ИГГТ показано снижение числа желудочковых экстрасистол при суточном мониторинговании ЭКГ, а также улучшение сна [17, 33].

ИГГТ способствует улучшению когнитивных функций, в частности - внимания, кратковременной памяти и скорости психомоторных реакций, что связано с усилением мозгового кровотока и нейропластичности [92].

В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с включением 50 пациентов с ОА и коронавирусной инфекцией COVID-19 установлено снижение уровня тревожности и депрессии по шкалам ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина (20 вопросов) и депрессии Бека (Beck depression inventory) (21 вопрос) после 2-недельного курса медицинской реабилитации совместно с курсом ИГГТ [125].

В обзоре Ляминой Н.П. с соавт. указывается на эффективность ИГГТ в комплексной коррекции состояния кардиальных пациентов с коморбидной патологией. Терапия не только снижала кардиометаболические риски и повышала толерантность к нагрузкам, но и улучшала гемодинамику (ЧСС, САД, ДАД), уменьшала дыхательные расстройства и бронхиальную обструкцию. Кроме того, исследование выявило позитивную динамику когнитивных функций и метаболических параметров [187].

Известно положительное влияние аэробных упражнений на жесткость артерий, что связано с усилением пульсирующего кровотока и растяжения и, как следствие, с повышенной биодоступностью оксида азота [67].

Таким образом, возможности применения ИГГТ в комплексной программе реабилитации кардиологических пациентов активно изучаются в настоящее время, у больных с ИМ и ХСН пожилого возраста на стационарном этапе реабилитации не изучено, что явилось основанием для выполнения данной работы.

### **Цель исследования**

Цель исследования - оценить влияние комплексной кардиореабилитации с включением курса реокси-терапии (10 процедур интервальной гипоксигипероксической терапии с персонализированным дозированием нагрузки) на клиничко-функциональное состояние пожилых пациентов после ИМ и ХСН на стационарном этапе реабилитации.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние реокси-терапии на 2-м стационарном этапе реабилитации после ИМ на толерантность к физической нагрузке по ТШХ у пациентов с ИБС и

ХСН (ФВ  $\geq$  40%).

2. Оценить динамику показателей качества жизни, уровня тревоги и депрессии, когнитивные функции у пожилых пациентов с ИБС и ХСН (ФВ  $\geq$  40%) на фоне реокси-терапии на 2-м стационарном этапе реабилитации после ИМ.

3. Оценить у пожилых пациентов с ИБС и ХСН эффективность воздействия гипокси-гипероксических тренировок на параметры артериальной жесткости при реабилитации после ИМ.

4. Оценить влияние интервальных гипокси-гипероксических тренировок на функциональное состояние сердца, оцениваемое по данным УЗИ.

5. Оценить воздействие интервальных гипоксических тренировок на содержание натрийуретического пептида (NT-proBNP) и показатели липидного профиля у пожилых пациентов с ИБС и ХСН на фоне оптимального фармакологического лечения в процессе кардиореабилитации.

6. Оценить безопасность и переносимость метода управляемой гипокси-гипероксической тренировки у пациентов с ИБС и ХСН (ФВ  $\geq$  40%) на 2-м стационарном этапе реабилитации после ИМ в подостром периоде.

### **Научная новизна**

Гипокси-гипероксические тренировки (ИГГТ) ранее не использовались в программе реабилитации пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда первого типа в подостром периоде и хронической сердечной недостаточностью.

В ходе настоящего исследования впервые изучено влияние ИГГТ на реабилитационный потенциал пациентов старшего возраста с ИМ и ХСН в сочетании с комплексной оценкой функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сосудистой стенки по показателям сердечно-лодыжечного (cardio-ankle vascular index, CAVI) и лодыжечно-плечевого (ankle-brachial index, ABI) индексов.

Отмечено положительное статистически значимое влияние включения курса ИГГТ на увеличение показателей ТШХ, ФВ левого желудочка, улучшение структурно-гемодинамических параметров по данным УЗИ сердца и уменьшение содержания NT-proBNP в сыворотке крови.

Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость курса интервальных гипокси-гипероксических тренировок на стационарном этапе реабилитации пациентов после ИМ в подостром периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования получены новые данные, которые углубляют понимание роли интервальных гипокси-гипероксических тренировок в активации адаптационных резервов организма пожилых пациентов с тяжелой кардиальной патологией (ИМ и ХСН). Выявленное улучшение сократительной функции миокарда, структурно-гемодинамических показателей сердца и уменьшение уровня NT-proBNP обосновывают кардиопротективные механизмы метода, связанные не только с тренировкой дыхательной системы, но и с непосредственным влиянием на внутрисердечную гемодинамику.

В работе выявлено, что благоприятное воздействие ИГГТ выходит за рамки кардиореспираторной системы. В частности, установленное улучшение когнитивных функций (по шкале MoCA) и снижение уровня тревоги (по HADS) свидетельствуют о положительном влиянии метода на высшую нервную деятельность и психоэмоциональный статус, что расширяет теоретическую базу для применения гипоксических тренировок в гериатрии и психоневрологии.

Доказано, что двухнедельный курс ИГГТ (10 процедур) является безопасным и высокоэффективным методом, который может быть рекомендован для включения в стандартные программы кардиореабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда и ХСН.

Определены индивидуальные подходы к реабилитации пожилых пациентов с ИМ в подостром периоде и ХСН с применением метода ИГГТ.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах (соотношение 1:1), которое было выполнено на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Клинической базой являлось отделение медицинской реабилитации ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» (г. Рязань). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 3 от 11.11.2024), все участники подписали информированное согласие до включения в исследование.

В исследование было включено 102 пациента в возрасте 60-74 лет с инфарктом миокарда (ИМ) первого типа в подостром периоде (10-14-й день от индексной госпитализации), перенесших чрескожное коронарное вмешательство с полной или частичной реваскуляризацией. Критериями включения также являлись наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) I стадии, II-III функционального класса (ФК) и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 40\%$ .

Пациенты методом жеребьевки были рандомизированы на две равные группы (n=51): основная группа - стандартная кардиореабилитация + 10 сеансов интервальной гипоксии-гипероксической терапии (ИГГТ) и контрольная группа, которая включала только стандартную кардиореабилитацию.

Дизайн исследования включал два этапа обследования (до и после курса). На каждом этапе оценивались клиничко-anamнестические данные, проводились функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) с оценкой дистанции, сатурации, ЧСС, АД и одышки по шкале Борга), лабораторные (определение

липидного профиля (ОХС, ЛПНП, ТГ) и уровня NT-proBNP) и инструментальные (эхокардиография (Affiniti 70, метод Симпсона) для оценки ФВ ЛЖ, КДР, КСР; сфигмометрия (VaSera VS-1500N) для определения сосудистой жесткости (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI)) исследования, а также оценивались когнитивный статус (шкала MoCA), уровень тревоги/депрессии (шкала HADS) и качество жизни (шкала EQ-5D-5L).

Первичной конечной точкой являлось изменение дистанции в ТШХ. Вторичные точки включали динамику NT-proBNP, липидных параметров, эхокардиографических показателей, индексов CAVI/ABI, данных опросников HADS, MoCA и EQ-5D-5L.

### **Личный вклад автора**

Диссертант принимал ведущее непосредственное участие в реализации научного проекта на всех стадиях. Автор самостоятельно осуществил планирование исследования (разработка дизайна), формирование групп обследуемых и ведение пациентов на протяжении всего периода реабилитации (курс включал 10 сеансов ИГГТ пятикратно в неделю; продолжительность процедуры варьировала от 20 до 40 минут). Все манипуляции, включая проведение гипоксической пробы, сеансов терапии и работу с опросниками, выполнялись автором собственноручно. Аналитическая часть работы (статистическая обработка данных, обобщение результатов, подготовка выводов и практических рекомендаций, а также положений, выносимых на защиту) полностью проведена соискателем. Промежуточные и итоговые результаты докладывались автором на конференциях (всероссийского и международного уровня) и опубликованы в профильных рецензируемых журналах.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Курс интервальных гипоксии-гипероксических тренировок (ИГГТ), состоящий из 10 процедур, при включении в программу реабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда и ХСН, улучшает состояние пациентов, увеличивая переносимость физической нагрузки по тесту шестиминутной ходьбы.
2. Применение курса ИГГТ способствует повышению ФВ ЛЖ, улучшению структурно-гемодинамических параметров сердца и снижению сывороточного уровня NT-proBNP.
3. У пожилых пациентов с ИМ и ХСН применение ИГГТ на фоне стандартной реабилитации приводит к значимому улучшению когнитивной сферы, уменьшению тревожности и росту качества жизни.
4. ИГГТ характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, не вызывая развитие нежелательных явлений.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни и направлениям исследования - 4 (Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия), 5 (Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов), 8 (Совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику).

## **Степень достоверности результатов**

В основе достоверности результатов диссертации лежит использование комплекса современных методик, соответствующих цели исследования, и репрезентативность исходных данных. Теоретический обзор, выполненный автором, включает анализ широкого перечня публикаций как российских, так и зарубежных исследователей. Корректность интерпретации результатов достигнута благодаря применению адекватных методов статистического анализа. Авторские выводы, выносимые на защиту положения и практические рекомендации опираются на убедительные эмпирические данные, которые визуализированы в таблицах и рисунках.

## **Апробация работы**

Основные результаты доложены на Заседании Рязанских областных обществ терапевтов и гериатров, посвященном 175-летию со дня рождения Василия Дмитриевича Шервинского, 29 января 2025 г., IV Международном конгрессе «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика», 9-20 марта 2025 г. Санкт-Петербург, Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2025» и 65-я сессии, посвященной 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 4-6 июня, 2025 г., г. Москва, обучающем семинаре для специалистов «Основы кардиореабилитации», Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ), 9-10 сентября, 2025 г., г. Минск, II Международной научно-практической конференции «Quid est veritas? Медицина в эпоху больших вызовов», посвящённой 95-летию Ивановского государственного медицинского университета, 13-20 ноября, 2025 г., г. Иваново, IX Российском конгрессе с международным участием «Физическая и

реабилитационная медицина» 15-16 декабря 2025 г., г. Москва. Работа «Оценка эффективности комплексной кардиореабилитации на 2-ом стационарном этапе пожилых пациентов с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью с применением интервальных гипоксии-гипероксических тренировок» является победителем VIII Международного конкурса молодёжных проектов в области медицинской реабилитации «РЕАБИЛИТАЦИЯ+» в рамках XVII Международного Конгресса «Нейрореабилитация 2025», 09.06.2025 г., г. Москва.

### **Внедрение результатов работы в клиническую практику**

Описанная в исследовании методика интервальных гипоксии-гипероксических тренировок внедрена в клиническую практику в отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Рязанский областной клинический госпиталь ветеранов войн», а также образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом МСЭ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и лечебного факультета, медицинского факультета иностранных учащихся, военно-медицинского института учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

### **Публикации по теме диссертации**

По теме исследования автором опубликовано 13 печатных работ, полно

отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 из которых индексируются в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получен 1 патент РФ на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись, объемом 149 страниц машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, включающего заключение, выводы и практические рекомендации, в том числе, в работе представлено 16 таблиц, 8 рисунков. Список литературы содержит 248 источников, из них 81 отечественных и 167 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности инфаркта миокарда первого типа в подостром периоде и хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркт миокарда (ИМ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), удерживают лидирующие позиции в структуре смертности как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации [46, 194]. Установлено, что в отдаленном периоде (от 1 до 5 лет) после перенесенного ИМ вероятность летального исхода остается повышенной, превышая популяционные показатели не менее чем на 30% [195]. Даже при условии современной терапевтической стратегии у части пациентов развивается систолическая дисфункция левого желудочка с формированием клинической картины сердечной недостаточности [131]. Высокий риск рецидивов коронарных событий диктует необходимость активного проведения реабилитационных мероприятий и вторичной профилактики как ключевых звеньев снижения смертности и увеличения продолжительности жизни [131]. Согласно принятой классификации, ИМ первого типа возникает вследствие атеротромботических изменений на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленных дестабилизацией атеросклеротической бляшки (ее разрывом или эрозией) [81].

В течении ИМ принято выделять несколько последовательных этапов: 1) Продромальный (предынфарктный); 2) Острейший; 3) Острый; 4) Подострый; 5) Постинфарктный. Особый интерес представляет подострый период, который характеризуется замещением зоны некроза грануляционной тканью, что соответствует процессу формирования рубца. При отсутствии осложнений этот этап начинается спустя 10-14 суток от момента острого сосудистого события и продолжается от 1,5 до 2 месяцев. Клинически данный период отличается стабилизацией состояния: самочувствие пациентов оценивается как удовлетворительное, болевой синдром купирован, показатели гемодинамики

(частота сердечных сокращений, артериальное давление) нормализуются, аускультативные признаки (систолический шум на верхушке) регрессируют. Кроме того, в подостром периоде нивелируются лабораторные и клинические проявления резорбционно-некротического синдрома [36].

Важность подострой стадии инфаркта миокарда как критического этапа реабилитации определяется высокими рисками, сохраняющимися после купирования острого состояния. Даже при современных подходах к лечению острого коронарного синдрома, в подостром периоде сохраняется угроза повторной ишемии, декомпенсации сердечной деятельности и нарушений ритма. Кроме того, на прогноз существенно влияют сопутствующая патология (полиморбидность), синдром старческой астении и вынужденная полипрагмазия. Совокупность этих факторов делает подострый период ИМ предметом углубленного научного интереса [83, 188].

Правильное лечение и реабилитация в этот период значительно улучшают прогноз и качество жизни пациентов, позволяя им вернуться к нормальной активности и избежать повторных эпизодов инфаркта. [136, 196].

По данным Американской кардиологической ассоциации (2019), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностируется примерно у 1% населения в возрасте старше 50 лет. В последующие возрастные периоды наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости: каждое последующее десятилетие жизни удваивает число пациентов с данной патологией, что выводит ХСН в ранг ведущих причин летальности в старшей возрастной группе [148, 159]. Так, среди лиц, перешагнувших 70-летний рубеж, распространенность ХСН превышает 10%, а в популяции старше 80 лет достигает практически 20% [224].

СН является основной причиной госпитализаций в возрастной группе 65+, создавая большую нагрузку на систему здравоохранения. Прогнозируется, что в связи с демографическим сдвигом число пациентов с ХСН удвоится в ближайшие два десятилетия, что делает проблему не только медицинской, но и социально-экономической. У пожилых пациентов ХСН часто протекает в контексте синдрома старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений и множественной

сопутствующей патологии (фибрилляция предсердий, ХБП, анемия, сахарный диабет) [146, 241]. Это определяет уникальность клинической картины, сложность фармакотерапии и повышенный риск социальной незащищенности в повседневной жизни. Кардиореабилитация, выходящая за рамки только физических тренировок, направлена на решение этих комплексных проблем.

С другой стороны, слабость, утомляемость, снижение физической активности могут быть приняты за признаки «нормального» старения, приводя к поздней диагностике и лечению ХСН [96].

В зависимости от фракции выброса левого желудочка выделяют три типа хронической сердечной недостаточности: со сниженной ФВ (<40%), с умеренно сниженной ФВ (40-49%, «серая зона») и с сохранной ФВ ( $\geq$ 50%) [84].

Для пациентов старшего возраста характерно прогрессирующее уменьшение сердечного резерва, что ведет к снижению переносимости нагрузок и является ключевым звеном патогенеза ХСН с сохраненной ФВ - преобладающей формы заболевания в этой возрастной категории [210]. Клиническая картина данного синдрома отличается вариабельностью, что создает диагностические трудности и обуславливает необходимость совершенствования подходов к лечению и реабилитации [110].

Патогенез ХСН с сохраненной ФВ тесно связан с возрастными изменениями: артериальной жесткостью, системным воспалением низкой степени, эндотелиальной дисфункцией и коморбидными состояниями (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, фибрилляция предсердий) [206].

Таким образом, актуальность проблемы определяется уникальным клиническим фенотипом инфаркта миокарда первого типа в подостром периоде и ХСН в гериатрической популяции, который формируется под влиянием возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы, высокой частоты полиморбидности и синдромов старческой астении [155, 218].

Традиционные диагностические, лечебные и реабилитационные методы, валидированные на более молодых популяциях, зачастую неприменимы или требуют адаптации [214]. Выше сказанное указывает на эпидемиологические,

патофизиологические и клинические аспекты ИМ и ХСН у пожилых, подчеркивая необходимость разработки персонализированных подходов в рамках кардиогериатрии и кардиореабилитации [208].

## **1.2. Комплексная кардиореабилитация. Варианты и методы реабилитации при инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности**

История кардиореабилитации (КР) в России прошла сложный и самобытный путь, отражающий развитие медицинской науки, социально-экономические изменения и эволюцию парадигмы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). От первоначального понимания как «долечивания» до современной мультидисциплинарной модели, интегрированной в непрерывный процесс ведения пациента, КР в России стала признанным стандартом оказания помощи.

Развитие КР началось в 1950-е - 1970-е гг. в рамках системы санаторно-курортного лечения, унаследованной от советской медицины. Основной акцент делался на физическом восстановлении после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или ревматической лихорадки в условиях специализированных кардиологических санаториев [9]. Пионерами отечественной КР стали такие ученые, как А.Л. Мясников, В.И. Метелица, И.К. Шхвацабая, Е.И. Чазов, Д.М. Аронов. Их работы заложили основы понимания роли дозированной физической нагрузки у кардиологических больных. Реабилитация носила преимущественно восстановительный и пассивный характер. Программы были длительными (до 2-3 месяцев), стандартизированными, с жесткими ограничениями и низкой интенсивностью нагрузок на ранних этапах. В период 1980-е - 1990-е гг. в крупных кардиологических центрах (например, в Кардиологическом научном центре РАМН, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова) начали создаваться первые отделения или кабинеты реабилитации. Это знаменовало переход от исключительно санаторной модели к стационарной и поликлинической. Разрабатывались и внедрялись первые формализованные программы КР, включавшие, помимо лечебной физкультуры (ЛФК), элементы психологической поддержки и «школы для пациентов». Распад

СССР, экономический кризис 1990-х годов привели к недофинансированию системы здравоохранения. Кардиореабилитация, будучи немонетарной и затратной услугой, переживала стагнацию, доступность ее резко снизилась [21]. В дальнейшем в 2000-е - 2010-е гг. Российские кардиологи, опираясь на масштабные международные исследования (ESC, АНА), стали пересматривать подходы к КР. Акцент сместился с просто «восстановления» на вторичную профилактику для снижения смертности, повторных событий и улучшения качества жизни. Появились первые национальные рекомендации и клинические руководства по кардиореабилитации (под эгидой Российского кардиологического общества - РКО), где КР была определена как обязательный компонент лечения пациентов после ИМ, операций на сердце, при хронической сердечной недостаточности. Программы КР стали применяться не только после ИМ, но и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [37], аортокоронарного шунтирования (АКШ) [41], при стабильной ИБС [73], хронической сердечной недостаточности [79]. В настоящее время КР официально включена в систему ОМС. Приняты новые клинические рекомендации и порядки оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России № 788н от 2020г. об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых), которые формализуют трехэтапную модель и требования к оснащению. Внедряются методы телемедицинской поддержки (телемониторинг, онлайн-консультации), цифровых платформ и мобильных приложений для дистанционного контроля и мотивации пациентов. Современная модель КР в России декларирует необходимость командной работы кардиолога/врача физической и реабилитационной медицины, врача ЛФК, психолога, диетолога, медсестры. Современный этап характеризуется позитивными изменениями в нормативно-правовой базе и методологии. Будущее российской кардиореабилитации видится в создании доступной, непрерывной и персонализированной системы, доказательно улучшающей отдаленные исходы у пациентов с ССЗ [37].

Американская ассоциация сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации (AACVPR, 2005) определяет кардиореабилитацию как

мультидисциплинарное вмешательство, нацеленное на улучшение физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ [109].

Основная задача современной кардиореабилитации (КР) как комплексного междисциплинарного процесса - снижение сердечно-сосудистых рисков, повышение качества жизни (КЖ) и улучшение прогноза выживаемости у пациентов кардиологического профиля [53].

Особую проблему представляет собой физическая реабилитация пациентов с ХСН, отягощенной кахексией и сниженной массой тела, поскольку традиционные активные тренировки для них зачастую неприменимы [77, 135]. Однако именно эта категория больных наиболее нуждается в физических нагрузках ввиду их доказанного положительного эффекта. Тренировки у пациентов с ХСН не только снижают риск смерти и улучшают липидный профиль, но и противодействуют неблагоприятному ремоделированию левого желудочка, оптимизируют гемодинамику, восстанавливают эндотелиальную функцию и увеличивают толерантность к нагрузкам. Следовательно, интеграция таких тренировок в реабилитационные программы является необходимой мерой, несмотря на существующие сложности [150, 211].

В Российской Федерации по данным Росстата на начало 2024 года около 27% населения имеют возраст старше 60 лет, которые, в соответствии с ВОЗ, считаются пожилыми людьми, и доля населения такого возраста продолжает увеличиваться. Поэтому отдельное внимание уделяется комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов с часто осложненным инфарктом миокарда и ХСН, так как эти пациенты как правило коморбидны, маломобильны, детренированы и активные физические упражнения у них могут вызвать значительные затруднения [187]. При этом занятия у этих пациентов необходимы, так как даже кратковременная гиподинамия ведет к существенным изменениям кровообращения в периферических органах, развитию дистрофических изменений в мышцах и высокому риску тромбоэмболических осложнений [50].

Всех пациентов с ИМ и с клинически стабильной ХСН рекомендуется включать в структурированные программы комплексной КР с целью снижения

риска смерти и улучшения функционального состояния, уменьшения симптомов заболевания, повышения физической работоспособности, качества жизни, психологического и социального функционирования, а также для повышения приверженности лечению, замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза [79].

Среди различных стратегий вторичной профилактики выделяют две основные: контроль факторов риска [168] и восстановление физической активности с помощью программ КР [139, 149].

Выбор тактики ведения и интенсивности нагрузок у кардиологических больных, в частности после ИМ, зависит от тяжести их состояния и требует применения специальной реабилитационной классификации. Эта классификация, изначально разработанная для государственной поэтапной системы кардиореабилитации (1983 г.), впоследствии была модернизирована в соответствии с современными реалиями организации реабилитационной помощи в России [37] (Таблица 1).

Таблица 1 – Реабилитационная классификация степени тяжести клинического состояния больных ОИМ (по Аронову Д.М., 1983; модификация 2014)

<b>Группы тяжести ИМ</b>	<b>Признаки</b>
Первая (легкая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет признаков СН</li> <li>• Нет симптомов ишемии миокарда и стенокардии</li> <li>• Нет сложных нарушений ритма и проводимости сердца</li> <li>• Адекватная реакция при расширении режима двигательной активности</li> </ul>
Вторая (средней тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СН II класса по Killip T, Kimball J (1967)</li> <li>• АВ-блокада выше I степени при нижнем ИМ</li> <li>• АВ-блокада I степени при переднем ИМ или на фоне блокады пучка Гиса</li> <li>• Купированные пароксизмальные нарушения ритма, за исключением желудочковой пароксизмальной тахикардии</li> <li>• Фибрилляция предсердий (постоянная форма)</li> <li>• Миграция водителя ритма</li> <li>• Экстрасистолия частая (более 1 экстрасистолы в мин),</li> </ul>

	или III-IV классов по Лауну, длительная (в течение всего периода наблюдения) или часто повторяющиеся эпизоды <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Дресслера</li> <li>• Артериальная гипертония, требующая дополнительного лечения</li> </ul>
Третья (тяжелая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острая СН класс III-IV по классификации Т. Killip, J. Kimball (1967)</li> <li>• Хроническая СН, резистентная к лечению</li> <li>• Стенокардия или признаки ишемии миокарда на ЭКГ при малой физической активности</li> <li>• Замедленная эволюция сегмента ST или ее отсутствие, новые ишемические или очаговые изменения на ЭКГ</li> <li>• Сложные желудочковые нарушения ритма в покое и при нагрузке</li> <li>• АВ-блокада выше I степени при переднем ИМ, полная АВ-блокада</li> <li>• Острая аневризма сердца</li> <li>• Тромбоэндокардит</li> <li>• Любые тяжелые осложнения и острые состояния, требующие специализированного лечения</li> <li>• Сочетание 3-х и более осложнений второй группы</li> </ul>

Периодизация острого инфаркта миокарда лежит в основе выделения трех этапов кардиореабилитации [12, 45]:

I этап (стационарный, острый/подострый период);

II этап (специализированный стационарный, период реконвалесценции);

III этап (амбулаторный, период остаточных явлений).

Ключевым условием для начала реабилитации является стабильное состояние пациента и отсутствие противопоказаний к выбранным методам, независимо от срока заболевания.

Базовая структура программы КР включает шесть основных модулей [53]:

- оценка исходного статуса и рисков;
- обучение пациентов управлению факторами риска (ФР);
- индивидуализированные физические тренировки (контролируемые либо самостоятельные);

- многофакторная коррекция ФР (курение, дислипидемия, АД, гликемия, вес) с применением диетотерапии, лекарственных средств и консультирования;
- психологическое сопровождение;
- оптимизация медикаментозной терапии согласно клиническим рекомендациям.

### **1.2.1. Физические методы реабилитации**

В структуре кардиореабилитационных мероприятий ведущая роль отводится физическому компоненту, реализуемому посредством программ тренировок. Систематические физические нагрузки позволяют пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, восстановить утраченную работоспособность, достичь стабилизации клинического состояния и вернуться к профессиональной деятельности, повседневной активности и полноценной социальной жизни. Тем самым обеспечивается сохранение качества жизни на уровне, близком к «доинфарктному». Кроме того, доказанным эффектом физической реабилитации является снижение риска летального исхода в отдаленном периоде [45].

Историческим первым и ведущим компонентом КР является физическая реабилитация, под которой понимают ступенчатое, контролируемое и адаптированное к индивидуальным возможностям пациента изменение физических нагрузок. Основой физической реабилитации являются физические упражнения, которые, по современным представлениям, позволяют корригировать атерогенную дислипидемию, АГ, гиподинамию, ожирение и нарушение толерантности к углеводам [76].

К физическим методам кардиореабилитации относится повышение двигательной активности и включение занятий ЛФК.

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, после достижения клинической стабильности и освоения третьей ступени двигательной активности подлежат переводу в стационарное отделение кардиореабилитации для прохождения второго

этапа восстановительного лечения [45].

Программа физических тренировок на втором этапе реабилитации включает несколько взаимодополняющих компонентов [35, 47]:

1. Дозированная ходьба, с расчетом индивидуального темпа ходьбы. Целевой диапазон для аэробных тренировок умеренной интенсивности составляет 50-70% от максимальной ЧСС [58].

2. Тренировки на велоэргометре или тредмиле. Интенсивность нагрузки подбирается индивидуально и составляет 50-70% от пороговой мощности, достигнутой пациентом при проведении нагрузочного теста (ВЭМ или тредмил-тест).

3. Лечебная физкультура. Включает комплексы лечебной гимнастики, интенсивность которых постепенно нарастает по мере расширения двигательного режима.

4. Тренировка малых мышечных групп. На начальном этапе упражнения выполняются без отягощения, в дальнейшем - с использованием эспандеров.

5. Терренкур и ходьба по лестнице. Практикуются дозированные пешие восхождения с регламентированными расстоянием, временем и углом подъема.

Регулярные физические нагрузки оказывают многоплановое положительное воздействие на организм пациентов с ИБС [76]: антиишемическое действие, антиатеросклеротическое действие, антитромботическое действие, антиаритмическое действие.

### **1.2.2. Методы психологической коррекции**

Пациенты, перенесшие ИМ и ХСН, часто сталкиваются со значительным эмоциональным и психологическим стрессом, включая повышенную тревогу за свое здоровье и вероятность будущих сердечных событий, а также чувство депрессии, связанное с их внезапным заболеванием и изменениями образа жизни [157]. Исследования показывают, что распространенность депрессии и тревоги у

перенесших ИМ составляет от 20% до 40% [213], и данные состояния могут также впервые диагностироваться после ИМ, при этом риск развития тревоги и депрессии увеличивается в 5-7 раз [219]. Нарушения психического здоровья могут нарушать когнитивные функции, снижать мотивацию и препятствовать соблюдению назначенного плана лечения.

Таким образом, тревога и депрессия становятся важными факторами, способствующими несоблюдению режима лечения (низкой комплаентности) у пациентов с ИМ [107]. С другой стороны, физиологические эффекты тревоги и депрессии, включая повышенный уровень гормонов стресса и нарушение вегетативной регуляции, могут усугублять прогноз и возникновение новых сердечно-сосудистых событий (ССС). В частности, возникновение эмоционального стресса после ИМ, является фактором риска повторных ССС и смертности [209]. Кардиореабилитация для пациентов с ИМ и ХСН рекомендуется как оптимальное возможное вмешательство для улучшения объективного и субъективного состояния здоровья пациентов и снижения риска последующих сердечно-сосудистых [152].

