

Оценка эффективности применения интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с транзиторными ишемическими атаками по данным изменения компонента р300 зрительных вызванных потенциалов

С помощью указанных методов также были выявлены различные по продолжительности и степени выраженности субклинические нарушения функционального состояния ЦНС у больных с ТИА.

В настоящее время основу патогенетической терапии и профилактики транзиторных ишемических атак (ТИА) составляют дезагреганты и нейропротекторы [4, 8]. Однако результаты терапии и профилактики ТИА нельзя считать удовлетворительными с учетом высокого риска последующего развития мозгового инсульта в течение первого месяца (до 8–10 %) и в течение первых пяти лет (у одной трети больных) после перенесенного заболевания [5, 16]. На фоне патогенетической медикаментозной терапии также имеет место высокий риск развития повторных ТИА (приблизительно у 20 % больных в течение первого месяца и более чем у 50 % – в течение первого года после перенесенного заболевания). Кроме того, с помощью методов психологического тестирования у больных после перенесенных ТИА обнаружены различной продолжительности (в течение нескольких недель) субклинические расстройства когнитивных функций [5, 15]. Исследования биоэлектрической активности головного мозга (спектральный анализ биопотенциалов головного мозга, вызванные зрительные и соматосенсорные потенциалы) у больных после перенесенных ТИА крайне немногочисленны и очень противоречивы [21, 22].

Положительное терапевтическое воздействие интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГ) на больных с ТИА, в частности, достоверное снижение частоты повторных острых нарушений мозгового кровообращения, наряду с отчетливым улучшением субъективного состояния пациентов в процессе лечения, было установлено нами ранее [3]. Настоящее исследование было предпринято с целью объективизации влияния ИНГ на функциональное состояние ЦНС больных с ТИА. В



указанных целях нами использовался анализ изменений компонента P300 зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), являющегося электрофизиологическим коррелятом эндогенных когнитивных процессов, происходящих в головном мозге, связанных с распознаванием и запоминанием стимула, процесса произвольного внимания [7, 17, 19–20].

■ ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом простой рандомизации были выделены две группы. Первая группа включала 35 больных 39–65 лет (средний возраст $54,4 \pm 1,8$ лет) с ТИА в каротидном (КБ) и вертебрально–базилярном (ВББ) бассейнах (13 и 22 пациента соответственно), у которых в комплексном лечении на фоне медикаментозной патогенетической терапии была применена ИНГ спустя 6–10 дней от начала заболевания. Вторую группу (группу сравнения) составили 25 больных с ТИА (в КБ и ВББ соответственно в 9 и 16 случаях) сопоставимого возраста (средний возраст $53,6 \pm 1,9$ лет), получавших только медикаментозную терапию, включавшую прием дезагрегантов, ноотропов, гипотензивных препаратов (по показаниям). Контролем служили 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста (средний возраст $52,9 \pm 1,8$ лет).

Помимо клинического и лабораторного обследования больных использовались нейровизуализационные методы (КТ или МРТ, а в ряде случаев и магнитно–резонансная ангиография сосудов головного мозга).

ЭЭГ у испытуемого, находящегося в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами лежа в полузатененной кабине, регистрировали на электроэнцефалографе EEG 16S (Венгрия) при полосе пропускания от 0,3 до 30 Гц с последующим аналого–цифровым преобразованием сигналов. ЗВП регистрировали в стандартной парадигме oddball с вероятностью предъявления значимого стимула 0,2 (применялись одиночные вспышки света мощностью 0,6 Дж, генерируемые фотостимулятором электроэнцефалографа с расстояния 1 м от закрытых глаз пациента); незначимого стимула 0,8 (использовались сдвоенные вспышки света с вышеуказанными параметрами) [2, 7]. Общее число значимых стимулов составляло 25. Для анализа использовалась волна P300 ЗВП на значимые стимулы. Анализировались ее амплитуда и латентный период в монополярных отведениях F3, F4, C3, C4 по международной схеме «10–20%» с расположением референтных электродов на мочках ушей ипсилатерально и межэлектродным сопротивлением не более 10 кОм. Амплитуда волны P300 ЗВП измерялась от изолинии. Исследования проводили до начала, в середине и по окончании курса лечения (соответственно на первой, второй и третьей неделе после перенесенной ТИА).