Программы кардиореабилитации предоставляют индивидуальную программу мероприятий, которые способствуют формированию здорового образа жизни, оптимизируют контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяют улучшить профилактическую фармакотерапию, эффективно улучшают качество жизни (КЖ) и прогноз [236].

Комплексная психосоциальная оценка и последующее лечение квалифицированными специалистами по поведенческому здоровью, при необходимости, также считаются ключевым компонентом вмешательства. Однако несмотря на то, что большинство программ реабилитации регулярно оценивают уровень психического здоровья с помощью инструментов скрининга депрессии и тревоги и шкал качества жизни, специфических ресурсов для проведения психологических и психиатрических вмешательств в области психического здоровья обычно не хватает [134].

Когнитивные нарушения (КН) имеют общие сердечно-сосудистые факторы риска с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и всё чаще встречаются у пожилых

людей. Смертность среди пациентов с деменцией и инфарктом миокарда выше, а когнитивные нарушения после инфаркта миокарда чаще встречаются у пожилых людей и у пациентов с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. [91]. Для улучшения когнитивных функций у пожилых пациентов используются комплексные программы кардиореабилитации, сочетающие в себе физиотерапию, эрготерапию и кардиотренировки [92].

Таким образом, в программу реабилитации пациентов с ССЗ и перенесенным ИМ, помимо общепринятого медикаментозного и немедикаментозного лечения целесообразно включать подходы, нацеленные на коррекцию психоэмоционального статуса пациента, в частности тревоги и депрессии, а также когнитивных функций.

Имеются данные, что по сравнению со стандартным медикаментозным лечением комплексное лечение в сочетании с психологическим вмешательством не только эффективно способствует лечению ИМ и ХСН, но и оказывает значительное влияние на уменьшение депрессии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [130].

С этих позиций актуальным вопросом современной реабилитации является разработка новых комплексных подходов улучшения как состояния сердечно-сосудистой системы, так и психоэмоционального статуса пациентов и их когнитивного статуса.

### **1.2.3. Оптимальная медикаментозная терапия**

Медикаментозная терапия пациентов пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), представляет собой фундаментальный компонент комплексной кардиореабилитации и вторичной профилактики.

Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2024) [79], а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2023) [86], терапия ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка

(ХСНнФВ) основывается на так называемом «четырёхкомпонентном» подходе, включающем следующие классы препаратов:

1. Препараты АРНИ (от англ. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor) - валсартан+сакубитрил - рекомендованы в качестве первой линии у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , особенно в постинфарктном периоде. В исследовании PARADIGM-HF продемонстрировано снижение общей смертности на 16% и госпитализаций по поводу ХСН на 21% по сравнению с эналаприлом. У пожилых пациентов ( $\geq 75$  лет) преимущества сохранялись, хотя требовалось более осторожное титрование дозы с учётом артериального давления и функции почек.

2. Бета-блокаторы с доказанной эффективностью: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат. Они снижают симпатическую активность, урежают ЧСС, уменьшают ремоделирование миокарда и снижают риск внезапной сердечной смерти. Метаанализы CIBIS-II и MERIT-HF показали, что даже у пациентов старше 75 лет бета-блокаторы ассоциированы со снижением смертности, при условии стартовой низкой дозы и постепенного титрования.

3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) - спиронолактон и эплеренон. В исследованиях RALES и EMPHASIS-HF подтверждено их влияние на снижение смертности и госпитализаций у пациентов с ХСН, включая пожилых. Однако у данной категории пациентов особенно важен мониторинг уровня калия и креатинина из-за риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

4. SGLT2-ингибиторы (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) - новая группа препаратов, изначально разработанная для лечения СД2, но продемонстрировавшая высокую эффективность при ХСН независимо от наличия диабета. В рандомизированных исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced эти препараты снижали риск госпитализаций по поводу ХСН на 30% и улучшали функциональный статус. У пожилых пациентов SGLT2-ингибиторы хорошо переносятся, хотя требуют контроля объёма циркулирующей крови и риска генитальных инфекций.

Дополнительно, в постинфарктном периоде обязательным является назначение:

- Антиагрегантов - ацетилсалициловая кислота пожизненно, клопидогрел (или тикагрелор) в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома;
- Статинов высокой интенсивности (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг) для достижения уровня ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л или снижения  $\geq 50\%$  от исходного. В исследовании PROVE-IT подтверждено, что интенсивная статинотерапия у пациентов после ИМ снижает частоту повторных сердечно-сосудистых событий.

Особенность пожилого возраста заключается в необходимости полифармации-ориентированного подхода: оценки полиморбидности, риска лекарственных взаимодействий, когнитивного статуса (для приверженности терапии) и функциональной независимости. Рекомендации STOPP/START (v.2) [235] и Beers Criteria [56] помогают избежать назначения потенциально неподходящих препаратов (например, неселективных бета-блокаторов при ХОБЛ, дигоксина при гипокалиемии).

Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия в рамках кардиореабилитации у пожилых пациентов это не просто сумма препаратов, а динамическая, мониторируемая и персонализированная стратегия, направленная на улучшение прогноза, качества жизни и функционального статуса.

#### **1.2.4. Программы модификации факторов риска у больных кардиологического и терапевтического профиля**

Модификация факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний является одной из ключевых составляющих комплексной КР, особенно у пожилых пациентов, у которых преобладают вторичные профилактические цели. Эффективность таких программ подтверждена как в крупных эпидемиологических, так и в интервенционных исследованиях.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по кардиоваскулярной

профилактике [35] и Руководству ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2021 г. [85], основные ФР, подлежащие активной коррекции, включают артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет 2 типа, табакокурение, низкую физическую активность, ожирение, нерациональное питание и психосоциальные стрессоры.

Артериальная гипертензия остаётся ведущим модифицируемым ФР. У пациентов с постинфарктным состоянием и ХСН целевое артериальное давление рекомендуется поддерживать на уровне  $<130/80$  мм рт.ст. Однако у пациентов старше 80 лет рекомендации ESH (2023) допускают более мягкий целевой уровень ( $<140/90$  мм рт.ст.), чтобы избежать гипоперфузии органов. Предпочтение отдаётся комбинациям, включающим иАПФ/АРА II, бета-блокаторы и диуретики, что обеспечивает не только контроль АД, но и кардио- и нефропротекцию [5].

Дислипидемия корректируется преимущественно статинами. Важно подчеркнуть, что у пожилых пациентов нет «верхнего возрастного предела» для назначения статинов. Это подтверждено метаанализом Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2012), включившим более 170 тыс. пациентов. Цель терапии - достижение ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л или снижение  $\geq 50\%$ , независимо от исходного уровня [124].

Сахарный диабет 2 типа требует индивидуализированного подхода. В последние годы акцент сместился с жёсткого гликемического контроля ( $HbA1c <7\%$ ) на минимизацию гипогликемий и сердечно-сосудистого риска. Рекомендованы препараты с доказанной кардиопротекцией: SGLT2-ингибиторы и глукгоноподобный пептид-1 (ГПП-1) агонисты (лираглутид, семаглутид). У пожилых пациентов предпочтение отдаётся препаратам с низким риском гипогликемии и хорошей переносимостью [8].

Курение - единственный полностью обратимый ФР. Выявлен значительный вклад курения в повышение риска смерти от ССЗ и от всех причин. Программы прекращения курения, включающие мотивационное консультирование, когнитивно-поведенческую терапию и фармакотерапию (варениклин, бупропион, никотинзаместительная терапия), снижают риск повторного ИМ и общую

смертность. По результатам исследования, опубликованного в 2004 году в журнале *Lancet*, риск повторного инфаркта в течение года у тех, кто бросил курить после первого инфаркта, снижался в 2 раза, а через 2 года был сопоставим с риском у некурящих. По данным исследования CLARIFY, опубликованного в 2024 году, у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые бросили курить, риск серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий снизился на 44%. Тем не менее выявлено, что прекращение курения в старшей возрастной группе сопровождается сохранением повышенного риска смерти от ССЗ и от всех причин. Лучший возрастной период для отказа от курения - до 40 лет [43].

Физическая активность и питание - краеугольные камни немедикаментозной терапии. Программы физической реабилитации (см. раздел 1.2.1) сочетаются со средиземноморской диетой, богатой овощами, фруктами, цельнозерновыми, орехами, оливковым маслом и рыбой. В исследовании PREDIMED такая диета снижала частоту сердечно-сосудистых событий на 30%. У пожилых пациентов акцент делается на профилактику саркопении - достаточное потребление белка (1,0-1,2 г/кг/сут) и витамина D [243].

Психосоциальные факторы (депрессия, тревога, социальная изоляция) требуют скрининга и коррекции. Программы, включающие групповую терапию, когнитивно-поведенческую психотерапию, социальную поддержку, значительно улучшают приверженность лечению и прогноз [32].

Особую роль в модификации ФР у пожилых играет мультидисциплинарный подход: участие терапевта, кардиолога, эндокринолога, диетолога, психолога и реабилитолога. Только такой подход позволяет достичь устойчивых изменений образа жизни и улучшения прогноза [72].

### **1.3. Методы оценки эффективности комплексной кардиореабилитации**

#### **1.3.1. Функциональные пробы (тест 6-минутной ходьбы)**

Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) является одним из наиболее доступных,

воспроизводимых и клинически значимых методов оценки функциональной способности и толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и постинфарктным состоянием, особенно в пожилом возрасте. В отличие от кардиопульмонального стресс-теста с измерением потребления кислорода ( $VO_2 \max$ ), ТШХ не требует сложного оборудования, дорогостоящего персонала или высокой мотивации пациента, что делает его идеальным инструментом для использования в реабилитационных программах амбулаторного и стационарного звена [98].

Процедура ТШХ стандартизирована рекомендациями Американской торакальной ассоциации (American Thoracic Society, ATS) и предусматривает ходьбу пациента в течение 6 минут по прямому коридору длиной не менее 30 метров, с возможностью остановки и отдыха при необходимости, при этом общее время выполнения теста остаётся неизменным [98]. Перед началом и сразу после завершения теста регистрируются АД, ЧСС,  $SpO_2$  и выраженность одышки по шкале Борга, что позволяет оценить не только функциональную дистанцию, но и гемодинамическую и дыхательную реакцию на нагрузку [237].

У пациентов с ХСН дистанция, пройденная за 6 минут, тесно коррелирует с максимальным потреблением кислорода ( $VO_2 \max$ ), определяемым при спироэргометрии ( $r = 0,73$ ), и может служить ее альтернативным методом, где проведение спироэргометрии невозможно [99]. Более того, ТШХ отражает не только кардиореспираторный резерв, но и влияние таких факторов, как мышечная сила, баланс, когнитивный статус и мотивация - особенно важных у пожилых пациентов [98].

Важнейшим прогностическим значением обладает абсолютная дистанция ТШХ. Показано, что дистанция ТШХ  $\leq 300$  м у больных стабильной ХСН со сниженной фракцией выброса ассоциирована с повышением риска смерти, нефатальных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций пациентов [44]. По данным метаанализа (13 исследований,  $n=6076$ ) для больных ХСН было установлено, что уменьшение дистанции ТШХ на каждые 50 м повышает риск общей смертности на 18% (95% доверительный интервал (ДИ):

1,07-1,29,  $p=0,11$ ) и повторной госпитализации на 43% (95% ДИ: 1,10-1,86,  $p<0,001$ ) [13].

Особое значение в контексте оценки эффективности реабилитационных программ имеет минимально клинически значимая разница (minimal clinically important difference, MCID). Исследования показывают, что улучшение дистанции на  $\geq 30$  метров воспринимается пациентом как значимое улучшение самочувствия и функционального статуса и ассоциировано с положительной динамикой биомаркеров ХСН. Прирост дистанции ТШХ более 30-50 м был связан со снижением риска смерти, а значимый прирост более 80 м - с повышением качества жизни больных [200].

У пожилых пациентов нормативные значения ТШХ зависят от возраста, пола, роста и массы тела. Согласно референтным данным ATS (2014), средняя дистанция у здоровых мужчин 70-79 лет составляет  $488 \pm 61$  м, у женщин -  $423 \pm 64$  м; у лиц старше 80 лет эти значения снижаются до 407 м и 358 м соответственно [145]. Однако у пациентов с ХСН эти цифры значительно ниже: в среднем 301-425 м при ХСН II ФК и 150-300 м - при III ФК [79].

Несмотря на ограничения - зависимость от мотивации, влияние сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата и неврологических расстройств - ТШХ остаётся «золотым стандартом» функционального тестирования в реабилитационной кардиологии [101].

### **1.3.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования**

Оценка эффективности комплексной кардиореабилитации у пожилых пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) требует комплексного подхода, сочетающего лабораторные и инструментальные методы, позволяющие объективно оценить как структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, так и системные метаболические и воспалительные реакции. Эти методы обеспечивают

не только диагностику, но и динамический мониторинг ответа на терапию, что критически важно для персонализации реабилитационных программ.

*Лабораторные методы.*

Среди лабораторных биомаркеров N-терминальный про-пептид мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) занимает центральное место в диагностике, стратификации риска и оценке эффективности терапии ХСН. Уровень NT-proBNP коррелирует с тяжестью гемодинамических нарушений, степенью растяжения стенок левого желудочка и прогнозом. Согласно Руководству ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2021 г., уровень NT-proBNP >1000 пг/мл у пациентов с установленной ХСН указывает на высокий риск госпитализаций и смерти [84], а снижение концентрации на  $\geq 30\%$  в течение 3-6 месяцев терапии ассоциировано с улучшением выживаемости и функционального статуса [138].

Дополнительно обязательным компонентом лабораторного мониторинга является липидный профиль, в частности определение концентрации ОХ, ЛПНП, ТГ и ЛПВП. В соответствии с современными международными рекомендациями, всем пациентам после перенесенного инфаркта миокарда, независимо от исходного уровня липидов, показана интенсивная липидснижающая терапия с целью достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <1,4 ммоль/л и/или снижения его концентрации на  $\geq 50\%$  от исходного значения [47, 87]. Данная стратегия доказанно улучшает долгосрочный прогноз за счет стабилизации атеросклеротической бляшки и снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий [97, 147].

У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2) - распространённой коморбидной патологией у пожилых - ключевым маркером гликемического контроля является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). В соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению СД2, целевой уровень HbA1c у пожилых пациентов с ИБС/ХСН составляет <7,5-8,0%, с акцентом на минимизацию риска гипогликемий, а не на жёсткую нормогликемию [6].

*Инструментальные методы.*

Ключевым инструментальным методом комплексной оценки эффективности программ кардиореабилитации (КР) благодаря своей неинвазивности, доступности и способности количественно оценивать ключевые параметры сердечной функции и структуры остаётся эхокардиография (ЭхоКГ), которая позволяет оценить как систолическую, так и диастолическую функцию левого желудочка, выявить признаки ремоделирования миокарда и оценить давление в лёгочной артерии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2023), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), рассчитанная по методу Симпсона, является основным критерием дифференциации ХСН: ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  - ХСН со сниженной ФВ; ФВ ЛЖ 41-49% - ХСН с умеренно сниженной ФВ; ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  - ХСН с сохранённой ФВ [84].

В дополнение к ФВ ЛЖ, большое значение имеет оценка диастолической функции по параметрам трансмитрального кровотока (E/A), времени замедления (DT), а также тканевой доплерографии (e' скорости). В работе Shim C. et al. было показано, что соотношение  $E/e' > 14$  указывает на повышение давления наполнения левого желудочка и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пожилых пациентов [126].

Так же важна оценка обратного ремоделирования ЛЖ (структурные изменения - конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы ЛЖ (КДО, КСО), масса миокарда ЛЖ), так как по данным классического метаанализа успешная КР приводит к уменьшению объёмов ЛЖ и его массы - признакам благоприятного обратного ремоделирования [88].

Очень важно проведение Эхо-КГ в контексте безопасности и выявления противопоказаний к КР, т.к. ЭхоКГ обязательна перед началом КР у пациентов после операций на сердце, с аневризмами ЛЖ, для исключения внутрисполостных тромбов и выпота в полости перикарда. Так Кокрейновский обзор подчеркивает важность предварительной оценки состояния сердца, где ЭхоКГ незаменима [152].

Таким образом, комбинация лабораторных и инструментальных методов позволяет получить многомерную картину состояния пациента, оценить системные и органные эффекты кардиореабилитации и обеспечить индивидуальный подход к

коррекции терапии и реабилитационных мероприятий у пожилых пациентов с ИМ и ХСН.

### 1.3.3. Артериальная жёсткость

Артериальная жёсткость - один из ключевых маркеров структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки, отражающий совокупное воздействие возрастных изменений, артериальной гипертензии, атеросклероза, хронического воспаления и окислительного стресса. У пожилых пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) артериальная жёсткость представляет не только патофизиологический феномен, но и независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций, что делает её важным инструментом оценки эффективности кардиореабилитационных вмешательств [100].

Основными и наиболее валидированными методами количественной оценки артериальной жёсткости является измерение скорости пульсовой волны (СПВ; м/с) и ее вариаций, такие как каротидно-феморальная СПВ (кфСПВ), а также САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс). Эти параметры отражают скорость распространения пульсовой волны по аорте и эластическим артериям и напрямую зависят от степени фиброза, кальцификации и снижения эластичности сосудистой стенки [154], САVI позиционируется как маркер «истинной артериальной жесткости», независимый от влияния АД, а ЛПИ является надежным маркером периферического заболевания артерий и помогает установить степень сердечно-сосудистого риска [70].

На сегодняшний день единственным медицинским прибором способным измерить сердечно-сосудистый индекс является разработка японской компании Fukuda Denshi (г. Токио), носящая название VaSera VS-1500, представляет собой портативный сфигмоманометр и предназначен для диагностики артерио- и атеросклероза.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по ведению взрослых пациентов с артериальной гипертензией (РКО, РНМОТ, 2024), такие показатели, как каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (кфСПВ), превышающая 10 м/с, и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,9, расцениваются как признаки субклинического поражения органов-мишеней. Выявление указанных изменений, особенно у лиц старше 65 лет, служит основанием для отнесения пациента к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска даже при условии нормального уровня артериального давления [29].

Согласно экспертному заключению Японского общества по изучению сосудистой недостаточности, пограничные показатели САVI требуют расценивать пациента как находящегося в группе субклинического поражения органов-мишеней. Значение индекса  $\geq 9,0$  является маркером высокой вероятности сердечно-сосудистых осложнений. В случае выявления аномальных величин САVI необходимо инициировать активный диагностический поиск и лечебные мероприятия, направленные на коррекцию поражения органов-мишеней и снижение риска неблагоприятных исходов [212].

У пациентов с ХСН артериальная жёсткость усугубляет гемодинамическую несогласованность между сердцем и сосудами: повышение СПВ увеличивает отражённую пульсовую волну, которая достигает аорты в фазу систолы (а не диастолы, как у здоровых), что приводит к росту систолической нагрузки на левый желудочек, снижению коронарного перфузионного давления и ускорению прогрессирования ремоделирования миокарда [216].

Особое значение артериальной жёсткости приобретает в пожилом возрасте, где она тесно связана с синдромом изолированной систолической артериальной гипертензии и ортостатической гипотензией - частыми причинами госпитализаций и падений у данной категории пациентов [71].

Важно отметить, что степень артериальной жесткости достоверно коррелирует с клинической тяжестью состояния: более высоким функциональным классом ХСН по NYHA, повышенным уровнем натрийуретического пептида (NT-proBNP) и снижением толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-

минутной ходьбы.

Представленные данные согласуются с международными наблюдениями, где СПВ ассоциируется с нарушением перфузии скелетных мышц и прогрессированием симптомов ХСН, особенно при сохраненной фракции выброса [102, 103].

Важнейшим прогностическим и терапевтическим аспектом является обратимость артериальной жёсткости под влиянием немедикаментозных и медикаментозных вмешательств. Применение антигипертензивных (антагонисты кальция, ингибиторы РААС, включая блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, прямые ингибиторы ренина), липидснижающих (статины, эйкозапентаеновая кислота) и антидиабетических (ингибирующие SGLT2, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, пиоглитазон) препаратов способствует улучшению CAVI [233].

Вместе с тем, в недавнем обзоре [192] продемонстрировано, что снижение массы тела, прекращение курения, физические тренировки так же способствуют уменьшению CAVI. В поиске немедикаментозных методов ее коррекции внимание привлекает интервальная гипокси-гипероксическая терапия (ИГГТ). Механизмы благоприятного влияния ИГГТ на сосудистую стенку комплексны и включают: улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации за счет активации синтеза оксида азота [175], снижение системного окислительного стресса и воспаления [95], а также модуляцию вегетативного баланса в сторону повышения вагусной активности [93]. Клинические исследования подтверждают эффективность ИГГТ в отношении жесткости артерий [112, 117, 221].

Наиболее выраженный эффект наблюдается при комбинации ИГГТ с физической реабилитацией, особенно в гериатрической практике и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [57].

Таким образом, оценка артериальной жёсткости представляет собой ценное дополнение к традиционным методам мониторинга в кардиореабилитации пожилых пациентов с ИМ и ХСН, позволяя не только стратифицировать риск, но и объективно оценивать эффективность терапевтических и реабилитационных

вмешательств на уровне сосудистой стенки.

#### **1.3.4. Тревога и депрессия, когнитивные функции и качество жизни у пожилых пациентов с ИБС и ХСН**

Психоземциональное состояние, когнитивные функции и субъективное восприятие качества жизни (Quality of Life, QoL) являются неотъемлемыми компонентами комплексной оценки реабилитационного статуса и эффективности кардиореабилитации у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Эти параметры не только отражают субъективное благополучие, но и обладают независимым прогностическим значением, влияя на приверженность лечению, функциональную активность и смертность. [85, 129, 152].

##### *Тревога и депрессия.*

Депрессия встречается у 20-45% пациентов с ХСН и у 15-30% - после инфаркта миокарда, что в 2-3 раза превышает распространённость в общей популяции пожилых людей [121, 133]. У пожилых пациентов депрессия часто маскируется под соматические жалобы (слабость, утомляемость, нарушения сна), что затрудняет её диагностику, но не уменьшает её прогностической значимости. Метаанализ Nicholson A et al. (2006), включивший 54 исследований и более 9 000 пациентов, показал, что депрессия у больных ИБС ассоциирована с в 2,4 раза повышенным риском смерти и в 1,9 раза - повторных госпитализаций [201].

Для скрининга депрессии и тревоги в соматической практике предпочтение отдаётся Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанной Zigmond и Snaith (1983). Шкала состоит из двух субшкал (тревога - HADS-A и депрессия - HADS-D) по 7 пунктов каждая; балл  $\geq 8$  по любой субшкале указывает на вероятное наличие клинически значимого тревожного или депрессивного расстройства и требует углублённого психиатрического обследования [Zigmond AS, Snaith RP, Acta Psychiatr Scand,

1983]. Преимущество HADS заключается в том, что она исключает соматические симптомы (например, утомляемость, нарушения сна), которые могут быть обусловлены самой ХСН, а не психическим расстройством [132].

Данные крупного отечественного исследования (520 пациентов с ИБС, стенокардия II-III ФК) подтверждают высокую частоту тревожно-депрессивных нарушений в кардиологической популяции [19]. Согласно результатам анкетирования по шкале HADS, субклиническая тревога была характерна для каждого третьего больного, а клинически выраженная тревога диагностирована у 38% (достоверно выше нормы,  $p < 0,05$ ). Лишь 28% пациентов не отмечали тревожных ощущений в повседневной жизни. Депрессивная симптоматика различной степени выраженности зафиксирована у 80% респондентов, причем частота субклинических (38,8%) и клинических (42%) проявлений оказалась сопоставимой. Статистически значимое превышение нормы по субклинической депрессии зафиксировано в группе мужчин ( $p < 0,05$ ).

По данным другого исследования с десятилетним периодом наблюдения на 190 больных с риском по SCORE  $< 5\%$  доля больных с клинически выраженной тревогой ( $> 11$  баллов) - 10,4% (17 чел.), с клинически выраженной депрессией ( $> 11$  баллов) - 3,6% (6 чел.). Сочетание нарушения двух и более параметров липидного спектра, систолическое артериальное давление  $> 130$  мм рт.ст. и депрессии  $> 6$  баллов и/или тревоги  $> 7$  баллов ассоциировалось с повышением риска ССО - ОШ 7,3 (2,48-21,36) [75].

#### *Когнитивные функции.*

Когнитивные нарушения у пожилых пациентов с ХСН и ИБС имеют мультифакторную природу и связаны с хронической церебральной гипоперфузией, эпизодами гипоксии, микровоспалением, эндотелиальной дисфункцией и полифармацией. По данным Framingham Heart Study, пациенты с ХСН имеют повышенный риск развития деменции - в 2,3 раза выше, чем лица без сердечной недостаточности [169]. Одним из наиболее частых заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями у пациентов пожилого возраста, является ХСН, приводящая к когнитивному снижению в 25-80% случаев [40].

Для скрининга когнитивного статуса в клинической практике рекомендована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). MoCA более чувствительна к выявлению лёгких когнитивных нарушений, особенно в области исполнительных функций и внимания, которые чаще страдают при сосудистой патологии [242].

В одном из многоцентровых исследований оценивалась распространённость когнитивных нарушений и факторы, предсказывающие снижение когнитивных функций в течение года у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. Исходно наблюдалась высокая распространённость (n= 130, 48,0%) недиагностированных когнитивных нарушений (Монреальский балл когнитивной оценки <26). У 74 пациентов (35,1 %) через год наблюдалось снижение когнитивных функций (снижение показателя MoCA на  $\geq 2$  балла). Рецидивирующий инфаркт миокарда был независимо связан с ухудшением когнитивных функций через 1 год (ОШ 3,19, 95 %, ДИ 1,18-8,63, P = 0,02) после поправки на возраст и пол [128].

#### *Качество жизни.*

Качество жизни у пациентов с ИБС и ХСН оценивается с помощью валидизированных опросников, которые позволяют количественно измерить физический, эмоциональный и социальный аспекты субъективного благополучия.

Наиболее специфичным методом определения уровня КЖ является опросник EQ-5D (EuroQol группа) [7]. Снижение качества жизни у пожилых с ХСН связано не только с тяжестью симптомов (одышка, отёки), но и с социальной изоляцией, страхом внезапной смерти, ограничением физической активности и зависимостью от ухода [197]. В рандомизированном исследовании HF-ACTION улучшение QoL по MLHFQ на  $\geq 5$  баллов после 3 месяцев реабилитации ассоциировалось с 18% снижением риска госпитализаций в последующем году [160].

Комплексная кардиореабилитация у пожилых пациентов в исследовании привела к статистически значимому и клинически важному улучшению качества жизни, что подтверждается ростом индекса полезности здоровья по опроснику EQ-5D-3L (p <0,001). Это субъективное улучшение было всесторонне подкреплено

объективными данными: повышением толерантности к физической нагрузке (ТШХ), снижением уровня тревоги (HADS-A) и улучшением когнитивного статуса (MoCA). Полученные данные подчеркивают, что комплексная КР оказывает мультисистемное положительное воздействие, затрагивая ключевые аспекты здоровья пожилого пациента с ХСН, и ее результаты могут быть количественно оценены с помощью инструментов, используемых для экономического моделирования в здравоохранении [238].

Таким образом, оценка тревоги, депрессии, когнитивного статуса и качества жизни является обязательным элементом комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов с ИБС и ХСН, поскольку эти параметры не только отражают субъективное восприятие здоровья, но и служат независимыми предикторами клинических исходов, а также чувствительными маркерами эффективности реабилитационных вмешательств.

#### **1.4. Интервальные гипоксически-гипероксические тренировки в реабилитации больных кардиологического и терапевтического профиля**

Целебное действие горного воздуха на организм человека известно еще с античных времен. Систематическое научное изучение адаптационных реакций человека на гипоксическое воздействие берет начало в первой половине XX века. основополагающие исследования в данной области принадлежат таким известным физиологам, как Ф.З. Меерсон (1973), З.И. Барбашова (1942), П.В. Васильева (1967) и Н.Н. Сиротинин (1931). Уже в тот период выдвигались гипотезы о потенциале дозированной гипоксии как профилактического средства при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Значительным стимулом для дальнейшего развития этого направления стало присуждение в 2019 году Нобелевской премии по физиологии и медицине ученым У. Кэлину, Г. Семензе и П. Рэтклиффу за исследование молекулярных механизмов адаптации клеток к изменению уровня кислорода [Сайт: некоммерч. интернет-

версия. - URL:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/>). Открытые ими механизмы послужили основой для разработки инновационных подходов к терапии сердечно-сосудистой патологии, заболеваний органов дыхания, анемий и онкологических процессов.