ИНГ назначалась при отсутствии противопоказаний (острые инфекционные, соматические заболевания и др.). Методика ИНГ состояла в следующем: в течение 5 минут больные дышали гипоксической газовой смесью, содержащей 10–12 % кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5–минутный интервал, во время которого больные дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9 %). Один сеанс ИНГ включал 6 циклов дыхания гипоксической газовой смесью с указанными выше нормоксическими интервалами.

Пациентам проводилась ультразвуковая доплеросонография и дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, транскраниальная доплерография, а для поиска источника церебральной микроэмболии – трансторакальная эхокардиография.

Общее время гипоксического воздействия составляло 30 минут. Курс лечения состоял из 10–15 сеансов, которые проводили ежедневно.

Получение нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода осуществляли на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био–Нова–204». Гипоксический тест (вдыхание гипоксической смеси в течение 10 минут) с целью оценки переносимости гипоксии проводили всем больным до начала ИНГ. Во время теста непрерывно регистрировали насыщение капиллярной крови кислородом пульсоксиметром Mindray PM 600, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания. До начала, на 4–й и 9–й минутах теста измеряли артериальное давление.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным патогенетическим механизмом нарушения мозгового кровообращения у обследованных больных с ТИА обеих групп (приблизительно в 85 % случаев) оказалась артериальная гипертензия, в 24 % случаев сочетавшаяся с атеросклеротическим поражением экстра- и интракраниальных артерий, однако, стенозирование в каждом случае не приводило к гемодинамически значимым нарушениям. Пациенты с кардиоэмболическим генезом ТИА были исключены из исследования. Клинические симптомы, наблюдавшиеся у больных в момент приступа ТИА, отражали вовлечение соответствующего бассейна кровоснабжения головного мозга. Объективное неврологическое обследование пациентов свидетельствовало об отсутствии очаговых поражений головного мозга, указывающих на перенесенные мозговые инсульты. У 9,1 % больных по данным нейровизуализационных исследований (КТ или МРТ головного мозга) имелись признаки церебральной микроангиопатии, объективно свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии.

У больных с ТИА при использовании ИНГ на фоне фармакотерапии уже к середине курса лечения улучшалось самочувствие по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную патогенетическую терапию. Уменьшались или исчезали такие субъективные симптомы как головная боль и головокружение, у многих больных происходила нормализация уровня артериального давления. Проведенный всем пациентам перед процедурой ИНГ гипоксический тест ни у одного из них не выявил симптомов индивидуальной непереносимости кислородной недостаточности, которые потребовали бы отмены гипокситерапии. Какие-либо побочные реакции при проведении курса ИНГ у наблюдаемых нами больных отсутствовали.

Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенной ТИА при применении только медикаментозной патогенетической терапии представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, у больных с ТИА как в начале, так и в середине курса лечения во всех анализируемых отведениях наблюдалось достоверное увеличение латентности компонента P300 ЗВП по сравнению с практически здоровыми лицами (контрольная группа). Достоверность различий средних величин латентности данного компонента по сравнению с контролем исчезала только к концу лечения. В то же время амплитуда компонента P300 ЗВП на протяжении всего курса терапии



Таблица 1

Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенных ТИА при применении только медикаментозной патогенетической терапии

Отведение	Контрольная группа	Больные с ТИА		
		1–я неделя	2–я неделя	3–я неделя
Латентность компонента P300, мс (M+m)				
F3	353,4+6,3	368,1+6,0 *	373,0+9,9 *	366,1+3,8
F4	352,6+5,8	367,4+5,6 *	372,2+8,6 *	365,7+3,5
C3	346,8+6,1	364,1+7,1 *	368,7+7,8 *	355,9+5,0
C4	347,3+5,6	363,5+6,9 *	369,3+9,0 *	353,1+4,7
Амплитуда компонента P300, мкВ (M+m)				
F3	3,75+0,46	1,16+0,37 **	0,56+0,69 **	1,14+0,53 **
F4	3,62+0,53	1,15+0,42 **	0,58+0,82 **	1,21+0,64 **
C3	4,62+0,33	3,02+0,72 *	3,54+0,22 *	2,59+0,81 *
C4	4,68+0,42	3,12+0,84 *	3,49+0,34 *	2,63+0,92 *

Примечание: достоверность различий *– $p < 0,05$; **– $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

оставалась достоверно ниже, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание более выраженное снижение амплитуды компонента P300 ЗВП во фронтальных отведениях по сравнению с центральными. На второй неделе после перенесенной ТИА у 12 % пациентов величины латентности и у 8 % больных значения амплитуды волны P300 ЗВП приближались к соответствующим усредненным показателям контрольной группы. При этом на третьей неделе после перенесенной атаки у 56 % и 12 % больных соответственно величины латентности и амплитуды P300 ЗВП приблизительно равнялись контрольным значениям.

Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенной ТИА при применении в комплексной терапии ИНГ представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы, при применении ИНГ у больных с ТИА только в начале курса лечения во всех анализируемых отведениях наблюдалось достоверное увеличение латентности компонента P300 ЗВП по сравнению с контролем. Уже на второй неделе после начала терапии указанные показатели статистически достоверно не отличались от контрольных значений. В то же время, амплитуда компонента P300 ЗВП в середине курса лечения оставалась достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой. Достоверность различий средних величин амплитуды данного компонента по сравнению с контролем исчезала к концу лечения. В группе пациентов, получавших в комплексном лечении ИНГ, как и у больных, принимавших только медикаментозные препараты, на первой и второй неделе после перенесенной ТИА имело место более выраженное снижение амплитуды компонента P300 ЗВП во фронтальных отведениях по сравнению с центральными. На второй

Таблица 2

Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенных ТИА при применении в комплексной терапии ИНГ

Отведение	Контрольная группа	Больные с ТИА		
		1–я неделя	2–я неделя	3–я неделя
Латентность компонента P300, мс (M+m)				
F3	353,4+6,3	372,3+5,5 *	356,0+5,4	361,0+8,3
F4	352,6+5,8	373,6+6,2 *	357,3+5,8	359,2+8,8
C3	346,8+6,1	369,4+5,6 **	354,1+4,3	355,4+6,2
C4	347,3+5,6	368,9+6,1 **	353,5+5,6	354,6+7,3
Амплитуда компонента P300, мкВ (M+m)				
F3	3,75+0,46	1,41+0,57 ***	0,51+0,90 ***	3,11+0,78
F4	3,62+0,53	1,56+0,62 ***	0,62+0,97 ***	3,19+0,84
C3	4,62+0,33	3,61+0,48 *	2,74+1,01 *	5,14+0,60
C4	4,68+0,42	3,58+0,51 *	2,68+1,21 *	5,09+0,72

Примечание: достоверность различий *– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

неделе после перенесенной ТИА у 62,9 % пациентов величины латентности и у 22,9 % больных значения амплитуды волны P300 ЗВП приближались к соответствующим усредненным показателям контрольной группы. При этом на третьей неделе после перенесенной атаки у 71,4 % и 74,3 % больных соответственно величины латентности и амплитуды P300 ЗВП приблизительно равнялись контрольным значениям.