Была показана положительная роль гипоксии в замедлении процессов старения и восстановления организма. Совсем недавно было неясно, как животные могут ощущать изменения в доступности кислорода и адаптироваться к ним. Новаторская работа, проделанная в лабораториях выдающихся ученых, проложила путь к пониманию молекулярного механизма восприятия кислорода.

Одним из ключевых молекулярных медиаторов адаптации к гипоксии является гипоксия-индуцируемый фактор-1 (HIF-1) - ядерный транскрипционный фактор, активируемый в условиях снижения доступности кислорода за счет стабилизации его  $\alpha$ -субъединицы [182, 229].

HIF-1 координирует системный и клеточный ответ, выступая главным регулятором транскрипции более 100 генов-мишеней [229]. Его действие направлено на улучшение доставки кислорода за счет стимуляции ангиогенеза (через активацию гена VEGF) [90] и эритропоэза (через активацию гена EPO) [229], метаболическую адаптацию клетки путем переключения на анаэробный гликолиз: HIF-1 усиливает захват глюкозы (повышая экспрессию GLUT1) и активирует гены ключевых гликолитических ферментов (например, LDH-A) для поддержания продукции АТФ в условиях гипоксии [122], регуляцию клеточной пролиферации и выживания, что позволяет клетке адаптироваться и функционировать в неблагоприятной кислородной среде [215].

Важно отметить чередование гипоксии и гипероксии. Когда мы говорим о гипероксии, речь идет о состоянии, при котором высокий уровень кислорода в тканях и органах возникает из-за избыточного снабжения кислородом сверх нормальных физиологических потребностей. Состояние, которое может вызывать как гипероксический эффект - усиление кислородной функции тканей, так и ликвидацию кислородной задолженности при тканевой гипоксии, связанной с какими-либо патологическими процессами в организме.

Ключевым моментом терапевтического воздействия является фаза реоксигенации, во время которой наблюдается индукция активных форм кислорода (АФК), инициирующая каскад редокс-зависимых сигнальных путей. Следствием этого процесса становится активация синтеза цитопротекторных белков, преимущественно обладающих антиоксидантными свойствами, включая ферменты антиоксидантной системы, железосвязывающие протеины и белки теплового шока.

Изложенные механизмы позволяют рассматривать метод интервальных гипоксии-гипероксических тренировок (ИГГТ) как более совершенную модификацию прерывистой гипоксической стимуляции. Его преимущество заключается в способности значительно повышать амплитуду тренирующего сигнала без усугубления гипоксемии и риска нежелательных реакций, что в итоге обеспечивает достижение максимального восстановительного эффекта [1].

ИГГТ является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным методом в комплексной реабилитации. Она позволяет воздействовать на ключевые звенья патогенеза хронических заболеваний: гипоксию, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и метаболические нарушения.

Наиболее выраженный синергический эффект достигается при комбинации ИГГТ с дозированными физическими тренировками. Внедрение ИГГТ в стандартные программы кардиореабилитации может повысить их эффективность, особенно у пациентов с низкой толерантностью к нагрузкам, пожилых и полиморбидных больных [26].

#### **1.4.1. Методология интервального гипоксии-гипероксического воздействия**

Интервальные гипоксии-гипероксические тренировки (ИГГТ) представляют собой контролируемое, циклическое воздействие на организм путём чередования вдыхания газовых смесей с пониженным (гипоксия) и повышенным (гипероксия) содержанием кислорода. Эта методика была разработана на основе

фундаментальных исследований в области адаптационной физиологии и гипоксической терапии, с целью максимальной активации защитных реакций организма при минимальном риске для пациента [24, 184].

Типичная сессия ИГГТ состоит из 3-8 циклов, каждый из которых включает фазу гипоксии (вдыхание газовой смеси, содержащей 10-12% кислорода) продолжительностью 3-7 минут, сменяющуюся фазой гипероксии (вдыхание смеси с 30-40% кислорода) в течении 2-4 минут. [33]. Общая продолжительность одной процедуры составляет 20-40 минут, включая подготовительный и завершающий периоды. Процедуры проводятся в положении сидя или лёжа, в спокойной обстановке, без сопутствующей физической нагрузки, что делает метод особенно пригодным для ослабленных, пожилых и маломобильных пациентов [231].

Гипоксическая фаза моделирует условия умеренной высотной гипоксии (эквивалент высоты 3500-4500 м над уровнем моря), тогда как гипероксическая фаза обеспечивает «реоксигенацию» тканей, аналогичную условиям гипербарической или нормобарической оксигенотерапии [176].

Такое чередование создаёт интермиттирующий окислительно-восстановительный стресс, запускающий внутриклеточные сигнальные каскады, ведущие к долгосрочной адаптации [23, 161].

На сегодняшний день существуют различные технические реализации интервальной гипоксической тренировки с применением разных гипоксикаторов «Горный воздух», начиная с упрощенных моделей с одним режимом гипоксия-нормоксия, фиксированными режимами гипоксии, заканчивая усовершенствованными, которые сами регулируют параметры лечения (ЧСС, SPO<sub>2</sub>), предоставляют широкий диапазон гипоксии и лечебных режимов (гипоксия-нормоксия, гипероксия-гипоксия, гипоксия-гипероксия и др.) [64].

Стандартный режим, присутствующий во всех аппаратах для интервальной гипокситерапии, это гипоксия-нормоксия. Он предполагает, что пациент сначала дышит воздухом с пониженным содержанием кислорода, потом - с нормальным, а дальше эти фазы чередуются между собой. Этот режим зарекомендовал себя при всех стандартных показаниях к интервальной гипокситерапии. По такому

принципу, к примеру, работают аппараты «Био-нова» и «Эдельвейс».

Режим гипоксии-гипероксии реализован в системах OXYTERRA, «Эверест», ReOxy, которые автоматически подают заданную последовательность газовых смесей через лицевую маску.

Курс ИГГТ обычно включает 10-20 ежедневных процедур или процедуры через день, в зависимости от состояния пациента и целей терапии. У пациентов с постинфарктным состоянием и хронической сердечной недостаточностью рекомендуется начинать с более щадящих протоколов (например, 3 цикла, 3 минуты гипоксии при 12% O<sub>2</sub>), постепенно увеличивая интенсивность при хорошей переносимости [25].

Особое внимание уделяется мониторингу во время процедуры: контролю сатурации кислорода (SpO<sub>2</sub>), артериального давления и частоты сердечных сокращений. Снижение SpO<sub>2</sub> ниже 80% считается нежелательным и требует коррекции длительности или концентрации гипоксической смеси. В то же время кратковременное снижение до 88-90% не только безопасно, но и является необходимым элементом адаптационного стимула [25].

Важно подчеркнуть, что ИГГТ, это не просто пассивное вдыхание газов, а строго регламентированный физиологический протокол, разработанный с учётом законов гомеостаза и принципа «гормезиса» - положительного эффекта умеренного стресса [115].

Скорость формирования адаптации к гипоксии существенно возрастает при условии фрагментации гипоксического стимула на ряд повторяющихся циклов, которые перемежаются с этапами реоксигенации. Интенсивность воздействия при этом ограничивается уровнем, допускающим быстрое восстановление во время нормоксических промежутков. Для инициации адаптивных перестроек имеет значение не только суммарная гипоксическая нагрузка, но и характер ее предъявления - а именно, чередование включения и выключения гипоксического фактора [26, 164].

### **1.4.2. Физиологические эффекты интервальных гипокси-гипероксических тренировок**

Интервальные гипокси-гипероксические тренировки (ИГГТ) реализуют комплексное влияние на центральные и периферические звенья регуляции гомеостаза, задействуя механизмы, лежащие в основе системной адаптации к изменяющемуся кислородному режиму. Фундамент физиологического действия ИГГТ заключается в циклической модуляции окислительно-восстановительного баланса, что инициирует каскад внутриклеточных сигнальных реакций, направленных на усиление резистентности тканей к повреждающим воздействиям [52, 204, 207].

Регулярное применение ИГГТ обеспечивает оптимизацию функций сердечно-сосудистой системы за счет формирования долговременной адаптации. На смену характерной для острой гипоксии симпатико-адреналовой реакции (централизация кровообращения, повышение ЧСС и АД) приходит состояние повышенного парасимпатического контроля и сниженного симпатического тонуса [120]. Следствием этого является оптимизация сердечной деятельности, выражающаяся в брадикардии покоя и уменьшенном хронотропном ответе на нагрузку. Параллельно, снижение симпатической активности способствует повышению чувствительности барорецепторного аппарата, что является ключевым фактором в стабилизации системного артериального давления [11].

Ключевым молекулярным регулятором, активируемым при кратковременной гипоксии, является гипоксия-индуцируемый фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Под его контролем происходит транскрипция генов, регулирующих ангиогенез (VEGF), [165], утилизацию глюкозы (GLUT-1), обмен триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, инсулинорезистентность [141, 202], антиоксидантную систему защиты и эритропоэз [232].

Особое значение в физиологии ИГГТ принадлежит митохондриальному метаболизму. Кратковременная гипоксия стимулирует биогенез митохондрий через активацию коактиватора PGC-1 $\alpha$ , что повышает эффективность окислительного

фосфорилирования и снижает продукцию супероксид-аниона [62, 190]. У пациентов с ХСН, у которых отмечается выраженная митохондриальная дисфункция, ИГГТ способствует восстановлению энергетического потенциала миокарда и улучшению сократимости левого желудочка [22].

Гипероксический этап ИГГТ не вызывает избыточного накопления активных форм кислорода (АФК), поскольку предшествующая гипоксическая фаза уже активировала эндогенные антиоксидантные системы - супероксиддисмутазу (СОД), каталазу и глутатионпероксидазу [175].

Важным системным эффектом ИГГТ является улучшение микроциркуляции и опосредованной оксидом азота (NO) эндотелий-зависимой периферической вазодилатации. Исследования показывают, что после курса ИГГТ у пожилых пациентов с ИБС наблюдается достоверное увеличение уровня оксида азота (NO) и снижение эндотелина-1, что коррелирует с уменьшением артериальной жёсткости [165].

ИГГТ оказывает противовоспалительное действие. Высокая частота коморбидности, наблюдаемая у больных с ХСНсФВ, объясняет особенности патофизиологических процессов, приводящих не только к формированию диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и к развитию системного низкоинтенсивного воспаления и патологии микроциркуляторного русла [20].

К числу основных лабораторных маркеров, используемых для диагностики и оценки прогноза при сердечной недостаточности, относятся натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-концевой предшественник (NT-proBNP) [108]. Последний, в частности, рассматривается как высокочувствительный индикатор структурно-функциональных нарушений в миокарде. Повышение уровня NT-proBNP коррелирует с наличием систолической дисфункции левого желудочка, повышением конечно-диастолического давления и повреждением кардиомиоцитов. В клинической практике определение концентрации данного биомаркера применяется для уточнения тяжести состояния пациентов с сердечной недостаточностью, верификации повреждения миокарда, а также для стратификации риска летального исхода после перенесенных острых сердечно-

сосудистых событий [61, 114]. В ряде исследований зарегистрировано снижение уровней NT-proBNP, С-реактивного белка (CRP), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) уже через 3 недели применения метода. Учитывая, что воспалительная теория ХСН сегодня является общепринятой [111], противовоспалительный потенциал ИГГТ приобретает особую клиническую значимость.

Таким образом, физиологические эффекты ИГГТ носят мультисистемный характер, затрагивая метаболические, нейровегетативные, сосудистые и воспалительные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Эти механизмы делают ИГГТ особенно перспективной технологией в рамках комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН.

На Рисунке 1 схематично представлены основные патогенетические процессы и эффекты, возникающие в результате влияния ИГГТ.

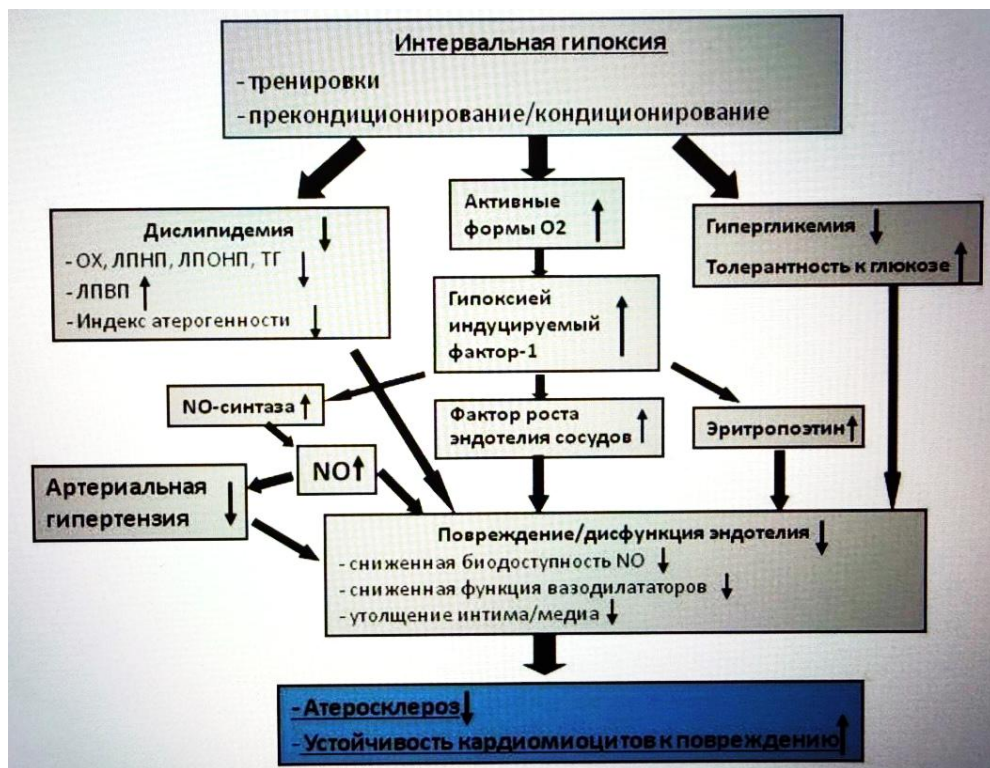


Рисунок 1 – Основные патогенетические процессы при ИГГТ

### **1.4.3. Терапевтические эффекты интервальных гипокси-гипероксических тренировок**

Интервальные гипокси-гипероксические тренировки (ИГГТ) демонстрируют комплексный терапевтический эффект, который проявляется как в улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы, так и в положительной динамике метаболических, нейрокогнитивных и психоэмоциональных параметров у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2, 18, 52].

Одним из положительных результатов применения ИГГТ является улучшение толерантности к физической нагрузке, что подтверждается увеличением дистанции при 6-минутной ходьбе (ТШХ) на 15-25% уже после 10-14 дней терапии [27]. Улучшение функционального класса ХСН (снижение с III до II ФК по NYHA) зафиксировано в рандомизированном контролируемом исследовании у 68% пациентов пожилого возраста [39, 57].

Как уже упоминалось ранее, применение ИГГТ приводит к эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) артериальной вазодилатации с увеличением кровотока в сосудистом русле, как следствие происходит снижение АД и увеличение выработки NO. Так же происходит повышение аэробной выносливости и улучшение переносимости физической нагрузки у лиц пожилого возраста, как переносивших, так и ранее не переносивших инфаркт миокарда. У пожилых больных с ИБС, по данным этих исследователей, ИГГТ в сочетании с дозированными физическими нагрузками приводила к уменьшению степени выраженности стенокардии. Это позитивное действие авторы связали с улучшением функции эндотелия коронарных артерий, нормализацией микроциркуляции в миокарде, а также оптимизацией потребления миокардом кислорода. Более того, продемонстрировано уменьшение числа желудочковых экстрасистол при холтеровском мониторировании ЭКГ после завершения тренировок, а также улучшение сна у пациентов с ИБС [17, 33].

Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что

предварительное применение ИГГТ снижает размер инфаркта миокарда на 43% по сравнению с контрольной группой [203].

Интервальные гипоксии-гипероксические тренировки (ИГГТ) рассматриваются в современной кардиологии как форма гипоксического прекодиционирования - феномена, при котором кратковременные, контролируемые стрессовые воздействия повышают толерантность органов и тканей к действию тяжелой длительной гипоксии (ишемии) с помощью предварительного воздействия одного или нескольких сеансов кратковременной гипоксии и реоксигенации [24]. Этот подход аналогичен по механизму ишемическому прекодиционированию (Ischemic Preconditioning, IPC), описанному впервые в 1986 году Murry и соавт., однако лишен рисков, связанных с реальной ишемией и повреждением миокарда, что может провоцировать жизнеугрожающие аритмии [24, 198].

Молекулярные механизмы прекодиционирующего эффекта ИГГТ включают: активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mKATP), что стабилизирует мембранный потенциал и снижает кальциевую перегрузку кардиомиоцитов; стимуляцию сигнального каскада PI3K/Akt, который ингибирует апоптоз через фосфорилирование Bad и подавление цитохрома C; ингибирование митохондриальной проницаемой переходной поры (mPTP) в реперфузионный период, что предотвращает необратимое повреждение клеток [171, 191, 222].

У пожилых пациентов с ХСН часто наблюдается когнитивный дефицит и аффективные расстройства (тревога, депрессия), которые ухудшают приверженность терапии и качество жизни [107].

ИГГТ способствует улучшению когнитивных функций, в частности - внимания, кратковременной памяти и скорости психомоторных реакций, что связано с усилением мозгового кровотока и нейропластичности [92].

В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с включением 50 пациентов с ОА и коронавирусной инфекцией COVID-19 снижение уровня тревожности и депрессии по шкалам ситуационной тревожности

Спилбергера-Ханина (20 вопросов) и депрессии Бека (Beck depression inventory) (21 вопрос) после 2-недельного курса медицинской реабилитации совместно с курсом ИГГТ составляло на 23,7% (на  $9,2 \pm 3,6$  балла) ( $p < 0,05$ ) и на 52,9% ( $p < 0,01$ ) (на  $6,3 \pm 3,9$  балла) соответственно, что сопоставимо с эффектом лёгких антидепрессантов, но без фармакологических рисков [125]. Эти данные подчёркивают роль ИГГТ в рамках психофизиологического подхода, который рекомендован в Российских национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (2022) [35].

#### **1.4.4. Безопасность метода интервальных гипоксических-гипероксических тренировок**

Безопасность интервальных гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ) является ключевым аспектом их применения в клинической практике, особенно у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и сниженной функциональной резервной способностью. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы подтверждают, что при соблюдении протокола и адекватном отборе пациентов ИГГТ представляет собой эффективный и безопасный немедикаментозный метод реабилитации [26, 144, 151].

Безопасность процедуры интервальной гипокси-гипероксической тренировки (ИГГТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подтверждается данными мониторинга сатурации кислорода ( $SpO_2$ ). Клинические исследования показывают, что во время гипоксических фаз ИГГТ у пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК происходит лишь умеренное и транзиторное снижение  $SpO_2$ , которое в среднем составляет 85% и редко опускается ниже 80-82% даже при наличии сопутствующей дыхательной недостаточности [94, 170]. Это снижение является контролируемым и кратковременным. Согласно консенсусным данным,

порогом клинически значимой гипоксемии, ассоциированной с риском сердечных осложнений (аритмии, усугубление ишемии), считается уровень  $SpO_2 < 80\%$  [220, 217]. Таким образом, рабочие значения сатурации при ИГГТ остаются выше данного критического порога, что и объясняет высокий профиль безопасности методики даже у коморбидных пациентов, соответствующей стандартам кардиореабилитации [227]. Кратковременность гипоксического эпизода исключает развитие тяжелых метаболических нарушений, что подтверждается патофизиологическими исследованиями адаптации к прерывистой гипоксии [181].

Сердечный ритм во время ИГГТ также остаётся в пределах допустимой вариабельности: среднее увеличение ЧСС составляет 8-12 уд/мин, что сопоставимо с нагрузкой при ходьбе в умеренном темпе. В метаанализе 14 исследований с участием 320 пациентов с ИБС и ХСН не зарегистрировано ни одного случая жизнеугрожающей аритмии (желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков) во время или сразу после сеансов ИГГТ [223].

Тем не менее, для обеспечения максимальной безопасности необходимо строго соблюдать критерии включения и противопоказания, рекомендованные в отечественных и международных руководствах. Согласно российским научно-методическим рекомендациям (2024) по применению гипоксических и гипероксических газовых смесей, ИГГТ может применяться у пациентов с ХСН I-III ФК по NYHA при стабильном течении заболевания, отсутствии нестабильной стенокардии и тяжёлых нарушений ритма [55].

Абсолютными противопоказаниями к проведению ИГГТ являются: ХСН IV ФК по NYHA с признаками декомпенсации; нестабильная стенокардия напряжения или покоя; неконтролируемая артериальная гипертензия (АД  $> 180/110$  мм рт.ст.); фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений  $> 110$  в мин; тяжёлая анемия (Hb  $< 90$  г/л); активные онкологические заболевания; активная форма туберкулёза, острые инфекционные процессы, декомпенсированные хронические соматические заболевания, пороки сердца с дефектом стенок предсердия или желудочков, выраженным стенозом клапанов сердца и сосудов, первый триместр беременности.

Относительные противопоказания включают: хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ) и бронхиальную астму с ФЖЕЛ <50%, недавно перенесённый (менее 2 недель) острый коронарный синдром.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о хорошей переносимости кратковременной умеренной гипоксии пациентами различных нозологий, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и лиц пожилого возраста. При этом значимые побочные эффекты, включая провокацию стенокардических приступов у пациентов с ИБС (в том числе с инфарктом миокарда в анамнезе), не регистрируются [42, 163, 170, 234].

Согласно литературным данным, применение гипоксических тренировок в ряде случаев сопровождается развитием преходящих побочных реакций у небольшой части пациентов. На начальных этапах терапии (2-5 сеансов) отдельные лица могут отмечать головокружение, ощущение сердцебиения, цефалгию или одышку. Данные симптомы носили временный характер, исчезали спонтанно или после кратковременного повышения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и ни разу не потребовали досрочного прекращения лечения. В единичных наблюдениях (3 пациента, 6 процедур из 408) зафиксированы эпизоды стенокардии, не сопровождавшиеся изменениями на ЭКГ. Важно подчеркнуть, что серьезных нежелательных явлений, связанных непосредственно с гипоксическим воздействием, зарегистрировано не было [3, 94].

Отдельного внимания заслуживает хорошая переносимость интервальных гипоксических тренировок лицами пожилого и старческого возраста. В работах [140, 142, 178] продемонстрировано отсутствие негативных реакций при проведении процедур интервальной гипоксии-гипероксии и гипоксии-нормоксии у здоровых пожилых добровольцев, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной патологией легких и деменцией.

Таким образом, при соблюдении показаний, противопоказаний и стандартного протокола ИГГТ является безопасным, хорошо переносимым и контролируемым методом, который может быть рекомендован в рамках комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда и

хронической сердечной недостаточностью.

### 1.5. Заключение

Проведённый анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что ИМ и ХСН у пожилых пациентов остаются одной из ведущих причин смерти, инвалидизации и снижения качества жизни в Российской Федерации и мире [46, 79]. Несмотря на успехи фармакотерапии и интервенционной кардиологии, значительная часть больных продолжает демонстрировать низкую толерантность к физической нагрузке, сохраняющийся воспалительный и оксидативный стресс, а также высокий риск повторных госпитализаций, что подчеркивает необходимость внедрения нефармакологических стратегий, в первую очередь - комплексной кардиореабилитации [228].

Современные программы кардиореабилитации, рекомендованные как Европейским обществом кардиологов (ESC), так и Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), предполагают комплексный подход, включающий физические тренировки, оптимизацию медикаментозной терапии, психокоррекцию и модификацию факторов риска [53]. Однако традиционные методы, основанные на аэробных нагрузках, зачастую ограничены у пожилых пациентов из-за сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата, выраженной слабости, когнитивных нарушений и сниженной мотивации [187].

В этой связи всё большее внимание привлекают физиологически обоснованные методы, не требующие активного двигательного участия пациента, среди которых особое место занимает интервальная гипокси-гипероксическая тренировка (ИГГТ). Метод основан на циклическом чередовании вдыхания газовых смесей с пониженным (10-12%) и повышенным (30-40%) содержанием кислорода, что запускает каскад адаптивных реакций на молекулярном, клеточном и системном уровнях [175, 178]

Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что

интервальная гипокси-гипероксическая терапия (ИГГТ) оказывает многоплановое терапевтическое воздействие на организм пациентов с сердечно-сосудистой патологией. К числу доказанных эффектов метода относятся: повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение функционального класса ХСН; снижение концентрации NT-proBNP, маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса; нормализация липидного спектра и уменьшение инсулинорезистентности; восстановление эндотелий-зависимой вазодилатации и снижение сосудистой ригидности; позитивная динамика когнитивных функций, уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики и улучшение качества жизни. Данные результаты согласуются с работами как отечественных, так и зарубежных исследователей [3, 142, 166, 178, 230].

В основе терапевтической эффективности ИГГТ лежат механизмы гипоксического прекондиционирования. Умеренная генерация активных форм кислорода (АФК) в гипоксическую фазу стимулирует активацию ключевых транскрипционных факторов, включая HIF-1 $\alpha$  и Nrf2, что запускает экспрессию цитопротекторных белков. Среди них преобладают компоненты антиоксидантной защиты: ферменты, нейтрализующие свободные радикалы, железосвязывающие протеины и белки теплового шока [162, 189, 226]. Последующая гипероксическая фаза потенцирует АФК-зависимый сигнальный каскад, не усугубляя при этом гипоксемию [28, 38].

Важно, что ИГГТ соответствует ключевым принципам безопасности и переносимости у пациентов старших возрастных групп. Многочисленные исследования подтверждают отсутствие серьёзных нежелательных явлений при соблюдении протокола и отбора пациентов по критериям [26]. Метод не вызывает гемодинамической нестабильности, жизнеугрожающих аритмий или ухудшения функции внешнего дыхания, что делает его применимым у пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA.

Тем не менее, несмотря на растущее количество пилотных и рандомизированных исследований, остаётся недостаточно данных, посвящённых комплексной оценке эффективности ИГГТ именно у пожилых пациентов с ИМ и

ХСН, особенно в сочетании анализа функциональных, лабораторных, инструментальных, нейропсихологических и качественных исходов. Большинство публикаций фокусируются на отдельных аспектах (например, только на ТШХ или только на биомаркерах), в то время как комплексная оценка - требование современных клинических рекомендаций.

Таким образом, на основании проведённого литературного анализа можно сделать вывод, что внедрение ИГГТ в программу комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов с ИМ и ХСН является патогенетически обоснованным, безопасным и перспективным направлением, способным дополнить существующий дефицит в немедикаментозной коррекции у данной категории больных. Это обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость настоящего исследования, направленного на всестороннюю оценку эффективности ИГГТ в реальных клинических условиях.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (клиническая база - Рязанский областной клинический кардиологический диспансер (ГБУ РО ОККД)). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (выписка №3 от 11.11.2024). От всех участников было получено письменное информированное согласие.

### 2.1. Критерии включения/невключения пациентов в исследование

В исследовании были следующие критерии **включения/невключения**:

Критерии включения:

- пациенты после ИМ первого типа по универсальному определению ИМ [81] в подостром периоде заболевания на 10-14-й день от индексной госпитализации с полной или частичной реваскуляризацией миокарда после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ);

- наличие признаков и симптомов ХСН 1 стадии и II-III функциональных классов (ФК);

- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 40\%$ ;

- подписанное информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании;

- возраст 60-74 лет.

Критерии неключения:

- ФВ ЛЖ  $<40\%$ ;

- клиника стенокардии в раннем постинфарктном периоде;

- ХСН IV ФК;
- нарушения сердечного ритма в постинфарктном периоде: желудочковая экстрасистолия IVA градации и выше; пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП);
- нарушения проводимости: синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2-3-й степени (кроме пациентов с имплантированными кардиостимуляторами);
- артериальная гипертензия (АГ) с нецелевым уровнем, систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) >100 мм рт. ст.
- синкопальные состояния;
- острый перикардит или миокардит;
- неконтролируемый сахарный диабет (СД);
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 мес.);
- острое инфекционное заболевание (в том числе и вирусные инфекции);
- тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению нагрузочного теста и физических тренировок (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) тяжелой степени, острые воспалительные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и мышечной системы, резидуальные явления после перенесенного ОНМК, психические заболевания, требующие активного лечения и пр.);
- сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и клапанных пороков сердца, наличие аневризмы ЛЖ;
- тромбофлебиты и варикозная болезнь вен нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью 3-4-й степени;
- атеросклероз артерий нижних конечностей с хронической ишемией нижних конечностей выше ПА стадии;
- аневризмы и диссекция аорты;
- декомпенсация ХСН;
- гемодинамически значимые стенозы экстракраниальных артерий;

- количество баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) менее 20 баллов.

Критерии исключения:

- отзыв пациентом подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании;
- продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациента;
- клинически значимые нежелательные явления, не позволяющие пациенту продолжать участие в исследовании;
- пациент нуждается в лечении, которое может повлиять на оцениваемые параметры безопасности.

## **2.2. Дизайн исследования**

По дизайну исследование являлось одноцентровым проспективным рандомизированным контролируемым в параллельных группах (соотношение рандомизации 1:1).

Скринингу было подвергнуто 135 пациентов с инфарктом миокарда в подостром периоде и ХСН, поступивших на 10-14 день после индексного события на стационарное лечение в отделение медицинской реабилитации взрослых с соматическими заболеваниями ГБУ РО ОККД. Из них в исследование было включено 102 пациента, соответствующих критериям включения/невключения, которые были рандомизированы на две группы: опытную и контрольную (Рисунок 2).

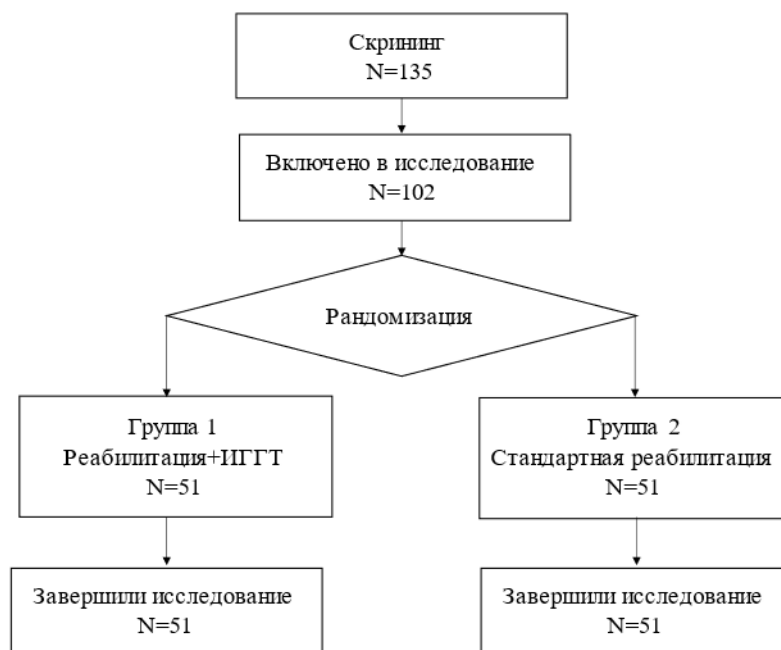


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Опытная группа пациентов дополнительно к стандартной программе реабилитации, включающей физические методы реабилитации, медикаментозное лечение и психологическую коррекцию, получали курс из 10 процедур ИГГТ. Пациенты контрольной группы получали только стандартную программу реабилитации. Наблюдение за пациентами осуществлялось весь период их нахождения в стационаре в течении 14 дней.

В качестве первичной конечной точки исследования являлось изменение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ). Также были оценены вторичные конечные точки, включающие: маркеры сердечной недостаточности - N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP); липидный спектр - общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ); сократимость миокарда ЛЖ - ФВ, метод Симпсона; качество жизни: EQ-5D-5L; уровень тревожности и депрессии: HADS; когнитивный статус: Montreal Cognitive Assessment (MoCA); артериальная жесткость, определяемая по данным сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ankle-brachial index, ABI).

### 2.3. Методы обследования пациентов

На начальном этапе, до реабилитационных мероприятий, у всех включенных в исследование лиц собирали анамнестические сведения и фиксировали актуальную медикаментозную терапию. Затем выполняли комплексную оценку, включающую антропометрию, лабораторные тесты и инструментальную диагностику. Заключительное обследование проводили на следующий день после завершения последнего сеанса ИГГТ (для опытной группы) либо на 14-й день пребывания в стационаре (для контроля). Программа повторной диагностики полностью соответствовала исходной и включала:

Физикальные параметры: измерение ЧСС, SpO<sub>2</sub>, систолического и диастолического АД (тонометр OMRON M2 Basic, двукратно после 5-минутного отдыха), рост, вес и расчет ИМТ (весы Seca).

Лабораторные тесты: забор венозной крови для оценки липидного спектра (ОХС, ЛПНП, ТГ), уровня глюкозы и концентрации NT-proBNP (пмоль/л).

Инструментальная диагностика: эхокардиография (определение размеров левого предсердия, КДР, КСР, ФВ ЛЖ по Симпсону), сфигмометрия для оценки сосудистой жесткости (аппарат VaSera VS-1500N) и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для определения толерантности к нагрузке.

Психометрическое тестирование: оценка когнитивного статуса (MoCA) [242], уровня тревоги и депрессии (HADS), качества жизни (опросник EQ-5D-5L).

#### 2.3.1. Оценка толерантности к физической нагрузке

Оценка толерантности к физической нагрузке определялась путем проведения теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) классическим методом. Данный тест широко применяется в кардиореабилитации, так как позволяет оценить субмаксимальный уровень ФРС и интегральную реакцию кардиореспираторной,

нервной и мышечной систем на нагрузку [44, 45].

Исследование проводилось в утренние часы в коридоре длиной не менее 30 м с твердым покрытием и разметкой через каждые 3 м. Перед тестом пациента информировали о процедуре, убеждались в наличии удобной одежды и своевременном приеме лекарств. Исходно фиксировали ЧСС, АД, SpO<sub>2</sub>, одышку по шкале Борга. В ходе теста каждую минуту исследователь спокойным тоном давал стандартные команды. По окончании 6 минут регистрировали пройденную дистанцию, количество остановок, жалобы и повторно измеряли клинические параметры.

Тест досрочно останавливали при появлении болей в груди, выраженной одышки, головокружения, резкой бледности, нарушения координации, судорог в ногах или падении сатурации ниже 86%. К абсолютным противопоказаниям относили нестабильную стенокардию, декомпенсацию ХСН, острый миокардит, ТЭЛА и тяжелые когнитивные нарушения. Относительными противопоказаниями служили ЧСС >120 уд/мин, САД >180 мм рт.ст., ДАД >100 мм рт.ст. [44].

Анализ данных ТШХ проводили тремя способами: оценивали абсолютный прирост дистанции (в метрах), относительный прирост (в процентах от исходного) и процент от должной величины, рассчитанной для здоровых лиц [13, 44]. Минимальным клинически значимым улучшением (МКЗР) для пациентов с ХСН считали прирост на 70 м [65], а для перенесших ИМ - на 25 м [105]. Полученные результаты использовали для определения реабилитационного потенциала и оценки эффективности программ кардиореабилитации [13].

### **2.3.2. Лабораторные исследования**

Образцы венозной крови (10 мл) забирались из средней плечевой вены предплечья в пробирки типа «вакутейнер» с прокоагулянтом для получения сыворотки крови.

Биохимические исследования проводились в лаборатории ГБУ РО ОККД, и включали в себя анализ уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы и NTproBNP.

Липидный профиль (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)) измеряли с помощью биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, США) и специфических тест-наборов (Beckman Coulter, США).

Уровень N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью биохимического набора («ВекторБест», Россия).

### **2.3.3. Инструментальные методы обследования (ЭХО-КГ, сфигмометрия (VaSera VS-1500N))**

До начала реабилитации и на 14-й день все пациенты проходили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) с использованием ультразвукового аппарата Affiniti 70 (Philips Ultrasound Inc., США, 98021). Изучались следующие показатели: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, ударный объем ЛЖ вычислялись по методу Симпсона (BIPLANE).

Измерение жесткости артерий, проводилось неинвазивно с помощью сфигмометрии - системы скрининга сосудов VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., LTD, Токио, Япония), выполняющей анализ сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI - англ. cardio-ankle vascular index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ, англ. ankle-brachial index - ABI). Показано, что сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий и выступает независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [118, 158]. Пороговое значение CAVI  $\geq 9,0$  признано клинически значимым маркером высокого риска [199].

Исследование проводилось после 5-минутного отдыха пациента в положении лежа. На все четыре конечности накладывались манжеты для синхронной регистрации АД и плетизмографической оценки скорости пульсовой волны от аортального клапана до артерий голеней. Параллельно записывались ЭКГ (II отведение) и фонокардиограмма (микрофон во II межреберье слева от грудины) [89, 193].

Сначала выполнялось одновременное нагнетание давления в манжетах до 50 мм рт. ст. с последующим спуском, затем - последовательное нагнетание слева и справа до 180 мм рт. ст. Общая длительность процедуры составляла 10-15 минут, непосредственное измерение - около 5 минут. Фиксировались показатели АД на конечностях, лодыжечно-плечевой индекс (ABI), а также значения САVI справа (R-CAVI) и слева (L-CAVI).

САVI вычислялся автоматически на основе формулы, учитывающей скорость пульсовой волны и модифицированное уравнение Брэмуэлла-Хилла, что минимизирует влияние уровня АД на результат [104]. Референсные значения: <8,0 - норма, 8,0-9,0 - пограничная зона, >9,0 - повышенная жесткость сосудистой стенки. Дополнительно оценивался ABI: нормальным считался диапазон 1,01-1,30, пограничным - 0,91-1,00 [82]. Снижение ABI расценивалось как признак атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, требующего углубленной диагностики.

#### **2.3.4. Оценка уровня тревоги и депрессии, когнитивного статуса и качества жизни**

Для комплексной оценки субъективного восприятия здоровья и нейрокогнитивной сферы всем участникам до начала реабилитационных мероприятий и после их завершения (на 14-й день) проводилось анкетирование с использованием стандартизированных инструментов.

Для оценки качества жизни применялась официальная русскоязычная

версия опросника EQ-5D-5L (EuroQOL), валидированная для кардиологических пациентов [54, 106, 127]. Опросник состоит из двух разделов. Первый раздел включает пять компонентов, характеризующих мобильность, способность к самообслуживанию, повседневную активность, наличие боли/дискомфорта и уровень тревоги/депрессии. В отличие от предыдущей версии, каждый компонент оценивается по 5-балльной шкале, где 1 балл соответствует отсутствию проблем, а 5 баллов - крайней степени выраженности нарушения. Второй раздел представлен визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) - вертикальной градуированной линейкой (0-100 мм), где пациент отмечает уровень своего самочувствия (от «наихудшего» до «наилучшего»). Результаты анализировали как в виде профиля по пяти доменам, так и в количественном выражении по ВАШ.

Для скрининга аффективных расстройств (тревоги и депрессии) использовали госпитальную шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанную Zigmond A.S., Snaith R.P. (1983). Опросник включает 14 пунктов, разделенных на две подшкалы: тревоги (нечетные пункты) и депрессии (четные пункты). Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптома. Интерпретация результатов осуществлялась по суммарному баллу для каждой подшкалы: 0-7 баллов - норма, 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более - клинически значимые проявления.

Исследование когнитивной сферы проводили с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA), разработанной Z. Nasreddine и соавт. (1996) для выявления легких когнитивных нарушений [123, 242]. Тест занимает около 10 минут и включает оценку различных показателей: кратковременной памяти (запоминание и отсроченное воспроизведение 5 слов), зрительно-пространственных функций (тест «рисование часов», копирование куба), исполнительных функций (модифицированная проба на прокладывание пути, фонемическая беглость, абстракция), внимания (концентрация, последовательное вычитание, запоминание цифр), речи (называние животных, повторение предложений) и ориентации (время и место). Максимальный суммарный балл - 30.

Нормой считали результат 26 баллов и выше. Значения менее 26 баллов интерпретировали как наличие когнитивного дефицита (22-25 баллов - легкая степень, 10-21 балл - умеренная, менее 10 баллов - тяжелая).

#### **2.4. Методика выполнения аэробных физических тренировок**

В опытной группе пациенты одновременно с ИГГТ получали стандартный комплекс реабилитации, состоящий в том числе из физических тренировок, включающих комплексы лечебной гимнастики по Аронову Д.М. № 2, 3 или 4 в зависимости класса тяжести ИМ по Killip, дозированную пешую ходьбу с индивидуально рассчитанной тренировочной ЧСС, скандинавскую ходьбу по ровной местности в стабильном темпе 20 мин ежедневно, тренировки на велотренажерах с максимальной ЧСС тренирующего воздействия 60% от максимальной установленной по результатам ТШХ.

#### **2.5. Методика выполнения интервальной гипоксически-гипероксической тренировки**

Участникам основной группы, помимо стандартной реабилитации, проводили курс ИГГТ, включавший 10 сеансов (5 процедур еженедельно в течение 2 недель). Для создания газовых смесей применяли нормобарическую установку ReOxy (Aimediq S.A., Люксембург), работающую по принципу биологической обратной связи [49]. Во время процедуры пациент через маску вдыхал азотно-кислородную смесь с циклически меняющейся концентрацией  $O_2$  (от 10 до 40%). Газоанализатор автоматически снижал содержание кислорода до 10-12% в гипоксическую фазу; при достижении индивидуального порога десатурации (минимально допустимого  $SpO_2$ ) устройство переключалось на подачу

гипероксической смеси (30-40% O<sub>2</sub>) для восстановления. Длительность гипоксических периодов составляла в среднем 3-5 мин, гипероксических - 1-2 мин, за сеанс осуществлялось 5-8 циклов. Общая продолжительность процедуры, включая подготовку, варьировала от 20 до 40 мин. Тренировки проводили в положении сидя или лежа, без дополнительной физической активности, что обеспечивало хорошую переносимость метода у ослабленных и пожилых пациентов [51].

До начала курса всем пациентам опытной группы выполняли модифицированный гипоксический тест (ГТ-М) для оценки индивидуальной чувствительности к гипоксии. Тест представлял собой кратковременное вдыхание газовой смеси с переменной концентрацией кислорода (10-40%) с регистрацией скорости десатурации и характера восстановления сатурации в фазу реоксигенации [48]. Тест и последующие сеансы ИГГТ проводили на аппарате ReOxy со встроенным программным обеспечением, которое в реальном времени анализировало показатели SpO<sub>2</sub> и ЧСС, автоматически управляя подачей газовой смеси.

## 2.6. Статистический анализ данных

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 8. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные в большинстве случаев имели ненормальное распределение, поэтому для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна-Уитни при анализе несвязанных выборок (сравнение между группами) и критерий Вилкоксона при анализе связанных выборок (сравнение внутри групп). Количественные данные в таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и %. Частотные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов

В исследование было включено 102 пациента, соответствующих критериям включения/невключения в возрасте от 60 до 74 лет. У всех пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функционального класса (ФК) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не менее 40%. Все пациенты перенесли Q- или не-Q-инфаркт миокарда (ИМ) первого типа в подостром периоде и имели полную либо частичную реваскуляризацию миокарда. Коморбидный фон был представлен такими заболеваниями как артериальная гипертензия, дислипидемия, алиментарное ожирение I-III степени, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий, а также перенесенные ранее нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хроническая ишемия мозга (ХИМ).

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям, подобранную на госпитальном этапе: ацетилсалициловая кислота, тикагрелор/клопидогрел, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента / сартаны, ингибиторы протонной помпы, диуретики, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ингибиторы SGLT2), антикоагулянты (при ФП) [79].

Пациенты были рандомизированы (путем жеребьевки) на две группы:

- первая (опытная) группа (n=51) включала пациентов, которые в дополнение к стандартной программе реабилитации получали терапию ИГГТ;
- вторая (контрольная) группа (n=51) была представлена пациентами, получавшими только стандартную программу реабилитации.

Сформированные группы были сопоставимы по основным параметрам: возрасту, полу, росту, весу, индексу массы тела, среднему ФК ХСН, ИМ Q+/Q-, сопутствующим заболеваниям, по частоте назначения и средним суточным дозам лекарственных препаратов. Пациенты двух групп также не различались по

основным клиническим проявлениям: САД, ДАД, ЧСС, а также результатам ТШХ.

Характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в Таблице 2. В течение всего последующего периода участники придерживались назначенного лечащим врачом режима: соблюдали диету, поддерживали необходимый уровень физической активности и принимали лекарственные препараты в соответствии с предписаниями.

Таблица 2 – Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Стандартное лечение (n=51)	P
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	67,0 (63,0; 71,0)	65,0 (63,0; 68,5)	0,12
Пол, м/ж n (%)	30/21 (58,8% / 41,2%)	36/15 (70,6% / 29,4%)	0,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	30,0 (25,6; 32,3)	28,23 (25,9; 31,5)	0,22
Окружность талии, см, Me (Q25; Q75)	101,0 (94,5; 108,5)	102,0 (96,0; 109,5)	0,185
Q+ /Q- ИМ n (%)	44/7 (86,3% / 13,7%)	37/14 (72,5% / 27,5%)	0,14
Реваскуляризация полная/частичная n (%)	28/23 (54,9% / 45,1%)	28/23 (54,9% / 45,1%)	1,0
ФВ сохраненная/умеренно сниженная, исходно, n (%)	7/44 (13,7% / 86,3%)	15/36 (29,4% / 70,6%)	0,091
САД мм рт. ст. исходно Me (Q25; Q75)	140,0 (130,0; 150,0)	135,0 (125,0; 150,0)	0,336
ДАД мм рт. ст. исходно Me (Q25; Q75)	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,229
ЧСС уд/мин исходно	78,0 (70,0; 80,0)	78,0 (70,0; 80,0)	0,361
ФК класс ХСН исходно, Me (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,38
I ФК ХСН, n (%) исходно	0 (0%)	0 (0%)	1,00
II ФК ХСН, n (%) исходно	46 (90,20%)	44 (86,27%)	0,76
III ФК ХСН, n (%) исходно	5 (9,80%)	7 (13,73%)	0,76
ТШХ, м, исходно, Me (Q25; Q75)	403,0 (342,0; 422,0)	401,0 (367,0; 421,0)	0,4278
Примечание - данные представлены в виде абсолютного числа n, если не указано другое. Числовые значения в круглых скобках - в виде относительного числа больных в %. Me (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); ИМТ - индекс массы тела; ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФВ - фракция выброса; САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений			

Большинство пациентов в группах были мужчинами - 30 человек (58,8%) в

группе ИГГТ и 36 человек (70,6%) в группе контроля (Рисунок 3).

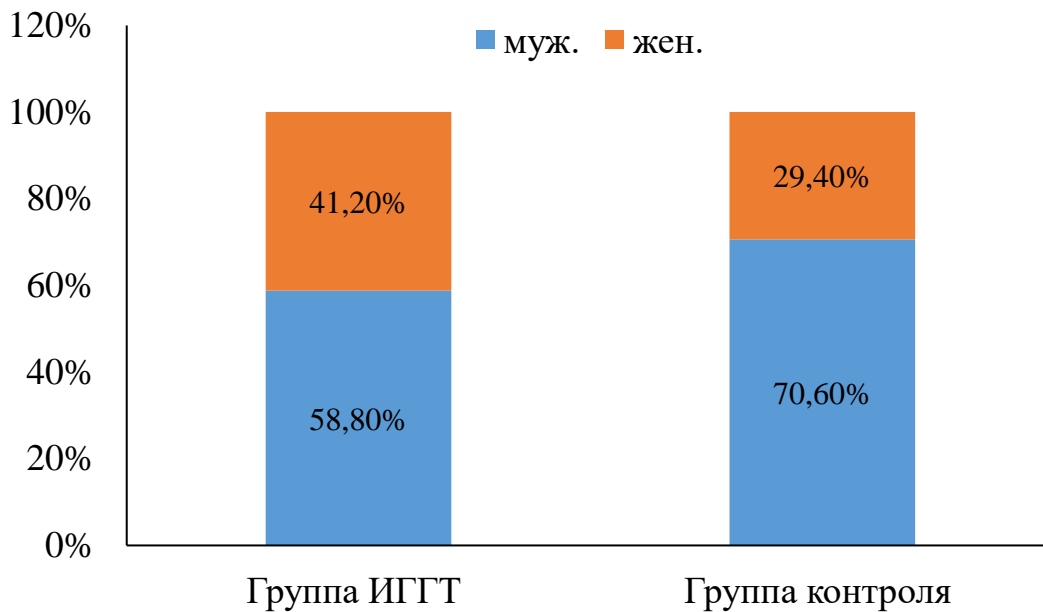


Рисунок 3 – Распределение по полу в группах исследования

Медиана возраста пациентов первой группы (получавших комбинированную программу реабилитации с включением ИГГТ) составила 67,0 (63,0; 71,0) года, пациентов второй группы (стандартная реабилитация) - 65,0 (63,0; 68,5) года;  $p=0,12$  (Таблица 3). По половому составу (соотношение мужчин и женщин), индексу массы тела, окружности талии, частоте Q позитивного (+) и Q негативного (-) ИМ, полной и частичной реваскуляризации пациенты обеих групп были сопоставимы ( $p>0,05$ ) (Таблица 2).

При анализе распределения сопутствующих заболеваний установлено, что структура коморбидности в обеих группах была однородной. Наиболее часто регистрировалась артериальная гипертензия: в группе пациентов, которым впоследствии проводилась ИГГТ, ее частота достигла 96,08% (49 человек), в контрольной группе - 94,12% (48 человек). Вторым по распространенности являлось ожирение, диагностированное примерно у половины больных в каждой выборке. Сахарный диабет 2 типа встречался с сопоставимой частотой - около 20% в обеих группах. Доля лиц с фибрилляцией предсердий, а также с

цереброваскулярной патологией (ХИМ и перенесенным ОНМК) была незначительной и практически идентичной в сравниваемых группах. Статистическая обработка подтвердила отсутствие значимых различий по всем нозологическим формам (Таблица 3, Рисунок 4).

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания в группах исследования

Показатель	Группа ИГГТ (n=51), абс. (%)	Группа стандартной реабилитации (n=51), абс. (%)	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	49 (96,08%)	48 (94,12%)	0,99
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (15,69%)	10 (19,61%)	0,796
Ожирение, n (%)	25 (49,02%)	19 (37,25%)	0,318
Сахарный диабет, n (%)	10 (19,61%)	10 (19,61%)	0,99
ХИМ, n (%)	6 (11,76%)	13 (25,49%)	0,126
ОНМК, n (%)	3 (5,88%)	3 (5,88%)	0,99

Примечание - данные представлены в виде абсолютного числа n, если не указано другое; числовые значения в круглых скобках - в виде относительного числа больных в %; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХИМ - хроническая ишемия мозга

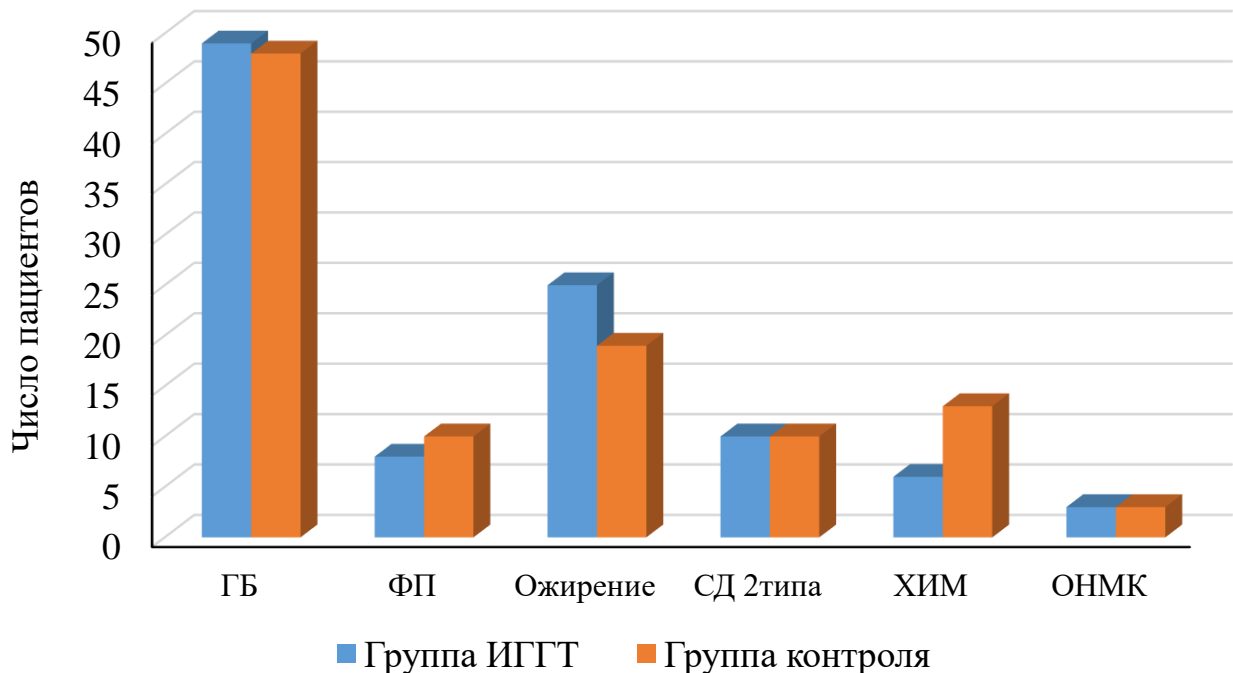


Рисунок 4 – Сопутствующие заболевания в группах исследования

При оценке исходных клинико-гемодинамических параметров на фоне проводимой медикаментозной терапии существенных различий между группами также не обнаружено. Так, медиана частоты сердечных сокращений в покое в группе ИГГТ составила 78,0 (70,0; 80,0) уд/мин, в контрольной группе - 78,0 (70,0; 80,0) уд/мин ( $p=0,361$ ). Показатели систолического и диастолического артериального давления были сопоставимы: в основной группе - 140,0 (130,0; 150,0)/80,0 (80,0; 90,0) мм рт.ст., в контроле - 135,0 (125,0; 150,0)/80,0 (80,0; 90,0) мм рт.ст. ( $p=0,336$  для САД и  $p=0,229$  для ДАД). Анализ лабораторных показателей, включая параметры липидного спектра, уровень глюкозы и концентрацию NT-proBNP, также не выявил статистически значимых межгрупповых различий, что подтверждает корректность рандомизации (детальные данные приведены в Таблице 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	Стандартная КР + ИГГТ (n=51)	Стандартная КР (n=51)	p 1-2 группы
ОХС, ммоль/л Ме (Q25; Q75)	5,4 (4,47; 6,61)	4,84 (4,35; 6,06)	0,089
ЛПНП, ммоль/л Ме (Q25; Q75)	3,46 (2,5; 4,59)	2,99 (2,56; 4,06)	0,22
ТГ, ммоль/л Ме (Q25; Q75)	1,53 (1,08; 1,92)	1,4 (1,015; 1,79)	0,38
Глюкоза, ммоль/л Ме (Q25; Q75)	6,3 (5,74; 7,91)	6,36 (5,9; 7,88)	0,49
NT-proBNP, пг/мл Ме (Q25; Q75)	551,0 (283,10; 976,65)	659,20 (306,65; 851,50)	0,331
Примечание - данные представлены в виде медианы, Ме (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах)			

Не выявлено статистически значимых различий между пациентами двух групп и по значению медианы ФК ХСН: 2,0 (2,0; 2,0) и 2,0 (2,0; 2,0),  $p=0,38$  (Таблица 2). Чаще всего зафиксирована ХСН на уровне 2-го функционального класса: в группе ИГГТ у 46 человек (90,20%), в контрольной группе у 44 (86,27%). У нескольких больных зафиксирована ХСН на уровне 3-го функционального класса (Рисунок 5).

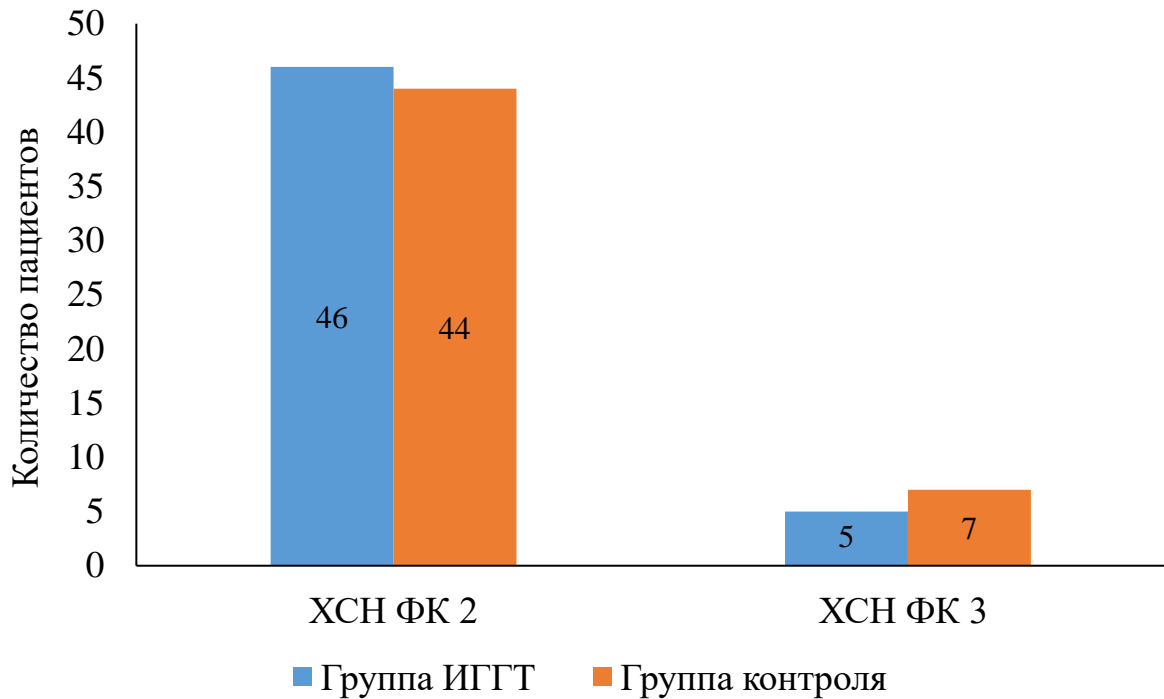


Рисунок 5 – Распределение по ФК ХСН в группах исследования

Была проведена оценка тяжести инфаркта миокарда по степени глубины поражения некрозом стенки миокарда на основании ЭКГ данных (Q+ /Q- ИМ), полной или частичной реваскуляризации миокарда и фракции выброса ЛЖ по данным ЭХО-КГ исследования (сохраненная/умеренно сниженная ФВ). Большинство пациентов имели умеренно сниженную ФВ (44 (86,3%) в группе ИГГТ и 36 (70,6%) в группе контроля) и Q-позитивный ИМ в группах сравнения (44 (86,3%) и 37 (72,5%) соответственно) (Таблица 2).