В настоящее время установлено, что основными структурами, ответственными за генерацию волны P300 являются: гиппокамп, лобная доля, теменная область, подкорковые структуры и, прежде всего, таламус [7, 17]. Считается, что амплитуда P300 отражает ресурсы когнитивных функций, преимущественно произвольного внимания, в то время как пиковая латентность характеризует скорость протекания ментальных процессов. Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенной ТИА при применении только медикаментозной патогенетической терапии свидетельствует о достаточно выраженных и продолжительных субклинических когнитивных расстройствах у данных пациентов. При этом в течение первых двух недель после перенесенной атаки у больных имеют место нарушения объема и скорости протекания ментальных процессов. Об этом свидетельствует достоверное снижение средних величин латентности и амплитуды P300 ЗВП во всех анализируемых отведениях. Даже в конце курса медикаментозной терапии, то есть на третьей неделе после перенесенной ТИА, у пациентов сохраняются изменения амплитуды волны P300, указывающие на снижение ресурса когнитивных функций.

Динамика изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенной ТИА при применении



в комплексной терапии ИНГ свидетельствует о том, что уже в середине курса лечения у больных наблюдается нормализация скорости протекания ментальных процессов в ЦНС (отсутствие статистически достоверных различий средних величин латентности волны P300 по сравнению с контролем). По окончании же курса терапии имеет место также и восстановление до нормальных параметров ресурсов когнитивных функций (нивелируется статистическая разница средних величин амплитуды волны P300 по сравнению с контролем).

Гипоксия – постоянный спутник многих патологических состояний, в том числе и острых нарушений мозгового кровообращения. В результате гипоксии наступает нарушение функционального состояния мозга, которое зависит не только от тяжести гипоксии, но и от степени адаптации тканей мозга к дефициту кислорода. Одним из основных механизмов адаптации мозга к гипоксии является уменьшение его функциональной активности и переход на экономное расходование кислорода и субстратов биологического окисления. Используя метод дозированной гипоксической тренировки, мы адаптируем организм в целом и мозг в частности к дефициту кислорода и увеличиваем его резистентность к повреждающему действию гипоксии. Специфическими проявлениями адаптации к гипоксии является более совершенный захват, доставка и утилизация кислорода тканями, а также повышение количества эритроцитов и гемоглобина в крови и соответственно увеличение количества растворенного в крови кислорода. При этом повышается проницаемость сосудисто–клеточных мембран, улучшается газообмен между кровью и клетками мозга за счет включения резервных и образования новых капилляров [1, 9–10, 12–13]. При адаптации к гипоксии происходит увеличение плотности сосудистой сети во всем головном мозге, но наиболее выражено это в коре, стриатуме и гиппокампе. Эту неоваскуляризацию можно объяснить, в частности, тем, что при гипоксии наблюдается активация фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией (HIF–1). HIF–1 усиливает экспрессию генов, ответственных за продукцию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) – мощного индуктора ангиогенеза, ведущего к увеличению количества сосудов микроциркуляторного русла, а также – экспрессию генов, ответственных за продукцию эритропоэтина, регулирующего эритропоэз [11, 14, 18]. В нейронах накапливаются гранулы липофусцина [6], содержащие миоглобин – внутриклеточные депо кислорода. Все вышеперечисленные проявления адаптации к гипоксии положительно сказываются на деятельности мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ динамики изменений амплитудно–временных характеристик компонента P300 ЗВП у больных после перенесенных ТИА свидетельствует о достаточно выраженных и продолжительных субклинических когнитивных расстройствах у данных пациентов, проявляющихся нарушением объема и скорости протекания ментальных процессов. В течение первых двух недель после перенесенных ТИА у больных, получающих только патогенетическую медикаментозную терапию, наблюдалось увеличение латентности компонента P300 ЗВП, свидетельствовавшее о снижении скорости ментальных про-