Пациенты обеих групп получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям, подобранную на госпитальном этапе и сопоставимую между группами по частоте назначения и средним суточным дозам препаратов: ацетилсалициловая кислота, тикагрелор/клопидогрел, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, антикоагулянты (при ФП) (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение медикаментозной терапии пациентов выделенных групп

Группа препаратов	Группа ИГГТ (n=51), абс. (%)	Группа стандартной реабилитации+ИГГТ (n=51), абс. (%)	p
Аспирин	42 (82,35%)	44 (86,27%)	0,786
Ингибиторы АДФ- рецепторов тромбоцитов (тикагрелор/клопидогрел)	51 (100,00%)	51 (100,00%)	1,0
Антикоагулянты	9 (17,65%)	10 (19,61%)	>0,999
Ингибиторы АПФ	33 (64,71%)	39 (76,47%)	0,375
Блокаторы рецепторов АТII	18 (35,28%)	11 (21,57%)	0,187
Бета-адреноблокаторы	49 (96,08%)	45 (88,24%)	0,269
Диуретики	28 (54,90%)	22 (43,14%)	0,322
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	25 (49,02%)	20 (39,22%)	0,425
Ингибиторы SGLT2	10 (19,61%)	11 (21,57%)	>0,999
Статины	50 (98,04%)	50 (98,04%)	1,0
Примечание - данные представлены в виде абсолютного числа n, если не указано другое. Числовые значения в круглых скобках - в виде относительного числа больных в %; АДФ - аденозиндифосфат; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; АТII - ангиотензин II; ингибиторы SGLT2 - блокаторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа			

За время реабилитации медикаментозная терапия пациентов, включенных в обе группы, не менялась.

### 3.2. Динамика толерантности к физической нагрузке по ТШХ и гемодинамических параметров пациентов исследуемых групп

Значения первичной конечной точки - ТШХ у пациентов двух групп до начала реабилитации, а так же гемодинамические параметры (систолическое и диастолическое АД, ЧСС) статистически значимо между собой не различались ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты показали, что включение ИГГТ в программу реабилитации после окончания курса реабилитации через 14 дней в опытной и контрольной группах приводило к статистически значимому снижению САД, ДАД, ЧСС и увеличению пройденного расстояния при выполнении ТШХ по сравнению с исходными данными. Отметим, что включение ИГГТ в программу реабилитации

вызывало более выраженный прирост (дельта) пройденного расстояния ТШХ в опытной группе, чем у пациентов со стандартной программой реабилитации 51,0 (33,0; 86,0) м против 30,0 (22,5; 56,0) м ( $p=0,001$ ), а так же вызывало тенденцию в снижении ЧСС по сравнению с пациентами с классической программой реабилитации (дельта снижения ЧСС - 8 против 6 уд./минуту,  $p=0,06$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние гипоксических тренировок на функциональное состояние пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Стандартное лечение (n=51)	p 1-2 группы
ТШХ м, до лечения, Ме (Q25; Q75)	403,0 (342,0; 422,0)	401,0 (367,0; 421,0)	0,428
ТШХ м, после лечения Ме (Q25; Q75)	445,0 (418,0; 486,5)	433,0 (402,5; 462,5)	0,109
p, до и после	<0,001*	<0,001*	-
Дельта, м	51,0 (33,0; 86,0)	30,0 (22,5; 56,0)	0,001*
САД, мм рт.ст. до лечения, Ме (Q25; Q75)	140,0 (130,0; 150,0)	135,0 (125,0; 150,0)	0,336
САД, мм рт.ст. после лечения, Ме (Q25; Q75)	120,0 (120,0; 130,0)	120,0 (120,0; 125,0)	0,244
p до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, мм рт.ст.	20,0 (10,0; 20,0)	15,0 (5,0; 25,0)	0,396
ДАД, мм рт.ст. до лечения, Ме (Q25; Q75)	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,229
ДАД, мм рт.ст. после лечения, Ме (Q25; Q75)	70,0 (70,0; 80,0)	70,0 (70,0; 80,0)	0,252
p до и после	<0,001*	<0,001*	
дельта, мм рт.ст.	10,0 (2,5; 12,5)	10,0 (0,0; 10,0)	0,377
ЧСС, уд./мин до лечения, Ме (Q25; Q75)	78,0 (70,0; 80,0)	78,0 (70,0; 80,0)	0,361
ЧСС, уд./мин после лечения, Ме (Q25; Q75)	70,0 (65,00; 72,00)	70,0 (70,0; 72,0)	0,06
p до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, уд./мин	8,0 (4,0; 12,5)	6,0 (2,0; 10,0)	0,06
Примечание - данные представлены в виде медианы, Ме (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); * - статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ИГГТ - интервальная гипоксигипероксическая тренировка; САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; ТШХ - тест 6-минутной ходьбы			

Остальные показатели между пациентами двух групп статистически значимо не различались.

Таким образом, в ходе настоящего исследования была достигнута первичная конечная точка.

### **3.3. Динамика показателей качества жизни, уровня тревоги и депрессии**

Качество жизни у пациентов оценивалось с помощью шкалы EQ-5D-5L, а уровень тревоги и депрессии с помощью опросника HADS соответственно. На момент включения в исследование исходные показатели всех шкал пациентов опытной и контрольной групп статистически значимо между собой не различались.

Проведение реабилитационных мероприятий (как с включением ИГГТ, так и без нее) приводило к снижению выраженности тревоги и депрессии, оцениваемых по шкале HADS, а также улучшало качество жизни, оцениваемое по шкале EQ-5D-5L ( $p < 0,05$ ). В то же время в опытной группе (реабилитация + ИГГТ) отмечалось более выраженное снижение балла по шкале тревоги HADS (2,0 (0,0; 7,0) vs 1,0 (0,0; 4,0),  $p = 0,040$ ) и улучшение КЖ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ходе теста EQ-5D-5L (ВАШ 20,0% (0,0; 30,0) vs 15,0% (-25,0; 30,0),  $p = 0,044$ ). По шкале депрессии и по индексу здоровья EQ-5D-5L значимых изменений не наблюдалось. Стоит отметить, что по данным шкалы HADS исходно у большинства пациентов, получавших ИГГТ и без нее, отсутствовали выраженные симптомы тревоги (у 76,47% и 88,24% пациентов, соответственно), а также отсутствовали выраженные симптомы депрессии (у 86,27% у пациентов опытной группы и 88,24% у пациентов контрольной группы) (Таблица 7).

В группе стандартной реабилитации улучшение качества жизни наблюдалось не у всех пациентов. У одного из пациентов наоборот, наблюдалось ухудшение, а у двух пациентов оставалось без изменений, о чем свидетельствует отрицательное значение дельты нижнего квартиля EQ-5D-5L ВАШ (15,0 (-25,0; 30,0)).

Динамика оценочных шкал HADS после курса реабилитации в группе ИГГТ и в контрольной группе дополнительно представлена на Рисунке 6.

Таблица 7 – Динамика показателей шкалы HADS и шкал EQ-5D-5L

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Стандартное лечение (n=51)	p
HADS тревога, баллы до лечения, Me (Q25; Q75)	5,0 (0,0; 14,0)	5,0 (0,0; 10,0)	0,767
HADS тревога, баллы после лечения, Me (Q25; Q75)	3,0 (0,0; 7,0)	4,0 (0,0; 7,0)	0,138
p, до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, баллы	2,0 (0,0; 7,0)	1,0 (0,0; 4,0)	0,040*
HADS, тревога 0-7 баллов, n (%) до лечения	39 (76,47)	45 (88,24)	0,193
HADS, тревога 0-7 баллов, n (%) после лечения	50 (98,04)	50 (98,04)	1,00
HADS, тревога 8-10 баллов, n (%) до лечения	11 (21,57)	6 (11,76)	0,288
HADS, тревога 8-10 баллов, n (%) после лечения	1 (1,96)	1 (1,96)	1,00
HADS, тревога > 11 баллов, n (%) до лечения	1 (1,96)	0 (0,00)	0,999
HADS, тревога > 11 баллов, n (%) после лечения	0 (0,00)	0 (0,00)	1,00
HADS депрессия, баллы до лечения, Me (Q25; Q75)	4,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 10,0)	0,616
HADS депрессия, баллы после лечения, Me (Q25; Q75)	3,0 (0,0; 7,0)	3,0 (0,0; 9,0)	0,272
p до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, баллы	1,0 (0,0; 10,0)	1,0 (0,0; 6,0)	0,575
HADS, депрессия 0-7 баллов, n (%) до лечения	44 (86,27)	45 (88,24)	0,99
HADS, депрессия 0-7 баллов, n (%) после лечения	51 (100,0)	49 (96,08)	0,49
HADS, депрессия 8-10 баллов, n (%) до лечения	7 (13,73)	6 (11,76)	0,99
HADS, депрессия 8-10 баллов, n (%) после лечения	0 (0,00)	2 (3,92)	0,49
EQ-5D-5L, ВАШ до лечения, Me (Q25; Q75)	70,0 (40,0; 100,0)	70,0 (30,0; 90,0)	0,633

<i>Продолжение Таблицы 7</i>			
EQ-5D-5L, ВАШ после лечения, Ме (Q25; Q75)	90,0 (60,0; 100,0)	80,0 (50,0; 100,0)	0,357
р, до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, ВАШ	20,0 (0,0; 30,0)	15,0 (-25,0; 30,0)	0,044*
EQ-5D-5L, индекс здоровья до лечения, Ме (Q25; Q75)	0,793 (0,317; 0,888)	0,797 (0,421; 0,99)	0,618
EQ-5D-5L, индекс здоровья после лечения, Ме (Q25; Q75)	0,888 (0,719; 0,95)	0,861 (0,695; 0,99)	0,466
р, до и после лечения	<0,001*	<0,001*	
дельта, индекс здоровья	0,085 (-0,006; 0,402)	0,069 (-0,151; 0,383)	0,372
Примечание - данные представлены в виде абсолютного числа n, если не указано другое; Числовые значения в круглых скобках - в виде относительного числа больных в %; Ме (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); *- статистически значимо (p < 0,05); ВАШ - визуальная аналоговая шкала; ИГГТ - интервальная гипокси-гипероксическая терапия; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); EQ-5D-5L - European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (инструмент для оценки качества жизни пациентов)			

Полученные результаты доказывают способность ИГГТ, при включении в программу реабилитации, уменьшать выраженность тревоги у пациентов с ИМ и ХСН и повышать их качество жизни.

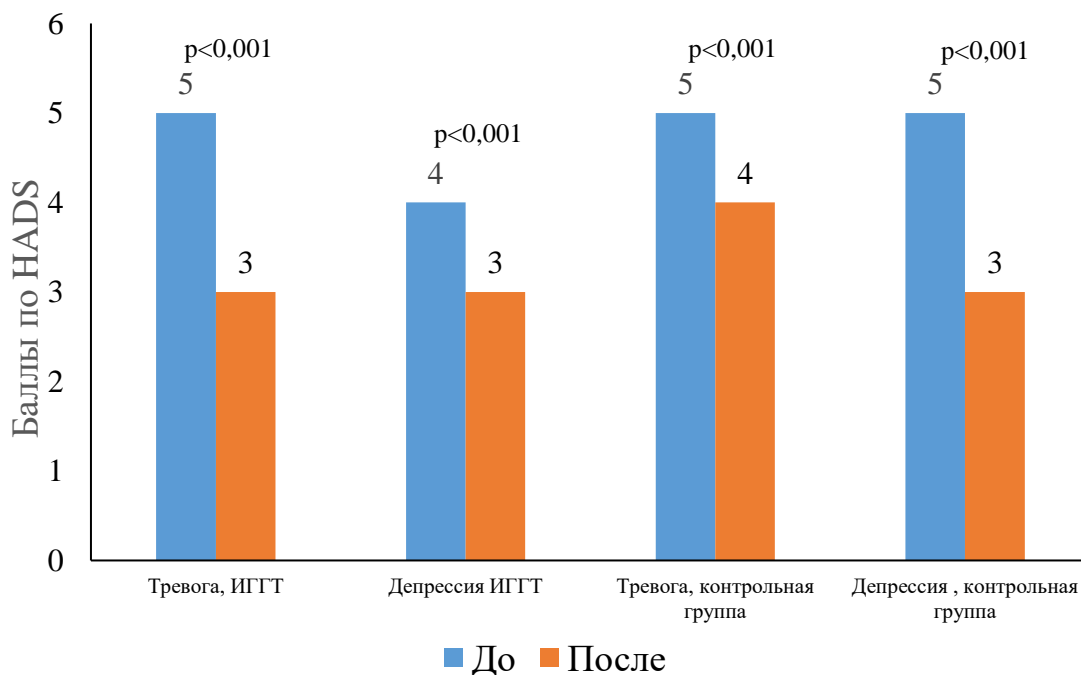


Рисунок 6 – Динамика оценочных шкал HADS в исследуемых группах

### 3.4. Динамика когнитивного статуса

Когнитивный статус пациентов, включенных в исследование, оценивали с помощью шкалы MoCA.

Значения данной шкалы до начала реабилитации достоверно не различались между двумя группами ( $p > 0,05$ ). Проведение реабилитации вызвало улучшение когнитивных функций пациентов двух групп, но включение ИГГТ в программу реабилитации вызвало более выраженное нарастание балла по данной шкале, чем при классической реабилитации: 3,0 (2,0; 4,5) балла против 2,0 (1,0; 3,0) балла;  $p=0,0005$  (Таблица 8).

Полученные данные свидетельствуют о способности ИГГТ, при включении в программу реабилитации, улучшать когнитивные функции пациентов.

Таблица 8 – Влияние ИГГТ на когнитивные функции пациентов

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Стандартное лечение (n=51)	p
MoCA, баллы, до лечения	24,0 (22,0; 26,0)	25,0 (23,0; 26,0)	0,072
MoCA, баллы, после лечения	27,0 (26,0; 28,0)	27,0 (26,0; 28,0)	0,237
P	<0,0001*	<0,0001*	-
Дельта, баллы	3,0 (2,0; 4,5)	2,0 (1,0; 3,0)	0,0005*
Примечание - данные представлены в виде медианы, Me (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); *- статистически значимо ( $p < 0,05$ ); MoCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций; ИГГТ - интервальная гипокси-гипероксическая терапия			

### 3.5. Оценка параметров УЗИ сердца и артериальной жесткости сосудистой стенки

Исходный анализ структурно-функциональных параметров миокарда, зафиксированный до начала реабилитационных мероприятий, продемонстрировал сопоставимость групп по большинству изучаемых показателей. Статистически значимых различий в значениях конечно-систолического и конечно-

диастолического размеров левого желудочка (КСР и КДР), а также фракции выброса (ФВ) ЛЖ выявлено не было. Исключение составил размер левого предсердия (ЛП), который в группе пациентов, которым впоследствии проводилась интервальная гипоксии-гипероксическая терапия (ИГГТ) в дополнение к стандартной программе, был в среднем на 2 мм больше по сравнению с контролем. После завершения двухнедельного курса реабилитации прямое сравнение абсолютных значений ЭхоКГ-параметров между группами не выявило статистически значимой разницы.

Однако при анализе динамики показателей (дельта изменений) были обнаружены существенные межгрупповые различия. У пациентов, получавших ИГГТ, наблюдалось более выраженное уменьшение размеров ЛП и КДР ЛЖ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$  для обоих показателей). Наиболее значимым результатом явился прирост фракции выброса ЛЖ: в основной группе медиана увеличения ФВ составила 4,0 (3,0; 7,0)%, тогда как в контроле - лишь 1,0 (1,0; 4,0)% ( $p < 0,0001$ ). Детальные данные представлены в Таблице 9.

Исследование эластических свойств артериальной стенки выполнялось неинвазивным методом с оценкой двух ключевых индексов: сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), отражающего истинную жесткость артерий, и лодыжечно-плечевого индекса (ABI), характеризующего степень стенозирующего поражения. Измерения проводились отдельно для правых и левых конечностей с расчетом R-CAVI, L-CAVI, R-ABI и L-ABI.

Таблица 9 – Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на эхокардиографические параметры пациентов, включенных в исследование

Показатель	Опытная группа: стандартная КР + ИГГТ (n=51)	Контрольная группа: стандартная КР (n=51)	p 1-2 группы
ЛП, мм до	43,0 (41,0; 46,0)	41,0 (39,0; 44,0)	0,0099*
ЛП, мм после	40,0 (38,0; 43,0)	40,0 (38,0; 42,0)	0,34
p до и после	<0,0001*	0,0002*	

<i>Продолжение Таблицы 9</i>			
Дельта, мм	2,0 (1,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,5)	<0,0001*
КДР, мм до	55,0 (52,0; 57,0)	55,0 (52,0; 57,0)	0,42
КДР, мм после	52,0 (47,5; 55,0)	53,0 (50,0; 55,0)	0,082
р до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта, мм	3,0 (1,0; 5,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0004*
КСР, мм до	37,0 (37,0; 39,0)	37,0 (37,0; 39,0)	0,34
КСР, мм после	36,0 (33,3; 37,0)	35,0 (35,0; 37,0)	0,28
р до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта, мм	2,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,22
ФВ, % до	46,0 (45,0; 47,5)	48,0 (45,0; 49,0)	0,06
ФВ, % после	50,0 (48,0; 54,0)	49,0 (47,0; 54,0)	0,08
р до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта, %	4,0 (3,0; 7,0)	1,0 (1,0; 4,0)	<0,0001*
Примечание - данные представлены в виде медианы, Me (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); *- статистически значимо (р <0,05); КР - кардиореабилитация; ИГГТ - интервальная гипоксии-гипероксическая тренировка; ЛП - левое предсердие; КДР - конечный диастолический размер; КСР - конечный систолический размер; ФВ - фракция выброса			

При анализе показателей АВІ статистически значимых различий между группами ИГГТ и контроля выявлено не было. Как исходные значения индексов, так и показатели, зарегистрированные после завершения реабилитационного курса, оставались сопоставимыми. Более того, величина изменений (дельта) R-ABІ и L-ABІ в процессе наблюдения также не имела достоверных межгрупповых различий, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния проведенного лечения на данный показатель в течение двухнедельного периода (Таблица 10).

Таблица 10 – Влияние интервальных гипокси-гипероксических тренировок на артериальную жесткость пациентов, включенных в исследование

Показатель	Стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Стандартное лечение (n=51)	p
R-CAVI до	10,2 (9,45; 10,9)	10,1 (9,4; 11,05)	0,474
R-CAVI после	9,7 (9,1; 10,1)	9,7 (9,15; 10,55)	0,1796
P	<0,0001*	<0,0001*	-
Дельта	0,5 (0,0; 1,1)	0,2 (0,0; 0,7)	0,05
L-CAVI до	10,2 (9,5; 10,75)	10,0 (9,1; 10,6)	0,1507
L-CAVI после	9,6 (9,0; 10,15)	9,4 (8,75; 10,0)	0,1298
P	<0,0001*	<0,0001*	-
Дельта	0,4 (0,05; 1,0)	0,4 (0,0; 0,9)	0,3438
R-ABI до	1,04 (1,0; 1,09)	1,05 (0,92; 1,12)	0,49
R-ABI после	1,07 (1,03; 1,12)	1,06 (0,97; 1,12)	0,14
P	0,0084	0,0140	-
Дельта	0,03 (-0,02; 0,06)	0,01 (-0,005;0,04)	0,29
L-ABI до	1,06 (0,96; 1,10)	1,05 (0,92; 1,11)	0,29
L-ABI после	1,06 (1,01; 1,12)	1,08 (0,92; 1,11)	0,33
P	0,3262	0,2044	-
Дельта	0,01 (-0,045; 0,05)	0,01 (-0,045; 0,045)	0,404

Примечание - данные представлены в виде медианы, Me (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); \*- статистически значимо (p <0,05); R-CAVI - правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; L-CAVI - левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; R-ABI - правый лодыжечно-плечевой индекс, L-ABI - левый лодыжечно-плечевой индекс

Значения L-CAVI до начала реабилитации, а также после ее завершения у пациентов двух групп статистически значимо не различались, также как и не различалась его дельта (изменения показателя после реабилитации).

В то же время, дельта изменения правого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (R-CAVI) при включении ИГГТ в программу реабилитации превышала дельту изменений R-CAVI пациентов, получавших стандартную программу

реабилитации 0,5 (0,0; 1,1) против 0,2 (0,0; 0,7) ( $p=0,05$ ), хотя сами значения R-CAVI до и после реабилитации у пациентов двух групп статистически значимо не различались.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что включение ИГГТ в программу реабилитации позволяет улучшить функционирование сердца, оцениваемое по данным УЗИ, а также вызывает тенденцию к уменьшению жесткости артериальной сосудистой стенки.

### 3.6. Динамика липидного профиля и маркера сердечной недостаточности

Показатели липидного обмена (уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов), а также концентрация глюкозы в сыворотке крови у пациентов двух групп статистически значимо не различались как до начала реабилитации, так и после ( $p>0,05$ ). При этом как проведение классических реабилитационных мероприятий, так и проведение реабилитации с добавлением ИГГТ приводило к статистически значимому снижению всех изучаемых показателей (уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и глюкозы).

Концентрация NT-proBNP у пациентов двух групп до начала реабилитации достоверно не различалась ( $p>0,05$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на показатели липидного обмена и маркера сердечной недостаточности пациентов, включенных в исследование

Показатель	КР + ИГГТ (n=51)	КР (n=51)	p 1-2
ОХС, ммоль/л до	5,4 (4,47; 6,61)	4,84 (4,35; 6,06)	0,089
ОХС, ммоль/л после	3,41 (3,04; 4,06)	3,44 (3,06; 4,01)	0,45
p до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта	2,02 (0,89; 2,82)	1,61 (0,84; 2,43)	0,13
ЛПНП, ммоль/л до	3,46 (2,5; 4,59)	2,99 (2,56; 4,06)	0,22
ЛПНП, ммоль/л после	1,67 (1,35; 2,21)	1,79 (1,58; 2,2)	0,22
p до и после	<0,0001*	<0,0001*	

<i>Продолжение Таблицы 11</i>			
Дельта	1,67 (0,64; 2,66)	1,3 (0,61; 2,09)	0,19
ТГ, ммоль/л до	1,53 (1,08; 1,92)	1,4 (1,015; 1,79)	0,38
ТГ, ммоль/л после	1,07 (0,89; 1,37)	1,16 (0,82; 1,65)	0,32
р до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта	0,36 (0,03; 0,72)	0,19 (0,01; 0,49)	0,098
Глюкоза, ммоль/л до	6,3 (5,74; 7,91)	6,36 (5,9; 7,88)	0,49
Глюкоза, ммоль/л после	5,94 (5,46; 6,63)	5,93 (5,45; 6,45)	0,34
р до и после	<0,0001*	<0,0001*	
Дельта	0,66 (0,14; 1,12)	0,51 (0,13; 1,37)	0,4
NT-proBNP, пг/мл, до Ме (Q25; Q75)	551,0 (283,10; 976,65)	659,20 (306,65; 851,50)	0,331
NT-proBNP, пг/мл, после Ме (Q25; Q75)	234,3 (149,65; 442,45)	432,20 (139,55; 721,65)	0,042*
Р	<0,0001*	<0,0001*	-
Дельта	250,7 (115,7; 564,1)	192,9 (109,45; 290,5)	0,0243*
Примечание - данные представлены в виде медианы, Ме (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); *- статистически значимо (р <0,05); КР - кардиореабилитация; ИГГТ - интервальная гипоксии-гипероксическая тренировка; ОХС - общий холестерин; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ТГ - триглицериды; NT-proBNP - N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида			

Проведение реабилитации вызывало статистически значимое снижение данного маркера в обеих группах, однако в группе пациентов, получавших ИГГТ в дополнение к основной программе, прирост был более выраженный: 250,7 (115,7; 564,1) пг/мл против 192,9 (109,45; 290,5) пг/мл;  $p=0,0243$ . Это приводило к тому, что к концу реабилитации концентрация NT-proBNP у пациентов первой группы была статистически значимо ниже значений пациентов второй группы, получавших стандартную реабилитацию ( $p=0,042$ ).

Таким образом, полученные результаты также подтверждают, что включение ИГГТ в программу комплексной реабилитации пациентов после ИМ и ХСН улучшает функциональное состояние пациентов, уменьшает выраженность сердечной недостаточности, маркером которой является NT-proBNP.

### 3.7. Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на ФК ХСН пациентов, включенных в исследование

В рамках настоящего исследования произведена оценка динамики ФК ХСН, оцениваемого в зависимости от пройденной дистанции в ТШХ (Рисунки 7-8).

В ходе анализа не выявлено статистически значимых различий в значении ФК ХСН до начала реабилитации между пациентами двух групп медианы ФК ХСН составили: 2,0 (2,0; 2,0) и 2,0 (2,0; 2,0),  $p=0,38$ . После завершения реабилитации пациенты опытной и контрольной групп также статистически значимо не различались между собой по медиане ФК ХСН ( $p>0,05$ ), но у пациентов обеих групп уменьшился ФК ХСН на один ФК: 1,0 (1,0; 2,0) ФК ХСН у пациентов опытной группы и 1,0 (1,0; 2,0) ФК ХСН у пациентов контрольной группы ( $p<0,001$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на ФК ХСН пациентов, включенных в исследование

Показатель	Опытная группа: стандартное лечение + ИГГТ (n=51)	Контрольная группа: стандартное лечение (n=51)	p
ФК класс ХСН до лечения, Ме (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,38
ФК класс ХСН после лечения, Ме (Q25; Q75)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,16
p до и после	<0,001*	<0,001*	
Дельта	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,24
I ФК ХСН, n (%) до лечения	0 (0)	0 (0)	1,00
I ФК ХСН, n (%) после лечения	37 (72,5)	33 (64,7)	0,52
II ФК ХСН, n (%) до лечения	46 (90,2)	44 (86,2)	0,76
II ФК ХСН, n (%) после лечения	14 (27,5)	17 (33,3)	0,667

<i>Продолжение Таблицы 12</i>			
III ФК ХСН, n (%) до лечения	5 (9,8)	7 (13,7)	0,76
III ФК ХСН, n (%) после лечения	0 (0,00)	1 (1,96)	0,99
Примечание - данные представлены в виде абсолютного числа n, если не указано другое; числовые значения в круглых скобках - в виде относительного числа больных в %; Me (Q25; Q75) - медиана (интерквартильный размах); *- статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ИГГТ - интервальная гипокси-гипероксическая терапия; ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность			

На Рисунке 7 показано перераспределение пациентов основной группы по функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) в результате проведенного лечения с применением интервальных гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ). Анализ круговых диаграмм позволяет проследить отчетливую положительную динамику: исходно доля лиц с наиболее тяжелым, III ФК, составлявшая 9,8%, после завершения курса ИГГТ полностью нивелировалась (снижение до 0%). Одновременно с этим зафиксировано формирование новой когорты пациентов с I ФК, удельный вес которых достиг 72,5%. Закономерным следствием явилось и сокращение доли больных со II ФК - с исходных 90,2% до 27,5% после вмешательства. Таким образом, в группе ИГГТ наблюдалось отчетливое смещение функционального статуса в сторону более легких классов, что свидетельствует о существенном улучшении толерантности к нагрузкам и клинического состояния пациентов.

В контрольной группе, получавшей только стандартную реабилитационную программу, также регистрировались позитивные сдвиги (Рисунки 7 и 8). После завершения курса лечения здесь также произошло формирование группы пациентов с I ФК ХСН, составившей 64,7%. Соответственно, уменьшилась доля лиц с более высокими функциональными классами: процент пациентов со II ФК снизился до 33,3%, а с III ФК - до 1,96%. Важно отметить, что у одного участника контрольной группы, несмотря на проведенное лечение, сохранялись проявления ХСН, соответствующие III ФК (детализация представлена в Таблице 12).

Несмотря на более выраженную визуальную динамику в основной группе, при проведении статистического анализа распределения частот функциональных

классов ХСН после завершения реабилитации достоверных различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Это позволяет заключить, что обе программы - как стандартная, так и дополненная ИГГТ - демонстрируют сопоставимую эффективность в отношении улучшения функционального статуса пациентов с ХСН в рамках двухнедельного курса.

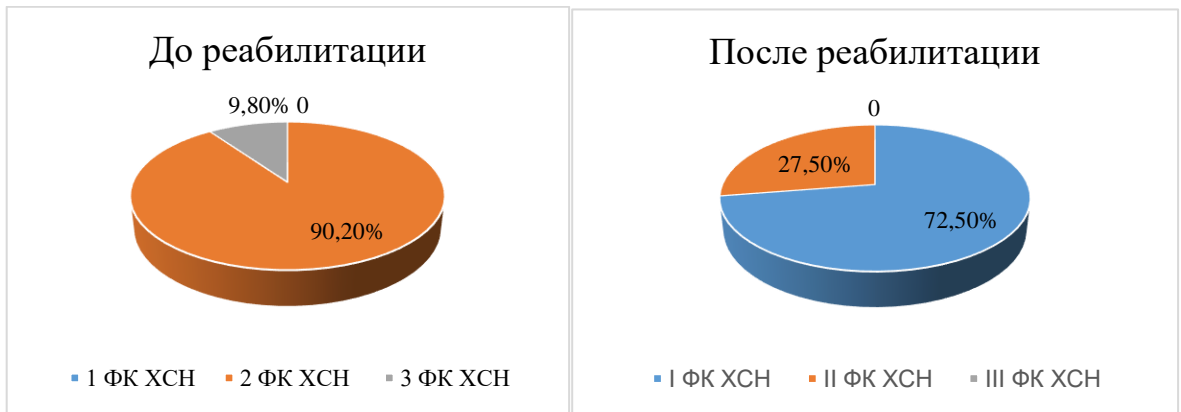


Рисунок 7 – Динамика ФК ХСН в группе с ИГГТ

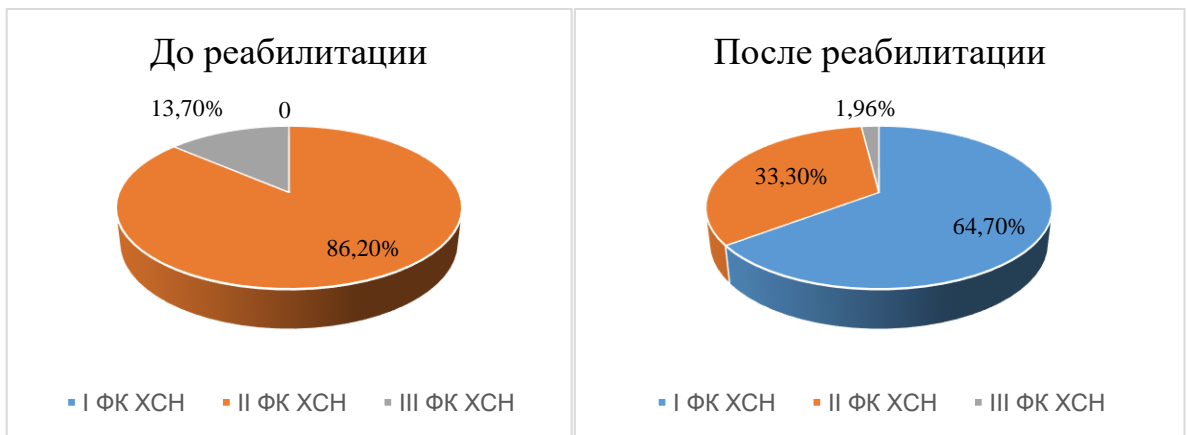


Рисунок 8 – Динамика ФК ХСН в группе без ИГГТ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при проведении реабилитации улучшается функциональное состояние пациентов, оцениваемое по ФК ХСН, при этом, добавление в программу ИГГТ не вносит достоверного вклада в данный процесс.

### 3.8. Безопасность терапии ИГГТ

Большинство пациентов хорошо переносило ИГГТ, неблагоприятных событий, таких как возникновение приступов стенокардии, синкопальных и пресинкопальных состояний, нарушений ритма, снижение и повышение САД и ДАД за время проведения исследования отмечено не было. У четырнадцати пациентов (27,5%) во время первых одной-трех процедур возникали невыраженные побочные эффекты, такие как ощущения нехватки воздуха у 4 пациентов (7,9%), головокружение - у 3 пациентов (5,9%), сонливость - у 5 пациентов (9,8%), учащенное сердцебиение - у 2 пациентов (3,9%). После дополнительных разъяснений и увеличении концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси симптомы у этих пациентов полностью исчезли, они продолжили лечение и закончили полный курс процедур.

### 3.9. Клинический пример

Пациент К., 65 лет переведен на 14-е сутки от начала острого инфаркта миокарда в стационарное отделение медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями с диагнозом: ИБС: Q-инфаркт миокарда переднебоковой области с циркулярным поражением верхушки ЛЖ, подострая стадия. Атеросклероз коронарных артерий. ЧТКА и стентирование ПМЖА. Гипертоническая болезнь 3 стадия, контролируемая АГ. Ожирение 1 ст. Риск 4. ХСН 1 стадии (2 А), ФК 2. (ФВ 43% по Симпсону).

При поступлении жалобы на одышку при ходьбе, ухудшение переносимости привычных нагрузок, общую слабость. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. ИМТ 32,3 кг/м<sup>2</sup>. При пальпации нижних конечностей определялась пастозность голеней и стоп. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный. ЧСС 80 ударов в минуту. АД 140/80 мм рт. ст. При

пальпации живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, при пальпации край ее ровный, умеренно болезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Данные коронароангиографии (КАГ): ствол ЛКА с неровностью контуров, ПМЖА окклюзирована, ОА стеноз 50%, ПКА стеноз 30-60%. Проведено стентирование ПМЖА стентом с лекарственным покрытием. При обследовании в общеклиническом анализе крови без особенностей, в биохимическом анализе крови повышение уровня показателей липидного обмена и маркера ХСН NT-proBNP. Общий анализ мочи без особенностей. ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин, ЭОС отклонена вправо, динамика трансмурального поражения передне-перегородочной области с циркулярным вовлечением верхушки ЛЖ. При ЭХО-КГ исследовании расширение полости ЛП, ЛЖ. Гипокинез н/з МЖП, верхушки ЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Снижение сократительной способности ЛЖ с умеренным снижением ФВ (Таблица 13).

При измерении жесткости сосудистой стенки выявлено увеличение артериальной жесткости по индексу САVI и возраста артерий (80 лет). Проподимость артерий нижних конечностей по индексу АVI в пределах нормы (Таблица 14).

По результатам нейропсихологического тестирования выявлены признаки субклинической выраженной тревоги и умеренно выраженной ситуативной тревожности. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) наблюдалась лёгкая степень когнитивных нарушений, а оценка качества жизни EQ-5D-5L соответствовала среднему уровню проблем (Таблица 15).

Показатели гипоксического теста говорили о среднем уровне устойчивости к гипоксии (Таблица 16). Толерантность к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы соответствовала II ФК (390 метров) при уровне переносимости физической нагрузки по шкале Борга 14 баллов (довольно тяжело).

Была проведена медицинская реабилитация по предлагаемому способу: 1) диетотерапия стол №10И-2, 2) лекарственная терапия (тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, лизиноприл 10 мг 1 раз в сутки,

метопролол 12,5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг 2 раза в сутки, дапаглифлозин 10 мг 1 раз утром, аторвастатин 80 мг вечером), 3) образовательная школа для пациентов после инфаркта миокарда, 4) физическая реабилитация: двигательный режим №3, степень активности 4А, через 5 дней расширен до 4Б, ЛФК №3, через 5 дней №4, дозированная пешая ходьба до 800 метров со скоростью 80-90 шагов в минуту с ЧСС 80-85 ударов в минуту, подъем по лестнице на 1-2 этажа со скоростью 1 ступень/сек., велотренажер 25-40 Вт, 5) психологическое тестирование с последующим мотивационным консультированием и курсом процедур на программно-аппаратном резонансно-акустическом реабилитационном комплексе, 6) курс из 10 процедур ИГГТ, учитывая средний уровень устойчивости к гипоксии по результатам ГТ, длительность первых двух процедур составляла 30 минут с минимальной концентрацией O<sub>2</sub> 12%.

Таблица 13 – Показатели ЭХО-КГ, липидного обмена и маркера ХСН

Показатели	До курса реабилитации	После курса реабилитации
Эхо-КГ		
КДР ЛЖ (см)	6,2	5,3
КСР ЛЖ (см)	4,3	3,8
ЛП (см)	4,1	4,1
МЖП (см)	1,2	1,1
ЗСЛЖ (см)	1,1	1,1
Ve/Va	<1,0	<1,0
ФВ (%)	43	50
Липидный спектр		
ОХС (ммоль/л)	5,24	4,24
ТГ (ммоль/л)	3,36	1,85
ЛПНП (ммоль/л)	2,58	2,21
ЛПВП (ммоль/л)	1,58	1,86
Маркер ХСН		
NT-proBNP (пг/мл)	210,2	141,9

Затем на 4-ый день на основании улучшения переносимости гипоксии (увеличение времени достижения минимального уровня SpO<sub>2</sub> до 145 сек.,

снижение степени увеличения ЧСС от исходного до 9,5%) фракция O<sub>2</sub> была снижена на 1% и оставалась неизменной на уровне 11% до конца курса тренировок, а продолжительность тренировки была увеличена до 40 минут.

Максимальная концентрация O<sub>2</sub> в гипероксической газовой смеси составляла 35% для достижения исходного уровня SpO<sub>2</sub>. Количество циклов гипоксии-гипероксии составляло 5-8 циклов за одну тренировку, средняя продолжительность гипоксической фазы 210 секунд, гипероксической фазы - 90 секунд.

К моменту выписки на 14 сутки была оценена динамика основных критериев эффективности кардиореабилитации: одышка при ходьбе практически не беспокоит, отеков нижних конечностей нет, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 65 уд/мин, снизились уровни общего холестерина, ЛПНП, ТГ и NT-proBNP. По данным ЭХО-КГ зарегистрирована положительная динамика в виде прироста показателя - ФВ 50% (Таблица 13).

При повторном измерении жесткости сосудистой стенки была выявлена слабо положительная динамика в виде незначительного уменьшения индекса CAVI, снизился уровень тревожности, улучшилось качество жизни (Таблицы 14, 15). По результатам повторного гипоксического теста улучшилась адаптация к гипоксии (увеличение времени достижения минимального уровня SpO<sub>2</sub>, снижение степени увеличения ЧСС от исходного, увеличение гипоксического индекса) (Таблица 16). Дистанция ТШХ 491 метров (увеличение дистанции на 101 м, клинически значимый результат лечения) при уровне переносимости физической нагрузки по шкале Борга 12 баллов, что соответствует 1 ФК ХСН. Даны рекомендации по лечению и выдана на руки памятка по дальнейшему расширению двигательной активности.

Таблица 14 – Показатели артериальной жесткости

Показатели	До курса реабилитации	После курса реабилитации
R-ABI	1,09	1,11
R-CAVI	10,2	9,8
L-ABI	1,06	1,11
L-CAVI	10,5	9,5

Таблица 15 – Показатели нейропсихологического тестирования

Показатели	До курса реабилитации	После курса реабилитации
Оценка качества жизни EQ-5D-5L (индекс здоровья)	0,765	0,815
Тест МоСА (баллы)	25	29
Уровень тревоги (HADS) (баллы)	8	4
Уровень депрессии (HADS) (баллы)	5	2

Таблица 16 – Значения индикаторов переносимости гипоксии

Показатели	До курса реабилитации	После курса реабилитации
Гипоксический индекс	8,3	12,5
Степень увеличения ЧСС от исходного (%)	11,5	7,5
Длительность времени до достижения минимального уровня SpO <sub>2</sub> (сек)	73	393

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кардиореабилитация является неотъемлемой частью ведения больных, перенесших инфаркт миокарда, способствуя улучшению их физической работоспособности и функционального состояния сердечно-сосудистой системы [143]. Актуальным направлением остается разработка и совершенствование немедикаментозных методов лечения, направленных на снижение риска повторных осложнений [239].

Метод интервальной гипокси-гипероксической терапии (ИГГТ) давно используется в кардиологии [48], а современные исследования нацелены на повышение его эффективности через оптимизацию протоколов [52]. Так, в исследовании с участием 40 пациентов с ИБС (стенокардия II-III ФК) курс ИГГТ на фоне базисной терапии привел к значимому приросту толерантности к нагрузке (время теста увеличилось на 34,1%, МЕТ - на 15,8% при минимальной динамике в контроле), улучшению липидного профиля (снижение ОХС и ТГ) и нормализации гемодинамических показателей (АД, ЧСС) [25].

Механизмы положительного действия гипоксических тренировок изучаются в том числе на животных моделях. В работе Сюй У.К. с соавт. (2011) на крысах с моделированным инфарктом миокарда (перевязка коронарной артерии) было показано, что курс гипобарической гипоксии способствует уменьшению зоны некроза, улучшению коронарного кровотока, активации ангиогенеза (рост плотности капилляров и экспрессии VEGF в периинфарктной зоне) и усилению фосфорилирования белков теплового шока [245].

Более перспективным направлением в развитии гипоксически-гипероксических тренировок признается использование гипероксических пауз вместо нормоксических. Это подтверждается как экспериментальными, так и клиническими исследованиями. В работе Сазонтовой и соавт. [1] на животных убедительно доказано, что ИГГТ превосходит ИГНТ по способности повышать толерантность к нагрузкам и корректировать основные факторы риска

(гипертензию, дислипидемию, стенокардию, ожирение, стресс).

Клинические наблюдения показывают, что замена нормоксии на гипероксию (30-35% O<sub>2</sub>) усиливает защитные АФК-сигнальные пути без углубления гипоксии [1]. Для пожилых коморбидных пациентов это имеет особое значение: ИГГТ лучше переносится, позволяет удлинять время гипоксической экспозиции без риска гипоксемии [173] и эффективно улучшает функцию кардиореспираторной системы [174]. Дополнительным преимуществом метода является его нейропротективный потенциал в гериатрической практике [167].

Таким образом, совокупность имеющихся данных позволяет заключить, что интервальные гипоксические тренировки обладают доказанной эффективностью, а включение гипероксического компонента способно повысить клиническую результативность терапии [25, 52, 173].

В ходе настоящего исследования впервые проведена комплексная оценка безопасности и эффективности ИГГТ как метода медицинской реабилитации в сравнении со стандартной программой кардиореабилитации у пациентов пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда в подостром периоде (включая Q-ИМ и случаи с неполной реваскуляризацией) и имеющих хроническую сердечную недостаточность.

Было запланировано и получено достижение первичной КТ (изменение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы) при добавлении ИГГТ в стандартную программу 2-го этапа реабилитации пожилых пациентов с ХСН 2-3 ФК, перенесших ИМ, что проявлялось в большем увеличении пройденной дистанции в ТШХ у пациентов опытной группы: (51,0 (33,0; 86,0) против 30,0 (22,5; 56,0) м (p=0,001).

Из вторичных КТ отмечалась лучшая динамика уровня NT-proBNP, классического маркера тяжести и прогноза сердечной недостаточности по данным биохимического анализа крови, уровня тревоги по шкале HADS, улучшение КЖ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ходе теста EQ-5D-5L, улучшение когнитивных функций пациентов по значению шкалы MoCA, а так же улучшение сократительной функции ЛЖ (ФВ) по данным УЗИ сердца на фоне ИГГТ.

Дополнительно к изучаемым параметрам выявилось улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики: КДР ЛЖ и размера ЛП у пациентов опытной группы.

Отметим, что как в опытной, так и в контрольной группах за время выполнения программ КР происходило статистически значимое снижение САД, ДАД, ЧСС, КСР, уровня ОХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы крови по сравнению с исходными показателями.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследований применения ИГГТ при аортокоронарном шунтировании, ИМ. Так, в работе на пациентах в возрасте от 43 лет с ИМ, перенесших ангиопластику с имплантацией стента, без указаний на наличие ХСН гипоксические тренировки (21 сеанс продолжительностью по 90 мин.) вызывали статистически значимое улучшение толерантности к физической нагрузке и благоприятные изменения показателей гемодинамики ЛЖ: КДР, КСР, ФВ [244].

Эффективность ИГГТ у пациентов в подостром периоде инфаркта миокарда (без зубца Q) была подтверждена в проспективном исследовании [57]. Добавление ИГГТ к стандартной реабилитационной программе привело к достоверно более значимому улучшению как функциональных, так и структурно-функциональных показателей сердца. В группе ИГГТ дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 40,9%, что было существенно выше, чем в контроле (+28%,  $p < 0,05$ ). Межгрупповая разница достигла 13,7% ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика затронула и параметры ремоделирования левого желудочка. Применение ИГГТ сопровождалось значимым снижением КДО (на 14%), КСО (на 19,4%) и ИММ ЛЖ (на 11,6%) ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения аналогичные показатели изменились незначительно. Сравнение конечных значений подтвердило преимущество ИГГТ: КДО и КСО были ниже на 12,4% и 16,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Также на фоне ИГГТ зафиксировано увеличение фракции выброса на 12,2% ( $p < 0,05$ ), отсутствовавшее в контроле.

В другом исследовании на небольшом количестве пациентов ( $n = 16$ ) в возрасте от 50 лет (8 с ИМ в анамнезе и 8 без него) в группе больных с

использованием метода ИГНТ (15 сеансов) в течение 3 недель по сравнению с контрольной группой нормоксии увеличивалось пиковое потребление кислорода, содержание артериального кислорода, а также переносимость физической нагрузки [170], что согласуется с нашими результатами (увеличение пройденного расстояния в ТШХ). Также хочется отметить, что более выраженный прирост дистанции ТШХ в опытной группе по сравнению с контрольной является клинически важным для пожилого пациента с ХСН, т.к. нагрузка в ходе теста соизмерима с обычной физической нагрузкой при решении бытовых задач [30].

Однако в данных работах при оценке эффективности ИГГТ не делался акцент на больных  $\geq 60$  лет, в том числе с наличием ХСН, как в нашей работе.

В ходе настоящей работы было запланировано и получено достижение первичной КТ (изменение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы) при добавлении ИГГТ в стандартную программу реабилитации пациентов с ХСН, перенесших ИМ. При этом статистически значимого влияния ИГГТ на показатели гемодинамики (САД, ДАД и ЧСС в покое) нами не получено, по сравнению в данными метаанализа, включавшего 14 исследований с 320 пациентами с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, нарушениями сердечного ритма (аритмии), пороками сердца (врожденные пороки сердца) и хронической сердечной недостаточностью из группы интервальной гипоксии-нормоксии (ИГНТ) или группы ИГГТ и 111 пациентов из контрольной группы, где отмечалось снижение ЧСС, САД и ДАД в покое после лечения [Средняя разница (СР) = -5,35 уд/мин, 95% доверительный интервал (ДИ) от -9,19 до -1,50,  $p=0,006$ ], СР= -13,72 мм рт.ст., 95% ДИ от -18,31 до -9,132,  $p<0,001$  и СР= -7,88 мм. рт.ст., 95% ДИ от -13,163 до -2,601,  $p=0,003$ ] соответственно [223]. Так как влияние ИГГТ имеет накопительный эффект, полученные данные можно объяснить коротким курсом ИГГТ (10 процедур), недостаточным для возникновения значимых изменений показателей гемодинамики.

Схожее влияние ИГГТ, как и в нашей работе было отмечено в работе Карамовой И.М. с соавторами (2020), где у пациентов с ИБС как со стабильной (III ФК), так и с нестабильной стенокардией было показано, что ИГГТ на фоне

уменьшения количества приступов стенокардии приводила к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке в обеих группах, оцениваемое методом ТШХ: прирост пройденной дистанции у пациентов с нестабильной стенокардией составил 26,4% (до гипокситерапии  $327 \pm 17$  м, после нее -  $417 \pm 25$  м;  $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов со стабильной стенокардией эта величина возросла на 45,6% (до гипоксических тренировок  $321 \pm 18$  м, после них -  $458 \pm 22$  м;  $p < 0,05$ ) [57, 63].

Полученные в нашем исследовании данные по улучшению когнитивных функций у пациентов с ИМ и ХСН, оцениваемой по шкале MoCA, во многом соответствуют результатам плацебо-контролируемого клинического исследования, включавшего 34 пациента пожилого возраста дневного гериатрического стационара с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, с различными нарушениями сердечного ритма и хронической сердечной недостаточностью, где было показано, что при включении курса ИГГТ в программу реабилитации когнитивные возможности пациентов значительно улучшились по сравнению с пациентами на стандартной программе: прирост значений в тесте деменции составил +16,7% против +0,39%,  $p < 0,001$ ), в тесте рисования часов +10,7% против 8%,  $p = 0,031$ ). Также, дистанция, пройденная в 6-минутном тесте, увеличилась в обеих группах реабилитации, однако достоверно больше в группе ИГГТ - +24,1% против +10,8%,  $p = 0,021$ ) [4, 178].

Можно предположить, что выявленное в настоящем исследовании улучшение функционального состояния по ТШХ у больных с ИМ и ХСН при добавлении ИГГТ к стандартной программе реабилитации, может быть связано не только с улучшением функционального статуса ХСН, но и с повышением у них когнитивных способностей [91].

В ходе настоящего исследования статистически значимых изменений параметров артериальной ригидности в группе пациентов, получавших интервальную гипокси-гипероксическую терапию (ИГГТ), зарегистрировано не было. Вместе с тем обращает на себя внимание тенденция к снижению индекса R-SAVI после завершения курса ИГГТ, что может свидетельствовать о начале

позитивных сдвигов в эластических свойствах сосудистой стенки. Как известно, уменьшение жесткости артерий способствует снижению постнагрузки на миокард и улучшению диастолической функции левого желудочка [119]. Выявленная тенденция к снижению R-SAVI сопровождалась достоверным уменьшением уровня NT-proBNP в основной группе по сравнению с контролем, что косвенно указывает на снижение степени объемной перегрузки и напряжения миокарда [205].

Полученные результаты отличаются от данных А.А. Беставашвили и соавт., которые продемонстрировали значимое снижение артериальной жесткости (индекса аугментации с  $19 \pm 3$  до  $15 \pm 4$ ) на фоне ИГГТ у пациентов с метаболическим синдромом. В указанном исследовании участвовали 10 человек (6 мужчин, 4 женщины) в возрасте от 29 до 64 лет, у которых также наблюдалось уменьшение массы тела и улучшение липидного профиля (снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов с высоким уровнем статистической значимости) [10]. Вероятным объяснением различий может служить существенно более молодой возраст пациентов в работе А.А. Беставашвили по сравнению с контингентом нашего исследования.

В настоящем исследовании показано, что добавление к стандартной программе реабилитации курса ИГГТ снижает выраженность тревоги, оцениваемой по шкале HADS, и улучшает КЖ, оцениваемое с помощью ВАШ в ходе теста EQ-5D-5L. Однако стоит отметить, что балл по шкале как тревоги, так и депрессии HADS был невысоким; это свидетельствует о том, что по известным критериям валидационной оценки [14] у наших пациентов исходно не было ярко выраженной тревоги и депрессии. В работе Ениной Т.Н. и др. (2008) также было показано, что при ИМ в сочетании с ХСН показатели депрессии и тревоги были умеренно выражены, а применение методов реабилитации способствовало уменьшению психоэмоциональных нарушений, оцениваемых с помощью тестов Спилберга и Бэка [16]. В отличие от пациентов перенесших ИМ в сочетании с ХСН в нашем исследовании у пациентов с хронической ИБС и стенокардией напряжения II и III ФК в другом исследовании, включение в комплексную терапию ИГГТ

приводило к статистически значимому снижению показателей по шкале «депрессия» HADS после тренировок с  $6,5 \pm 2,9$  до  $5,1 \pm 2,8$  ( $p = 0,02$ ). По шкале «тревога» HADS в группе с ИГГТ также отмечалось значимое снижение значений с  $8,6 \pm 2,3$  до  $6,2 \pm 3,1$  ( $p = 0,08$ ), в то время как в группе контроля без ИГГТ достоверных изменений по оценочным шкалам опросника HADS не наблюдалось [38].

Наши данные по улучшению после ИГГТ таких показателей КЖ, как физическая активность, способность к самообслуживанию и общее удовлетворение жизнью с повышением балла по шкале ВАШ сопоставимы с исследованием у пациентов с острым Q- или не Q-ИМ, полной или частичной реваскуляризацией миокарда не пожилого возраста (50-59 лет), у которых при комплексной кардиореабилитации, с включением психологической реабилитации было отмечено улучшение показателей КЖ и повышение толерантности к физическим нагрузкам, что отражалось в улучшении показателей ВАШ в ходе теста EQ-5D [74]. Однако в отличие от нашего исследования в данной работе ИГГТ не применялась.

При другой сердечно-сосудистой патологии, в частности, у пациентов с церебральным ишемическим инсультом в возрасте от 63 до 75 лет, использование ИГГТ оказало положительное влияние на уровень активности и участия в повседневной деятельности и самообслуживания по шкале активности повседневной жизни Ривермид, на уровень индекса активности повседневной жизни Бартела и общей двигательной активности по индексу мобильности Ривермид, что способствовало снижению уровня стресса и тревожности, улучшению настроения и эмоционального состояния [34].

Положительное влияние ИГГТ на снижение уровня тревожности во всех этих случаях, вероятно, связано с активацией анаэробного пути производства энергии, что может сопровождаться уменьшением продукции активных форм кислорода по сравнению с аэробным метаболизмом. Снижение активных форм кислорода может снизить окислительный стресс и гликирование, которые считаются факторами, способствующими развитию неврологических и психических расстройств, включая тревожность [59]. Кроме того, кратковременная гипоксия может

представлять легкий стресс для нейронов, стимулируя их адаптационные механизмы, что способствует энергетической эффективности и может улучшать нейропластичность [68].

Одним из наиболее значимых результатов исследования явилось достоверное снижение уровня NT-proBNP в группе пациентов, получавших ИГГТ ( $p=0,042$ ), тогда как в контрольной группе аналогичной тенденции не наблюдалось.

NT-proBNP, секретируемый кардиомиоцитами левого желудочка в условиях повышенного стресса стенки, является ключевым в диагностике и оценке тяжести сердечной недостаточности. Снижение его уровня в процессе лечения свидетельствует о положительной динамике со стороны сердечно-сосудистой системы. Существуют косвенные подтверждения того, что гипоксические тренировки могут способствовать достижению подобных позитивных сдвигов. Так, в исследовании Muangritdech и соавт. [166] у пациентов с артериальной гипертензией после курса пассивных гипоксически-нормоксических воздействий отмечено улучшение эндотелиальной функции и повышение уровня оксида азота на фоне нормализации АД. Кроме того, данные систематического обзора [223] указывают на наличие антигипертензивного эффекта при использовании интервальной гипокси-гипероксической терапии (ИГГТ).

В настоящем исследовании не было зафиксировано статистически значимого влияния ИГГТ на показатели углеводного и липидного обмена (глюкоза, общий холестерин, ЛПНП, триглицериды) у пациентов после инфаркта миокарда с ХСН. Отсутствие ожидаемой динамики, вероятно, обусловлено двумя факторами: высокой приверженностью пациентов данной категории к регулярному приему гиполипидемических препаратов и относительно короткой (2 недели) продолжительностью курса реабилитации.

Метаболические эффекты интервальной гипокси-гипероксической терапии продемонстрированы как в клинических, так и в фундаментальных исследованиях. Так, в работе Глазачева и соавт. [180] у пациентов с метаболическим синдромом после пяти недель ИГГТ зафиксировано снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и глюкозы. Сходные данные получены в экспериментах на животных и при

изучении здоровых добровольцев: воздействие умеренной гипоксии вызывает изменения в активности митохондриальных ферментов, перестройку соотношения гликолиза и  $\beta$ -окисления жирных кислот, что закономерно отражается на показателях липидного и углеводного обмена [186, 240, 246]. Не исключено, что определенный вклад в эти изменения вносят подавление аппетита и повышение энергетических затрат [172, 183].