цессов; а в течение трех недель после перенесенной атаки – снижение амплитуды компонента P300 ЗВП, указывавшее на снижение объема (ресурса) когнитивных функций. Использование ИНГ в комплексной терапии больных после перенесенных ТИА приводило к нормализации параметров латентности компонента P300 ЗВП на второй неделе после перенесенного заболевания, а величин амплитуды данного компонента ЗВП на третьей неделе после перенесенной атаки. Это свидетельствовало о положительном терапевтическом воздействии интервальной гипоксической тренировки на объем и скорость ментальных процессов у больных после перенесенных ТИА.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптация к периодическому действию гипоксии и гипероксии. А. Повышение резистентности мембранных структур печени и мозга при различных видах адаптации к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова [и др.] // *Nuroxia Medical Journal*.– 2003.– Vol. 11, N 1–2.– P. 2–9.
2. Алексеенко, Ю.В. Легкая черепно–мозговая травма / Ю.В. Алексеенко.– Витебск: Издательство ВГМУ, 2001.– 155 с.
3. Белявский, Н.Н. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак / Н.Н. Белявский, В.И. Кузнецов, С.А. Лихачев // *Медицинские новости*.– 2002.– № 6.– С. 54–57.
4. Болезни нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т / Н.Н. Яхно [и др.] – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 656 с.
5. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997.– 288 с.
6. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ. ред. Ю.Л. Шевченко.– СПб, ООО “ЭЛБИ–СПб”, 2000.– 384 с.
7. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – Таганрог: Из–во ТРТУ, 1997.– 252 с.
8. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001.– 328 с.
9. Лукьянова, Л.Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // *Nuroxia Medical Journal*.– 2002.– Vol. 10, N 3–4.– P.30–43.
10. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон.– М.: Nuroxia Medical ltd, 1993.– 331 с.
11. Может ли адаптация к гипоксии помочь в борьбе с болезнью Альцгеймера? / Е.Б. Манухина [и др.] // *Nuroxia Medical Journal*.– 2004.– Vol. 12, N 1–2.– P. 2–14.



12. Новиков, В.С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук.– СПб.: Наука, 1998.– 544 с.
13. Цветкова, А.М. Применение адаптационной концепции в практической медицине: интервальная гипоксическая тренировка / А.М. Цветкова, Е.Н. Ткачук // *Hypoxia Medical Journal.*– 2005.– Vol. 13, N 1–2.– P. 2–9.
14. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences / S. Patt [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*– 1997.– N 17.– P. 801–806.
15. Comparative study of nicardipine versus placebo in the prevention of cognitive deterioration in patients with transient ischemic attack / J.M. Molto [et al.] // *Rev. Neurol.*– 1995.– Vol. 23.– P. 54–58.
16. Does cerebral infarction after a previous warning occur in the same vascular territory? / J.P. Cillesen [et al.] // *Stroke.*– 1993.– Vol. 24.– P. 351–354.
17. Frodl–Bauch, T. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event–related P300 / T. Frodl–Bauch, R. Bottlender, U. Hegerl // *Neuropsychobiology.*– 1999.– Vol. 40.– P. 86–94.
18. LaManna, J.C. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats / J.C. LaManna, L.M. Vendel, R.M. Farrell // *J. Appl. Physiol.*– 1992.– N 72.– P. 2238–2243.
19. Luck, K. Event–related potential studies of attention / K. Luck, G. Woodman, E. Vogel // *Trends in Cognitive Sciences.*– 2000.– Vol. 4, N 11.– P. 432–440.
20. Polich, J. P300 in clinical application: mening, method, and measurement / J. Polich // *Am. J. EEG Technol.*– 1991.– Vol. 31.– P. 201–231.
21. Primavera, A. Transient global amnesia: a quantified electroencephalographic study / A. Primavera, P. Novello, S. Stara // *Acta Neurol. Scand.*– 1993.– Vol. 87, N 2.– P. 115–117.
22. Taghavy, A. Pattern reversal visual evoked potentials (PVEPs) in transient ischemic attacks (TIAs) and prolonged reversible ischemic neurological deficits (PRINDs) of anterior circulation with normal EEGs and normal cranial CTs / A. Taghavy, H. Hamer, J. Funfgelder // *Int. J. Neurosci.*– 1992.– Vol. 66, N 1–2.– P. 131–141.