Комплексная оценка клинической картины и результатов теста с 6-минутной ходьбой позволила проанализировать изменение распределения функциональных классов ХСН в обеих группах. В группе ИГГТ отмечена выраженная положительная динамика: доля пациентов с III ФК сократилась с 9,8% до 0, при этом сформировалась группа больных с I ФК, составившая 72,5%. Удельный вес пациентов со II ФК уменьшился до 27,5% за счет перехода части больных в категорию с I ФК. Таким образом, включение ИГГТ в программу реабилитации способствует улучшению функционального статуса пациентов, что отражает повышение толерантности к физическим нагрузкам и, как следствие, качества жизни.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика: доля пациентов со II ФК снизилась с 86,2% до 33,3%, а с III ФК - с 13,7% до 1,96% вследствие перехода в более легкие функциональные классы. Однако, как было показано ранее, прирост толерантности к нагрузке (по данным ТШХ) в группе ИГГТ был статистически значимо выше, чем в контроле.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в частности в исследовании на 180 больных ишемической болезнью сердца оценено влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на работоспособность миокарда и толерантность к физической нагрузке пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты исследования показали увеличение индекса работоспособности миокарда на 24% ( $p < 0,05$ ), мощности пороговой нагрузки - на 51% ( $p < 0,05$ ), дистанции при тесте 6-минутной ходьбы - 46% ( $p < 0,01$ ), что способствовало улучшению переносимости физической нагрузки и уменьшению ФК ХСН [31]. В другой работе у пациентов с ХСН II-IV NYHA класс

на фоне ишемической кардиомиопатии курс адаптации к интервальной гипоксии приводил к достоверному улучшению функциональных показателей кардиореспираторной системы и расширению резервных аэробных возможностей организма, что обеспечило увеличение толерантности к физическим нагрузкам. [156].

В настоящей работе нежелательные явления (сонливость, чувство нехватки воздуха, головокружение, учащенное сердцебиение) в ходе первых процедур ИГГТ были невыраженными, непродолжительными и составляли 27,5%. После дополнительных разъяснений и увеличения концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси данные симптомы полностью исчезли к 2-3 процедуре, что позволило пациентам продолжить лечение и закончить полный курс реабилитации. Подобные симптомы испытывали пациенты в ходе других аналогичных исследований, однако серьезных нежелательных явлений, связанных с ИГГТ, так же, как и в настоящей работе, выявлено не было. Так, в работе Zagajnaa EE, et al. (2014) в группе ИГГТ частота возникновения всех побочных эффектов составляла 33,3%, в частности, головокружение было зафиксировано у 3 (11,1%) пациентов из 27, учащенное сердцебиение у 1 (3,7%), чувство нехватки воздуха у 5 (18,5%) [33]. Также в работе при применении ИГГТ перед аортокоронарным шунтированием у пациентов с ИБС уменьшались выраженность периоперационного ишемического повреждения миокарда, уровень тропонина I и концентрация сывороточного лактата. Никаких существенных осложнений или серьезных нежелательных явлений авторы во время ИГГТ не наблюдали [179]. В настоящем исследовании тренировки также хорошо переносились.

Важно подчеркнуть, что ИГГТ не вызывает оксидативного стресса при соблюдении стандартного протокола (гипоксия 10-12% O<sub>2</sub> по 3-5 мин, гипероксия 30-36% O<sub>2</sub>), поскольку предварительная активация антиоксидантных систем (СОД, каталаза, глутатион) обеспечивает эффективную нейтрализацию активных форм кислорода [60].

Важно отметить, что дозировка и ритм АФК-сигналов при ИГГТ строго контролируемы: длительность гипоксических интервалов (3-5 мин) и концентрация

O<sub>2</sub> подобраны так, чтобы избежать перехода от адаптивного ответа к повреждению [11, 66, 225]. Это делает ИГГТ безопасной альтернативой другим методам, вызывающим оксидативный стресс (например, интенсивным физическим нагрузкам у ослабленных пациентов) [179].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное изучение и внедрение программ кардиореабилитации (КР) для пожилых пациентов после инфаркта миокарда и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с включением современных методов, таких как интервальные гипоксии-гипероксические тренировки (ИГГТ), позволило существенно расширить понимание терапевтических и реабилитационных возможностей у данной категории больных. Проведенная работа подтвердила безопасность и эффективность КР для пожилых пациентов с учетом их коморбидности и ограниченных функциональных возможностей. Внедрение ИГГТ доказала свою ценность, улучшая толерантность к нагрузке и адаптационные резервы, что очень важно при ХСН. Полученные результаты создают научную основу для дальнейшей оптимизации методик КР, совершенствования клинических рекомендаций и разработки стандартизированных протоколов с ИГГТ, направленных на повышение качества жизни и улучшение прогноза у данной группы пациентов.

Результаты исследования показали, что включение ИГГТ в комплексную программу кардиореабилитации у пациентов данной категории в большей степени улучшает физическую работоспособность по сравнению со стандартной программой реабилитации, о чем говорит больший прирост пройденной дистанции ТШХ у пациентов в группе с ИГГТ на 21 м больше, чем у пациентов без ИГГТ. В ходе исследования установлено, что проведение курса кардиореабилитации как с включением ИГГТ, так и без ИГГТ позволяет улучшить функциональный класс ХСН как минимум на один ФК, что говорит о повышении толерантности к физическим нагрузкам и в целом качества жизни пациентов.

Анализ результатов лабораторных исследований, ЭХО-КГ параметров и показателей сосудистой жесткости у пациентов пожилого возраста после ИМ и с ХСН после проведения 2-ухнедельного курса кардиореабилитации с включением ИГГТ показал, что у пациентов данной категории достоверно уменьшается уровень

NT-proBNP - классического маркера тяжести и прогноза сердечной недостаточности, а также повышается сократительная способность миокарда ЛЖ в виде улучшения показателей внутрисердечной гемодинамики (увеличивается ФВ ЛЖ, уменьшается КДР ЛЖ и ЛП). Совместно с этим наметилась тенденция к уменьшению сосудистой жесткости в виде снижения правого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (R-CAVI) при включении ИГГТ в программу реабилитации.

Изучение психофизиологического статуса пациентов, включенных в исследование, свидетельствует о том, что по известным критериям валидационной оценки (шкала HADS) у наших пациентов исходно не было ярко выраженной тревоги и депрессии. Тем не менее применение 2-х недельного курса ИГГТ в составе комплексной кардиореабилитации приводит к статистически значимому снижению показателей уровня тревоги по шкале HADS и улучшению показателей КЖ по ВАШ (EQ-5D-5L).

Настоящее исследование показало, что дополнительные ИГГТ совместно с аэробными циклическими упражнениями более эффективны для повышения когнитивных функций, а также физической работоспособности и сохранения функциональной подвижности у пожилых пациентов по сравнению с только аэробными упражнениями после двухнедельного периода вмешательства.

Проведенное исследование позволяет подтвердить безопасность и хорошую переносимость метода ИГГТ в комплексной кардиореабилитации пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда: не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с применением гипоксии-гипероксических воздействий, включая отсутствие достоверного повышения частоты сердечных сокращений, артериальной гипертензии, аритмий высокой градации, а также ишемических изменений на электрокардиограмме в процессе сеансов и в отсроченном периоде. Так же не отмечено случаев преждевременного прекращения курса тренировок по субъективным причинам (одышка, головокружение, дискомфорт от маски).

На основании данных, полученных в исследовании разработан и

зарегистрирован патент на изобретение «Способ медицинской реабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда в раннем восстановительном периоде с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе на 2-ом стационарном этапе», позволяющий повысить эффективность ранней медицинской реабилитации, регистрационный № 2849285 от 23.10.2025г., авторы: Андреева А.В., Данилов А.В., Якушин С.С.

Данные, полученные в диссертационной работе, позволяют повысить эффективность ранней медицинской реабилитации пациентов с ИМ и ХСН, положительно влияют на факторы риска ССЗ и в целом улучшают качество жизни пожилых пациентов данной категории.

## ВЫВОДЫ

1. Интервальные гипоксии-гипероксические тренировки (ИГГТ), кратностью 10 процедур, являются безопасным и эффективным методом реабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда в раннем восстановительном периоде и ХСН, улучшая переносимость физической нагрузки, вызывая более выраженный прирост пройденного расстояния по тесту шестиминутной ходьбы в сравнении с пациентами со стандартной программой реабилитации ( $\Delta$  51,0 (33,0; 86,0) vs.  $\Delta$  30,0 (22,5; 56,0) м ( $p=0,001$ )).

2. Включение курса ИГГТ (10 процедур) в программу реабилитации пожилых пациентов с ИМ и ХСН улучшает когнитивные функции, что проявляется в более значимом увеличении балла по шкале MoCA, чем при классической реабилитации:  $\Delta$  3,0 (2,0; 4,5) балла vs.  $\Delta$  2,0 (1,0; 3,0) балла ( $p=0,0005$ ); уменьшает проявления симптомов тревоги, что подтверждается более выраженным снижением балла по шкале тревоги HADS ( $\Delta$  2,0 (0,0; 7,0) vs.  $\Delta$  1,0 (0,0; 4,0),  $p=0,040$ ), а также приводит к улучшению качества жизни пожилых пациентов после ИМ и ХСН, что проявляется в повышении физической активности, способности к самообслуживанию и общей удовлетворенности жизнью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ходе теста EQ-5D-5L (ВАШ  $\Delta$  20,0% (0,0; 30,0) vs.  $\Delta$  15,0% (-25,0; 30,0),  $p=0,044$ ).

3. У пожилых пациентов с ИМ и ХСН применение курса ИГГТ не оказало статистически значимого влияния на жесткость артерий по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (cardio-ankle vascular index, CAVI): R-CAVI  $\Delta$  0,5 (0,0; 1,1) в опытной группе vs.  $\Delta$  0,2 (0,0; 0,7) в контроле ( $p=0,05$ ), L-CAVI  $\Delta$  0,4 (0,05; 1,0) в опытной группе vs.  $\Delta$  0,4 (0,0; 0,9) в контроле ( $p=0,3438$ ).

4. Курс ИГГТ у пациентов с ИМ и ХСН по данным УЗИ сердца приводит к улучшению сократительной функции ЛЖ: прирост ФВ в группе ИГГТ + стандартная реабилитация был статистически значимо больше, чем в группе

стандартной реабилитации  $\Delta$  4,0 (3,0; 7,0)% vs.  $\Delta$ 1,0 (1,0; 4,0)%,  $p < 0,0001$  и улучшению структурно-гемодинамических показателей: снижению КДР ЛЖ  $\Delta$  3,0 (1,0; 5,0)мм vs.  $\Delta$  1,0 (0,0; 2,0)мм,  $p = 0,0004$  и размера ЛП:  $\Delta$  2,0 (1,0; 3,0) мм vs.  $\Delta$  0,0 (0,0; 1,5) мм,  $p < 0,0001$ .

5. 10-дневный курс ИГГТ приводит к снижению уровня маркера сердечной недостаточности NT-proBNP в опытной группе до 234,3 (149,65; 442,45) пг/мл vs. 432,20 (139,55; 721,65) пг/мл в контрольной группе ( $p = 0,042$ ) у пожилых пациентов после ИМ с ХСН.

6. ИГГТ характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, не вызывая развитие нежелательных явлений. Все больные опытной группы полностью закончили курс ИГГТ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение 10-дневного курса интервальных гипоксии-гипероксических тренировок в комплексную реабилитацию пожилых пациентов с ХСН в подостром периоде инфаркта миокарда, получающих оптимальную фармакотерапию. Применение данной методики значительно повышает эффективность восстановительного лечения, что подтверждается положительной динамикой следующих показателей:

- увеличение толерантности к физическим нагрузкам (прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы);
- улучшение когнитивного статуса, снижение уровня тревоги и повышение качества жизни;
- повышение сократительной способности левого желудочка;
- снижение концентрации NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Проведенное исследование подтверждает высокий клинический потенциал метода ИГГТ и открывает новые направления для научного поиска и практического применения. Дальнейшее развитие темы диссертационного исследования представляется наиболее перспективным в следующих направлениях:

1. Проведение проспективных исследований с большей продолжительностью курса ИГГТ и увеличенным периодом наблюдения (не менее 6–12 месяцев), поскольку выявленная динамика R-SAVI может усиливаться при пролонгированном воздействии.

2. Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности метода ИГГТ у коморбидных больных, а также при отдаленном наблюдении (через 6, 12 месяцев и более) с оценкой твердых конечных точек (частота повторных инфарктов миокарда и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, сердечно-сосудистая смертность).

3. Расширение области клинического применения. Учитывая механизмы действия ИГГТ (улучшение системной гемодинамики, тканевого дыхания), целесообразно изучение эффективности метода у пациентов с ХСНнФВ, для которых традиционная физическая реабилитация часто ограничена.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АРНИ – антагонисты рецепторов ангиотензина – ингибиторы неприлизина

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭМ – велоэргометрия

ГБУ РО ОККД – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области  
«Областной клинический кардиологический диспансер»

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГТ – гипоксический тест

ГТ-М – гипоксический тест модифицированный

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖС – желудочек сердца

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГГТ – интервальные гипокси-гипероксические тренировки

ИГНТ – интервальные гипокси-нормоксические тренировки

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ  
КАГ – коронароангиография  
КДО – конечно-диастолический объем  
КДР – конечно-диастолический размер  
КЖ – качество жизни  
КН – когнитивные нарушения  
КР – кардиореабилитация  
КСО – конечно-систолический объем  
КСР – конечно-систолический размер  
КТ – конечная точка  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс (англ. ABI)  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛФК – лечебная физическая культура  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации  
МКЗР – минимальная клинически значимая разница  
МКФ – Международная классификация функционирования  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСЭ – медико-социальная экспертиза  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОА – остеоартрит  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОХС – общий холестерин  
ПГВ – пассивное гипоксическое воздействие  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАМН – Российская академия медицинских наук

РКО – Российское кардиологическое общество

РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов

РосОКР – Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

РязГМУ – Рязанский государственный медицинский университет

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СН – сердечная недостаточность

СОД – супероксиддисмутаза

СПВ – скорость пульсовой волны

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система / сердечно-сосудистые события

сТн – сердечный тропонин

ТГ – триглицериды

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ФРС – физическая работоспособность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ЭКГ – электрокардиография

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

AACVPR – American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (Американская ассоциация сердечно-сосудистой и легочной реабилитации)

ABI – ankle-brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

ATS – American Thoracic Society (Американское торакальное общество)

CAVI – cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)

CRP – C-reactive protein (С-реактивный белок)

EQ-5D-5L – European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (европейский опросник качества жизни)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество гипертензии)

GLUT-1 – glucose transporter type 1 (транспортер глюкозы 1 типа)

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и

депрессии)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HIF-1 $\alpha$  – hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (гипоксия-индуцируемый фактор-1 $\alpha$ )

HO-1 – гемоксигеназа-1

IL-6 – интерлейкин-6

L-CAVI – left cardio-ankle vascular index (левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)

MCID – minimal clinically important difference (минимальная клинически значимая разница)

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

mPTP – mitochondrial permeability transition pore (митохондриальная пора переходной проницаемости)

NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор каппа-B)

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

NO – оксид азота

Nrf2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (ядерный фактор, связанный с эритроидом-2)

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида)

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

PGC-1 $\alpha$  – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$  (коактиватор-1 $\alpha$  рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом)

PI3K/Akt – фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B (сигнальный путь)

R-CAVI – right cardio-ankle vascular index (правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)

SGLT2 – sodium-glucose cotransporter 2 (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа)

SpO<sub>2</sub> – saturation of peripheral oxygen (насыщение крови кислородом, сатурация)

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ )

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

VO<sub>2</sub> max – максимальное потребление кислорода

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации / Т.Г. Сазонтова, О.С. Глазачев, А.В. Болотова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 793-807.
2. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции / В.П. Катунцев, М.В. Баранов, С.Ю. Захаров [и др.]. – Текст: непосредственный // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 3. – С. 72-79.
3. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца: переносимость физических нагрузок и качество жизни / А.Л. Сыркин, О.С. Глазачев, Ф.Ю. Копылов [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 10-16.
4. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых / У. Байер, О.С. Глазачев, Р. Ликар [и др.]. – Текст: непосредственный // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 2. – С. 255-261.
5. Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций / Е.А. Полякова, А.О. Конради, Е.И. Баранова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 4140.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № S1. – С. 1-231.
7. Александрова, Е.А. Методология оценки качества жизни связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L / Е.А. Александрова, А.Р. Хабибуллина. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 202-209.
8. Анциферов, М.Б. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным

диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами / М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, О.В. Духарева. – Текст: непосредственный // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 30-39.

9. Аронов, Д.М. История развития кардиореабилитации в России / Д.М. Аронов. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S11. – С. 14-21.

10. Беставашвили, А.А. Влияние гипоксии-гипероксического preconditionирования на показатели сосудистой жесткости и эластичность печеночной ткани у больных с метаболическим синдромом / А.А. Беставашвили. – Текст: непосредственный // Противоречия современной кардиологии: «Спорные и нерешенные вопросы»: материалы 7-й Всероссийской конференции, г. Самара, 19–20 окт. 2018 г. – 2018. – С. 15-16.

11. Бобылева, О.В. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки / О.В. Бобылева, О.С. Глазачев. – Текст: непосредственный // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 2. – С. 81-89.

12. Бубнова, М.Г. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ) / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 40-49.

13. Бубнова, М.Г. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации / М.Г. Бубнова, А.Л. Персиянова-Дуброва. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 102-111.

14. Валидация русскоязычной версии госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / Д.С. Бурминский, Т.А. Лепилкина, Г.Е. Рупчев [и др.]. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 7-14.

15. Взаимосвязь факторов кардиоваскулярного риска и маркеров сердечно-сосудистого старения / А.А. Обрезан, Е.К. Сережина, Р.К. Кантемирова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т.

11, № 3. – С. 30-42.

16. Влияние депрессии и тревожности на эффективность санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда / Т.Н. Енина, Е.И. Томина, В.И. Валеева [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 4S2. – С. 50.

17. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Т.С. Игнатенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 245-252.

18. Воловец, С.А. Эффективность гипо-гипероксических тренировок в медицинской реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19 / С.А. Воловец, Т.Н. Цыганова, Н.Г. Бадалов. – Текст: непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 35-45.

19. Выявление тревоги и депрессии в когорте мужчин и женщин, страдающих ишемической болезнью сердца / Р.Т. Дидигова, З.З. Булгучева, З.О. Угурчиева [и др.]. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 61-64.

20. Гаврюшина, С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 55-64.

21. Гальцева, Н.В. Реабилитация в кардиологии и кардиохирургии / Н.В. Гальцева. – Текст: непосредственный // Клиницист. – 2015. – № 2. – С. 13-22.

22. Гелис, Л. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Гелис, Т. Дубовик, Л. Рачок. – Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси. – 2013. – Т. 5, № 30. – С. 19-38.

23. Гипоксически-гипероксические тренировки в спорте: восстановление работоспособности и аэробной выносливости / О.С. Глазачев, Е.Н. Дудник, Л.А. Ярцева [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник спортивной науки. – 2010. – № 6. – С. 35-40.

24. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца / Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов, Т.В. Емельянова [и др.]. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 27-36.

25. Глазачев, О.С. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца / О.С. Глазачев, Е.Н. Дудник, Ю.М. Поздняков. – Текст: непосредственный // Клиническая кардиология. – 2014. – № 1. – С. 58-64.

26. Глазачев, О.С. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации / О.С. Глазачев, Н.П. Лямина, Г.К. Спирина. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 4426.

27. Глазачев, О.С. Качество жизни в пожилом возрасте: возможности управления на основе принципов адаптационной медицины / О.С. Глазачев. – Текст: непосредственный // Вестник Международной академии наук (Русская секция). – 2018. – № 1. – С. 63-71.

28. Глазачев, О.С. Медико-физиологическое обоснование применения гипоксическо-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре / О.С. Глазачев, Е. Н. Дудник – Текст: непосредственный // Адаптивная физическая культура. – 2012. – № 1 (49). – С. 2-4.

29. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов / В.И. Подзолков, Т.А. Сафронова, Ю.А. Васюк [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 8. – С. 4481.

30. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 2460.

31. Дозированная гипоксия – адьювантный метод лечения больных

хронической сердечной недостаточностью / М.Т. Кудаев, Н.К. Казанбиев, А.В. Османова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 17-20.

32. Драпкина, О.М. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов / О.М. Драпкина, В.Н. Шишкова, М.Б. Котова. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 3438.

33. Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике / Е.Э. Загайна, Д.Ю. Щекочихин, Ф.Ю. Копылов [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 28-34.

34. Использование интервальной нормобарической гипоксигиперокситерапии в реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (Промежуточные результаты исследования) / Ю.В. Бушкова, А.Ю. Суворов, Г.Е. Иванова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 115-122.

35. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 5452.

36. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-7193-7. – Текст: непосредственный.

37. Кардиореабилитация и вторичная профилактика / Д.М. Аронов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-6218-8. – Текст: непосредственный.

38. Качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения при применении интервальных гипоксических-гипероксических тренировок / Е.Э. Загайна, Ф.Ю. Копылов, О.С. Глазачев [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 21-27.

39. Кириченко, О. Интервальная гипоксическая тренировка пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О. Кириченко. – Текст: непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 1.

40. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции / А.Ш. Чимагомедова, З.Р. Джиева, З.М. Ахильгова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 10-2. – С. 54-60.

41. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика: российские клинические рекомендации / Л.А. Бокерия, Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст: непосредственный // КардиоСоматика. – 2016. – Т. 7, № 3–4. – С. 5-71.

42. Кудаев, М. Дозированная гипоксия в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью / М. Кудаев, С. Алиева. – Текст: непосредственный // Клиническая физиология кровообращения. – 2008. – № 2. – С. 47-49.

43. Курение, отказ от курения и риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин (34-летнее когортное проспективное исследование) / И.В. Долгалёв, А.Ю. Иванова, О.Л. Саркисова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 5. – С. 4424.

44. Методологические подходы к оценке результатов теста с шестиминутной ходьбой у больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Михайловская, О.А. Назарова, Ю.В. Довгалюк [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 37-44.

45. Национальные российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, О.Л. Барбараш [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 6-52.

46. Никулина, Н.Н. Невыявленные в клинической практике острые формы ИБС: частота, закономерности, влияние на эпидемиологическую ситуацию / Н.Н. Никулина, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // Российский медико-

биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2010. – № 3.

47. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации 2024 / О.В. Аверков, Г.К. Арутюнян, Д.В. Дупляков [и др.]; Российское кардиологическое общество. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 3. – С. 6306.

48. Патент № 2289432 Российская Федерация, МПК А61N 1/16 (2006.01). Способ повышения неспецифических адаптационных возможностей человека на основе гипоксически-гипероксических газовых смесей : № 2005130748/14 : заявл. 05.10.2005 : опубл. 20.12.2006 / Ю. В. Архипенко, Т. Г. Сазонтова, О. С. Глазачев [и др.] ; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «ВНИИМИ». – Бюл. № 35. – 5 с. – Текст : непосредственный.

49. Патент № 2365384 Российская Федерация, МПК А61М 16/00 (2006.01). Устройство для проведения комплексной интервальной нормобарической гипоксически-гипероксической тренировки человека : № 2008143792/14 : заявл. 06.11.2008 : опубл. 27.08.2009 / А. И. Костин, О. С. Глазачев, А. В. Платоненко [и др.]; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «ВНИИМИ». – Бюл. № 24. – 8 с. – Текст : непосредственный.

50. Патент № 2794627 Российская Федерация, МПК А61Н 1/00 (2022.01). Устройство для интервальной гипоксической тренировки : № 2022125529 : заявл. 28.09.2022 : опубл. 24.04.2023 / В.М. Баранов, С.Л. Барбараш, О.Л. Барбараш; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. № 12. – 5 с. – Текст: непосредственный.

51. Патент № 2849285 С1 Российская Федерация, МПК А61М 16/12 (2006.01), А61В 5/021 (2006.01), А61В 5/024 (2006.01). Способ медицинской реабилитации пожилых пациентов с инфарктом миокарда в раннем восстановительном периоде с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе на 2-м стационарном этапе : № 2025100285 : заявл. 09.01.2025 : опубл. 23.10.2025 / А.В. Андреева, А.В. Данилов,

С.С. Якушин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 5 с. – Текст: непосредственный.

52. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии / О.С. Глазачев, Ю.М. Поздняков, А.М. Уринский [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 16-21.

53. Погосова, Н.В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Погосова. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 4. – С. 3-11.

54. Погосова, Н.В. Качество жизни больных тремя формами ишемической болезни сердца: состояние проблемы, методы оценки, взаимосвязь с психологическим статусом и прогностическое значение / Н.В. Погосова, Ю.М. Юферева, О.Ю. Соколова. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 97-104.

55. Пономаренко, Г.Н. Применение аппарата для получения гипоксических, гипероксических и нормоксических газовых смесей «ОХУТERRA» в клинической практике: научно-методические рекомендации / Г.Н. Пономаренко. – Текст: непосредственный // Санкт-Петербург. – 2024. – С. 14.

56. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.) / Д.А. Сычев, М.С. Черняева, М.А. Рожкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 253-267.

57. Применение интервальных гипоксических тренировок на втором стационарном этапе реабилитации больных с инфарктом миокарда без зубца q в подостром периоде / И.М. Карамова, З.С. Кузьмина, Э.Р. Абдюкова [и др.]. – Текст: электронный // CardioСоматика. – 2017. – № 1. – С. 40. – URL: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru) (дата обращения: 18.01.2026).

58. Принципы назначения аэробных физических тренировок при проведении амбулаторной кардиореабилитации / И.Е. Мишина, А.М. Сарана, Т.В. Михайловская [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 3. – С. 83-95.

59. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый. – Текст: непосредственный // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 2. – С. 52-61.

60. Процедуры гипоксического кондиционирования не приводят к чрезмерной активации оксидативного стресса у практически здоровых обследуемых / С.Ю. Крыжановская, Е.Н. Дудник, М.А. Запара [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 1. – С. 89-99.

61. Ракишева, А.Г. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года / А.Г. Ракишева, Р.Т. Куанышбекова. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 2S. – С. 5841.

62. Расин, М.С. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, и их коактиватор – PGC-1 $\alpha$  – в физиологии и патологии миокарда / М.С. Расин. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 11. – С. 88-92.

63. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца / И.М. Карамова, З.С. Кузьмина, Э.Р. Абдюкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S2. – С. 19-20.

64. Рекомендации по выбору гипоксикаторов «Горный воздух»: официальный сайт. – Москва. – 2022. URL: [http:// fujitora.com](http://fujitora.com) (дата обращения: 16.08.2020). – Текст: электронный.

65. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью / Г.П. Арутюнов, Е.А. Колесникова, Ю.Л. Беграмбекова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 41-66.

66. Сазонтова, Т.Г. Роль произвольно радикальных процессов в адаптации организма к определению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко. – Текст: непосредственный // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / под ред. Л.Д. Лукьяновой, Ю.Б. Ушакова. – Москва: Истоки Пресс, 2004. – С. 112-137.

67. Санер, Х. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний посредством физической активности и тренировок: нагрузка как лекарство / Х. Санер. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 17-23.

68. Семенов, Д.Г. Гипоксическое кондиционирование как стимул формирования гипоксической толерантности мозга / Д.Г. Семенов, А.В. Беляков. – Текст: непосредственный // Успехи физиологических наук. – 2023. – Т. 54, № 2. – С. 3-19.

69. Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства / В.Н. Ларина, Ф.Д. Ахматова, С.Э. Аракелов [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 111-118.

70. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19.

71. Соколов, А.А. Увеличение резистивности артерий как определяющий фактор развития изолированной систолической артериальной гипертензии / А.А. Соколов, М.В. Солдатенко. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 7-13.

72. Соломяник, И.А. Мультидисциплинарный подход в гериатрической практике / И.А. Соломяник, Ж.А. Галеева, Л.А. Алексанян. – Текст: непосредственный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2025. – № 3. – С. 310-320.

73. Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации

2024 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, А.В. Панов [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6110.

74. Стационарный этап реабилитации больных с инфарктом миокарда / А.М. Пальшина, А.М. Николаева, Н.Г. Дмитриева [и др.]. – Текст: непосредственный // CardioСоматика. – 2015. – Т. 6, № 1-1. – С. 77-78.

75. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения) / М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, Т.В. Фофанова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 2762.

76. Физические методы реабилитации больных ишемической болезнью сердца. За и против. Литературный экскурс в проблему / А.А. Марцияш, В.Г. Мозес, К.Б. Мозес [и др.]. – Текст: непосредственный // МвК. – 2022. – № 4. – С. 60-69.

77. Физические тренировки больных с хронической сердечной недостаточностью / А.В. Снытникова, Д.А. Андреев, А.А. Долецкий [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № S5. – С. 129-134.

78. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. Российское кооперативное исследование / Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 9. – С. 33-38.

79. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А.С. Галявич, С.Н. Терещенко, Н.А. Козиолова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162-6292.

80. Хузина, Г.Р. Возможности дозированной нормобарической гипоксической стимуляции (гипокситерапии) в медицинской реабилитации больных соматического профиля / Г.Р. Хузина, Е.Н. Барышева, Г.И. Султанова. – Текст:

электронный // Современная медицина. – 2019. – № 4 (16). – С. 34-39. – URL: <http://infocompany-sovmed.ru> (дата обращения: 14.12.2025).

81. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) / – Текст: электронный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 107-138. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.

82. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines / T.W. Rooke, A.T. Hirsch, S. Misra [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. 2020-2045.

83. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibañez, S. James, S. Agewall [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119-177.

84. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.

85. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.

86. 2023 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 38. – P. 3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.

87. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [Guidelines] / F. Mach, C. Baigent, M.J. Chapman [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, No. 42. – P. 4359-4378.

88. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed / M.J. Haykowsky, Y. Liang, D. Pechter [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College

of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 24. – P. 2329-2336.

89. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka [et al.]. – Text: visual // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 101-107.

90. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 / J.A. Forsythe, B.H. Jiang, N.V. Iyer [et al.]. – Text: visual // Molecular and Cellular Biology. – 1996. – Vol. 16, № 9. – P. 4604-4613.

91. Acute Myocardial Infarction and Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Review / E.H.E. Thong, E.J.W. Quek, J.H. Loo [et al.]. – Text: visual // Biology (Basel). – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 1154.

92. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia improves cognitive functions and physical endurance in the elderly / U. Bayer, O.S. Glazachev, R. Likar [et al.]. – Text: visual // Advances in Gerontology. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 255-261.

93. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia in the rehabilitation of patients with ischemic heart disease / O. S. Glazachev [et al.]. – Text : visual // Journal of Clinical Medicine. – 2017. – Vol. 6, № 9. - P. 83.

94. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study / O. Glazachev, P. Kopylov, D. Susta [et al.]. – Text: visual // Clinical Cardiology. – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 370-376.

95. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans / M. Burtscher, R.T. Mallet, V. Pialoux [et al.]. – Text: visual // Antioxidants & Redox Signaling. – 2022. – Vol. 37, № 13-15. – P. 887-912.

96. Afilalo, J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure / J. Afilalo. – Text: visual // Current Cardiovascular Risk Reports. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 467-472.

97. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.]. – Text: visual // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, № 22. – P. 2097-2107.

98. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test / American Thoracic Society. – Text: visual // American Journal of Respiratory

and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166, № 1. – P. 111-117.

99. An Alternative Prediction Equation for Evaluation of Six-Minute Walk Distance in Stable Coronary Artery Disease Patients / H. Lenasi, A. Novak, B. Jug [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 844847.

100. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. – Text: visual // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1236-1241.

101. Arena, R. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review / R. Arena, J. Myers, M. Guazzi. – Text: visual // *Heart Failure Reviews*. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 383-397.

102. Arterial stiffness and exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction / D.W. Kitzman, M. Haykowsky, B.A. Borlaug [et al.]. – Text: visual // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5, № 11. – P. 810-819.

103. Arterial stiffness and risk of heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.A. Chirinos, P. Segers, T.S. Rietzschel [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 15. – P. 1974-1983.

104. Arterial stiffness assessed by Cardio-Ankle vascular index / T. Namba, T. Adachi, N. Masaki [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 15. – P. 3664.

105. Assessment of functional outcomes using the 6-minute walk test in cardiac rehabilitation: comparison of patients with and without left ventricular dysfunction / J. Tallaj, B. Sanderson, J. Breland [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. – 2001. – Vol. 21, № 4. – P. 221-224.

106. Assessment of quality of life in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™ questionnaire / S. Bochor, A. Daubmann, M. Aisele [et al.]. – Text: visual // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1464.

107. Associations between depression, anxiety and medication adherence among patients with arterial hypertension: Comparison between persons exposed and non-exposed to radiation from the Semipalatinsk Nuclear Test Site / L. Dyussenova, L. Pivina,

Y. Semenova [et al.]. – Text: visual // Journal of Environmental Radioactivity. – 2018. – Vol. 195. – P. 33-39.

108. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.]. – Text: visual // Heart Failure Reviews. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625-643.

109. Bjarnason-Wehrens, B. Kardiologische Rehabilitation in Europa / B. Bjarnason-Wehrens. – Text: visual // Clinical Research in Cardiology. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 82-88.

110. Borlaug, B.A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug. – Text: visual // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 559-573.

111. Braunwald, E. The war against heart failure: the Lancet lecture / E. Braunwald. – Text: visual // JACC: Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 381-390.

112. Brillante, D.G. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors / D.G. Brillante, A.J. O'Sullivan, L.G. Howes. – Text: visual // Vascular Health and Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 73-78.

113. Brown, R.A. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease: Report of a WHO expert committee / R.A. Brown. – Text: visual // World Health Organization Technical Report Series. – 1964. – № 270. – P. 3-46.

114. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, H. Staines [et al.]. – Text: visual // BMC Cardiovascular Disorders. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 1-12.

115. Calabrese, E.J. The Emergence of the Dose--Response Concept in Biology and Medicine / E.J. Calabrese. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 2034.

116. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients / B-J. Martin, T. Hauer, R. Arena [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 6. – P. 677-687.

117. Cardio-ankle vascular index as a predictor of major adverse cardiovascular events in metabolic syndrome patients / T. Limpijankit, P. Vathesatogkit, D. Matchariyakul [et al.]. – Text: visual // *Clinical Cardiology*. – 2021. – Vol. 44, № 11. – P. 1628-1635.
118. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness / A. Takaki, H. Ogawa, T. Wakeyama [et al.]. – Text: visual // *Hypertension Research*. – 2008. – Vol. 31, № 7. – P. 1347-1355.
119. Cardio-Ankle Vascular Index Reflects Impaired Exercise Capacity and Predicts Adverse Prognosis in Patients With Heart Failure / K. Watanabe, A. Yoshihisa, Y. Sato [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 631807.
120. Cardiorespiratory and cerebrovascular responses to acute poikilocapnic hypoxia following intermittent and continuous exposure to hypoxia in humans / P.N. Ainslie, A. Barach, K.J. Cummings [et al.]. – Text: visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 102, № 5. – P. 1953-1961.
121. Carney, R.M. Depression and coronary heart disease / R.M. Carney, K.E. Freedland. – Text: visual // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 145-155.
122. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  / N.V. Iyer, L.E. Kotch, F. Agani [et al.]. – Text: visual // *Genes & Development*. – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 149-162.
123. Chapter 13 - Psychiatric rating scales / D. Maust, M. Cristancho, L. Gray [et al.] // *Handbook of Clinical Neurology* / Eds. M.J. Aminoff, F. Boller, D.F. Swaab. – Amsterdam: Elsevier, 2012. – Vol. 106. – P. 227-237. – Text: visual.
124. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration [et al.]. – Text: visual // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9753. – P. 1670-1681.
125. Clinical Efficacy of Individually Dosed Intermittent Hypoxia-Hyperoxic Therapy in Osteoarthritis Patients with Post-Covid Syndrome / E.V. Orlova, N.P.

Lyamina, N.V. Skorobogatyh [et al.]. – Text: visual // Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 6-16.

126. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise / C.Y. Shim, S.A. Kim, D. Choi [et al.]. – Text: visual // *HeP*. – 2011. – Vol. 97, № 17. – P. 1417-1424.

127. Clinical significance of quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Seo, T. Watanabe, T. Yamada [et al.]. – Text: visual // *ESC Heart Failure*. – 2023. – Vol. 10, № 2. – P. 995-1002.

128. Cognitive Decline in Older Patients Hospitalized with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / S.Z. Gu , B. Beska, D. Chan [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. e011218.

129. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis / J.A. Cannon, P. Moffitt, A.C. Perez-Moreno [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 464-475.

130. Comparing anxiety in cardiac patients candidate for angiography with normal population / Z.K. Nekouei, A. Yousefy, G. Manshaee [et al.]. – Text: visual // *ARYA Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 93-96.

131. Continuity of care after percutaneous coronary intervention: The patient's perspective across secondary and primary care settings / I. Valaker, T.M. Norekvål, M.B. Råholm [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 444-452.

132. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis / J.C. Huffman, C.M. Celano, S.R. Beach [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2013. – Vol. 10. – P. 1-14.

133. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes / T. Rutledge, V.A. Reis, S.E. Linke [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, № 8. – P. 1527-1537.

134. Depression, Anxiety, and Quality of Life in a Cardiac Rehabilitation

Program Without Dedicated Mental Health Resources Post-Myocardial Infarction / C. Bertolín-Boronat, V. Marcos-Garcés, H. Merenciano-González [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2025. – Vol. 12, № 3. – P. 92.

135. Drapkina, O.M. Methodological recommendations: "Current opportunities and prospects of complex physical activity of patients with cardiovascular pathology" / O.M. Drapkina, N.K. Novikova, O.N. Dzhioyeva. – Text: visual // Russian Journal of Preventive Medicine. – 2020. – Vol. 23, № 3-2. – P. 61-119.

136. Effect of exercise dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis / C. Santiago de Araujo Pio, S. Marzolini, M. Pakosh [et al.]. – Text: visual // Mayo Clinic Proceedings. – 2017. – Vol. 92, № 11. – P. 1644-1659.

137. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial / A. Zarbock, C. Schmidt, A.H. Van [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 21. – P. 2133-2141.

138. Effects of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial / J.L. Januzzi, P.S. Jhund, T.E. O'Meara [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 40. – P. 3117-3127.

139. Effects of different exercise interventions on cardiac autonomic control and secondary health factors in middle-aged adults: A systematic review / B. Grassler, B. Thielmann, I. Böckelmann [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2021. – Vol. 8. – P. 94.

140. Effects of Intermittent Hypoxia on Cognitive Performance and Quality of Life in Elderly Adults: A Pilot Study / L. Schega, B. Peter, A. Törpel [et al.]. – Text: visual // Gerontology. – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 316-323.

141. Effects of intermittent hypoxia--hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: A systematic review / T. Behrendt, R. Bielitzki, M. Behrens [et al.]. – Text: visual // Sports Medicine - Open. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 70.

142. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD / M. Burtscher, H. Gatterer, C. Szubski [et al.]. – Text: visual // Sleep

and Breathing. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 209-220.

143. Effects of supervised cardiac rehabilitation programmes on quality of life among myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis / M. Mansilla-Chacón, J.L. Gómez-Urquiza, M.B. Martos-Cabrera [et al.]. – Text: visual // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2021. – Vol. 8, № 12. – P. 166.

144. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial / C.M. O'Connor, D.J. Whellan, K.L. Lee [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 14. – P. 1439-1450.

145. Enright, P.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P.L. Enright, D.L. Sherrill. – Text: visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1998. – Vol. 158, Pt 1, No. 5. – P. 1384-1387.

146. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E.S. Van Riet [et al.]. – Text: visual // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 242-252.

147. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.]. – Text: visual // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376, № 18. – P. 1713-1722.

148. Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions / J.L. Fleg, L.S. Cooper, B.A. Borlaug [et al.]. – Text: visual // Circulation: Heart Failure. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 209-220.

149. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / L. Long, I.R. Mordi, C. Bridges [et al.]. – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 2019, Iss. 1. – P. № CD003331.

150. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / C. Molloy, L. Long, I.R. Mordi [et al.]. – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – № 3. – P. CD003331.

151. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis / L. Anderson, N. Oldridge, D.R. Thompson [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 1-12.

152. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease / G. Dibben, J. Faulkner, N. Oldridge [et al.]. – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – № 11. – P. № CD001800.

153. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis / G.O. Dibben, J. Faulkner, N. Oldridge [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44. – P. 452-469.

154. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.]. – Text: visual // Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. 445-448.

155. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults / J. Afilalo, K.P. Alexander, M.J. Mack [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 8. – P. 747-762.

156. Gelis, L. Influence of intermittent normobaric hypoxic therapy on compensatory and adaptational capabilities of body during the overall preparation prior surgery treatment of patients with ischaemic cardiac myopathy / L. Gelis, T. Dubovik, L. Rachok. – Text: visual // Cardiology in Belarus. – 2013. – Vol. 5, № 30. – P. 19-38.

157. Goldstein, C.M. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team / C.M. Goldstein, E.C. Gathright, S. Garcia. – Text: visual // Patient Preference and Adherence. – 2017. – Vol. 11. – P. 547-559.

158. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris / A. Sairaku, S. Eno, T. Hondo [et al.]. – Text: visual // Hypertension Research. – 2010. – Vol. 33, № 11. – P. 1162-1166.

159. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, E.J. Benjamin [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. e139-e596.

160. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America / B. Bozkurt, T. Ahmad, K.M. Alexander [et al.]; Writing

Committee Members. – Text: visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2023. – Vol. 29, No. 10. – P. 1412-1451.

161. Hormesis and Oxidative Distress: Pathophysiology of Reactive Oxygen Species and the Open Question of Antioxidant Modulation and Supplementation / M. Nitti, B. Marengo, A.L. Furfaro [et al.]. – Text: visual // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1613.

162. Hypoxia promotes glycogen accumulation through hypoxia inducible factor (HIF)-mediated induction of glycogen synthase / N. Pescador, D. Villar, D. Cifuentes [et al.]. – Text: visual // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. e9644.

163. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets / Z.O. Serebrovska, E.Y. Chong, T.V. Serebrovska [et al.]. – Text: visual // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2020. – Vol. 41, № 12. – P. 1539-1546.

164. Hypoxic Conditioning as a New Therapeutic Modality / S. Verges, S. Chacaroun, D. Godin-Ribuot [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Pediatrics*. – 2015. – Vol. 3. – P. 58.

165. Hypoxic Therapy as a New Therapeutic Modality for Cardiovascular Benefit: A Mini Review / H.Y. Park, S.W. Kim, W.S. Jung [et al.]. – Text: visual // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 161.

166. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients / N. Muangritdech, M.J. Hamlin, K. Sawanyawisuth [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 120, № 8. – P. 1815-1826.

167. Hypoxic-hyperoxic conditioning and dementia / R.T. Mallet, E.B. Manukhina, H.F. Downey [et al.] // *Diagnosis and Management in Dementia: The Neuroscience of Dementia* / Academic Press. – London, 2020. – Vol. 1. – P. 745–760. – Text: visual.

168. Implementation of a Brazilian Cardioprotective Nutritional (BALANCE) Program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicenter trial / B. Weber, Â.C. Bersch-Ferreira, C.R. Torreglosa [et al.]. – Text: visual // *American Heart Journal*. – 2019. – Vol. 215. – P. 187-197.

169. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study / C.L. Satizabal, A.S. Beiser, V. Chouraki [et al.]. – Text: visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374. – P. 523-532.

170. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease / M. Burtscher, O. Pachinger, I. Ehrenbourg [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 96, № 2. – P. 247-254.

171. Intermittent hypoxia induces favorable cardiovascular remodeling and improves left ventricular function in type 1 diabetic rats / F. Akat, H. Fıçıcılar, A. Durak [et al.]. – Text: visual // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 259-266.

172. Intermittent hypoxia revisited: a promising non-pharmaceutical strategy to reduce cardio-metabolic risk factors? / G. Costalat, F. Lemaitre, B. Tobin [et al.]. – Text: visual // *Sleep and Breathing*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 267-271.

173. Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Versus Intermittent Hypoxia/Normoxia: Comparative Study in Prediabetes / T.V. Serebrovska, V.I. Portnichenko, Z.O. Serebrovska [et al.]. – Text: visual // *High Altitude Medicine & Biology*. – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 383-391.

174. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: A randomized controlled trial / E. Dudnik, E. Zagaynaya, O.S. Glazachev [et al.]. – Text: visual // *High Altitude Medicine & Biology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 339-343.

175. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study / Z.O. Serebrovska, T.V. Serebrovska, V.A. Kholin [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. 5405.

176. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain / E.A. Rybnikova, V.G. Selyatitskaya, T.V. Gluschenko [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 941740.

177. Intermittent Hypoxic/Hyperoxic Cycling Improves Survival of Human Inducible Pluripotent-Derived Cardiomyocytes Subjected to Prolonged Hypoxia / M. Khan, A. Basye, C.A. Chen [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. A168.

178. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients / U. Bayer, R. Likar, G. Pinter [et al.]. – Text: visual // *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 114-122.

179. Intermittent systemic hypoxic-hyperoxic training for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: First results from a single-centre, randomised controlled trial / D.S. Tuter, P.Y. Kopylov, A.L. Syrkin [et al.]. – Text: visual // *Open HeP*. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. e000891.

180. Interval hipo-hyperoxyc training in treatment of metabolic syndrome / O.S. Glazachev, L.A. Zvenigorodskaya, E.N. Dudnik [et al.]. – Text: visual // *Klin Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 7. – P. 51-56.

181. Interval hypoxic training in patients with prediabetes: beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance, and gene expression / T.V. Serebryanskaya, A.G. Portnychenko, T.I. Drevytska [et al.]. – Text: visual // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.). – 2017. – Vol. 242, № 15. – P. 1542-1552.

182. Kaelin, W.G. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway / W.G. Kaelin, P.J. Ratcliffe. – Text: visual // *Molecular Cell*. – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 393-402.

183. Kayser, B. Hypoxia, energy balance, and obesity: An update / B. Kayser, S. Verges. – Text: visual // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22, № S2. – P. e13192.

184. Kloner, R.A. Preconditioning, postconditioning, and their application to clinical cardiology / R.A. Kloner, S.H. Rezkalla. – Text: visual // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 70, № 2. – P. 297-307.

185. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Janssen, V.D. Gucht, E. Dusseldorp [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Preventive Cardiology*.

– 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 620-640.

186. Lizamore, C.A. The Use of Simulated Altitude Techniques for Beneficial Cardiovascular Health Outcomes in Nonathletic, Sedentary, and Clinical Populations: A Literature Review / C.A. Lizamore, M.J. Hamlin. – Text: visual // High Altitude Medicine & Biology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 305-321.

187. Lyamina, N.P. Hypoxic Conditioning in Rehabilitation and Secondary Prevention Programs in Cardiac Patients with Multimorbidity: a Review / N.P. Lyamina, G.K. Spirina, O.S. Glazachev. – Text: visual // Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2022. – Vol. 21, № 5. – P. 78-86.

188. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association / A.A. Damluji, M. Forman, T. Wang [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2023. – Vol. 147, № 3. – P. e32-e62.

189. Mason, S. The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle / S. Mason, R.S. Johnson. – Text: visual // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2007. – Vol. 618. – P. 229-244.

190. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1 / Z. Wu, P. Puigserver, U. Andersson [et al.]. – Text: visual // Cell. – 1999. – Vol. 98, № 1. – P. 115-124.

191. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection / K.D. Garlid, S.P. Dos, Z.J. Xie [et al.]. – Text: visual // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics. – 2003. – Vol. 1606, № 1–3. – P. 1-21.

192. Miyoshi, T. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito. – Text: visual // Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, № 6. – P. 493-501.

193. Miyoshi, T. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito. – Text: visual // Pulse. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 11-23.

194. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014-2018 / A.V. Danilov, I.I. Kobzar, O.A. Nagibin [et al.]. – Text: visual // Science of the young (Eruditio Juvenium). – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 439-449.

195. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: A systematic review / S. Johansson, A. Rosengren, K. Young [et al.]. – Text: visual // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – Vol. 17, № 53. – P. 1-8.

196. Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure / K. Kamiya, Y. Sato, T. Takahashi [et al.]. – Text: visual // Circulation: Heart Failure. – 2020. – Vol. 13, № 10. – P. e006798.

197. Muns, P. Quality-of-life research in the European Journal of Cardiovascular Nursing: a call for more robust conceptual analysis / P. Muns. – Text: visual // European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 373-375.

198. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer. – Text: visual // Circulation. – 1986. – Vol. 74, № 5. – P. 1124-1136.

199. Nagayama, D. Significance of CAVI as a functional stiffness parameter: beyond the prognostic value for cardiovascular events / D. Nagayama, K. Shirai, A. Saiki. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2024. – Vol. 83, № 17. – P. 101018.

200. Natriuretic peptides, 6-min walk test, and quality-of-life questionnaires as clinically meaningful endpoints in HF trials / J.P. Ferreira, K. Duarte, T.L. Graves [et al.]. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, № 24. – P. 2690-2707.

201. Nicholson, A. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies / A. Nicholson, H. Kuper, H. Hemingway. – Text: visual // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 23. – P. 2763-2774.

202. Normalizing effect of intermittent hypoxic training on the function of endothelium in experimental diabetes mellitus / O.D. Prysiashna, A.V. Kotsiuruba, S.O. Talanov [et al.]. – Text: visual // Fiziologicheskii Zhurnal. – 2007. – Vol. 53, № 2. – P. 3-7.

203. Normobaric, intermittent hypoxic training is cardio- and vasoprotective in rats / E.B. Manukhina, L.M. Belkina, O.L. Terekhina [et al.]. – Text: visual //

Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.). – 2013. – Vol. 238, № 12. – P. 1413-1420.

204. North, B.J. The intersection between aging and cardiovascular disease / B.J. North, D.A. Sinclair. – Text: visual // Circulation Research. – 2012. – Vol. 110, № 8. – P. 1097-1108.

205. N-terminal--pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients / P. Bettencourt, A. Azevedo, J. Pimenta [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 15. – P. 2168-2174.

206. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee [et al.]. – Text: visual // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 260-269.

207. Oxidative Stress as a Therapeutic Target in Patients with Heart Failure / S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis [et al.]. – Text: visual // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1739.

208. Pandey, A. Frailty and geriatric cardiology: A call for multidisciplinary collaboration / A. Pandey, D. Kitzman, G. Reeves. – Text: visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. 860-862.

209. Persistent emotional distress after a first-time myocardial infarction and its association to late cardiovascular and non-cardiovascular mortality / C.T. Lissåker, F. Norlund, J. Wallert [et al.]. – Text: visual // European Journal of Preventive Cardiology. – 2019. – Vol. 26, № 14. – P. 1510-1518.

210. Pfeffer, M.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective / M.A. Pfeffer, A.M. Shah, B.A. Borlaug. – Text: visual // Circulation Research. – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1598-1617.

211. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling / A. Klecha, K. Kawecka-Jaszcz, B. Bacior [et al.]. – Text: visual // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 85-91.

212. Physiological diagnostic criteria for vascular failure / A. Tanaka, H. Tomiyama, T. Maruhashi [et al.]. – Text: visual // Hypertension. – 2018. – Vol. 72. – P.

1060-1071.

213. Prevalence of Moderate to Severe Anxiety Symptoms among Patients with Myocardial Infarction: A Meta-Analysis / Y. Lian, J. Xiang, X. Wang [et al.]. – Text: visual // *Psychiatric Quarterly*. – 2022. – Vol. 93. – P. 161-180.

214. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / D.E. Forman, R. Arena, R. Boxer [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 16. – P. e894-e918.

215. Pugh, C.W. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system / C.W. Pugh, P.J. Ratcliffe. – Text: visual // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 677-684.

216. Relationship between peripheral microvascular function, cardiovascular risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 24. – P. 3722-3728.

217. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.W. Jr. Shepard, M.W. Garrison, D.A. Grither [et al.]. – Text: visual // *The American Journal of Medicine*. – 1985. – Vol. 78, No. 1. – P. 28-34.

218. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study / S.M. Dunlay, S.A. Weston, S.J. Jacobsen [et al.]. – Text: visual // *The American Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 122, № 11. – P. 1023-1028.

219. Risk of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Myocardial Infarction: A Nationwide Population-Based Cohort Study / H-P. Feng, W-C. Chien, W-T. Cheng [et al.]. – Text: visual // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 34. – P. e4464.

220. Rochester, C.L. Pulmonary rehabilitation for respiratory disorders other than chronic obstructive pulmonary disease / C.L. Rochester, C. Fairburn, R.H. Crouch. – Text: visual // *Clinics in Chest Medicine*. – 2014. – Vol. 35, No. 2. – P. 369-389.

221. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats / S. Jesmin, I. Sakuma, Y. Hattori [et al.]. – Text: visual // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. –

2003. – Vol. 23, № 11. – P. 2021-2026.

222. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments / M. Xiang, Y. Lu, L. Xin [et al.]. – Text: visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 2021. – P. № 6614009.

223. Safety and Efficacy of Intermittent Hypoxia Conditioning as a New Rehabilitation/Secondary Prevention Strategy for Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis / O.S. Glazachev, S.Y. Kryzhanovskaya, M.A. Zapara [et al.]. – Text: visual // *Current Cardiology Reviews*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. e051121193317.

224. Savarese, G. The global public health burden of heart failure / G. Savarese, L.H. Lund. – Text: visual // *Heart Failure Reviews*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 7-11.

225. Sazontova, T. Intermittent hypoxia in resistance of cardiac membrane structures: role of reactive oxygen species and redox-signalling / T. Sazontova, Y. Arkhipenko // *Intermittent Hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications* / Eds. L. Xi and T. Serebrovskaya. – Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2011. – P. 113-150. – Text: visual.

226. Sazontova, T.G. Hypoxia-inducible factor (HIF1 $\alpha$ ), HSPs, antioxidant enzymes and membrane resistance to ROS in endurance exercise performance after adaptive hypoxic preconditioning / T.G. Sazontova, A.V. Bolotova, N.V. Kostin // *Adaptation biology and medicine: in 6 vol.* / Narosa Publishing House. – New Delhi, 2011. – Vol. 6. – P. 161-179. – Text: visual.

227. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / M.F. Piepoli, U. Corrà, W. Benzer [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 1-17.

228. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology / M. Ambrosetti, A. Abreu, U. Corrà [et al.]. – Text: visual // *European Journal*

of Preventive Cardiology. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 460-495.

229. Semenza, G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine / G.L. Semenza. – Text: visual // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 3. – P. 399-408.

230. Serebrovskaya, T. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment / T. Serebrovskaya, L. Xi. – Text: visual // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2016. – Vol. 241, № 15. – P. 1708-1723.

231. Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? / M. Burtscher, K. Mairer, M. Wille [et al.]. – Text: visual // Sleep and Breathing. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 435-442.

232. Sinex, J.A. Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance / J.A. Sinex, R.F. Chapman. – Text: visual // Journal of Sport and Health Science. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 325-332.

233. SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High Risk / S. Laurent, G. Chatellier, M. Azizi [et al.]. – Text: visual // Hypertension. – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 983-995.

234. Stephens, K.E. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study / K.E. Stephens, P. Chernyavskiy, D.R. Bruns. – Text: visual // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245055.

235. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 / D. O'Mahony, D. O'Sullivan, S. Byrne [et al.]. – Text: visual // Age and Ageing. – 2015. – Vol. 44, N 2. – P. 213-218.

236. Taylor, R.S. The Role of Cardiac Rehabilitation in Improving Cardiovascular Outcomes / R.S. Taylor, H.M. Dalal, S.T.J. McDonagh. – Text: visual // Nature Reviews Cardiology. – 2021. – Vol. 19. – P. 180-194.

237. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson [et al.]. – Text: visual // Canadian Medical Association Journal. – 1985. – Vol. 132, No. 8. – P. 919-923.

238. The cost-effectiveness of exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic

review of the characteristics and methodological quality of the published literature / K. Edwards, N. Jones, J. Newton [et al.]. – Text: visual // *Health Economics Review*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 37.

239. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / C. Östman, N.A. Smart, D. Morcos [et al.]. – Text: visual // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16. – P. 110.

240. The effect of normobaric hypoxic confinement on metabolism, gut hormones, and body composition / I.B. Mekjavic, M. Amon, R. Kölegård [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 202.

241. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 12. – P. 1123-1133.

242. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695-699.

243. The PREDIMED trial, Mediterranean diet and health outcomes: How strong is the evidence? / M. Guasch-Ferré, G. Becerra-Tomás, M. Ruiz-Canela [et al.]. – Text: visual // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 624-632.

244. The use of artificial hypoxia in endurance training in patients after myocardial infarction / A. Nowak-Lis, T. Gabryś, Z. Nowak [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 1633.

245. Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats / Y.K. Xu, Z. Yu, W. Xie [et al.]. – Text: visual // *Basic Research in Cardiology*. – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 329-342.

246. Workman, C. Post-metabolic response to passive normobaric hypoxic exposure in sedentary overweight males: A pilot study / C. Workman, F.A. Basset. – Text: visual // *Nutrition & Metabolism*. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 103.

247. Yellon, D.M. Endogenous protection of a myocardium: value of metabolic adaptation ("prekonditsionirovaniye") / D.M. Yellon, A. Dana, J.M. Walker. – Text: visual // *Medikografiya*. – 1999. – Vol. 21, № 2. – P. 80-83.

248. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaitch. – Text: visual // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.