

УДК [616.831.005.1-005.4:615.835.3]:616-073.7

*А. А. СОЛКИН, Н. Н. БЕЛЯВСКИЙ, В. И. КУЗНЕЦОВ, Л. В. ТИХОНОВА*

**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ  
НА ПАРАМЕТРЫ КОМПОНЕНТЫ Р300 СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ  
В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

*Витебский государственный медицинский университет, Беларусь*

*(Поступила в редакцию 28.05.2013)*

**Введение.** Инсульт является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы человека. После перенесенного инсульта у большинства пациентов остается очаговый неврологический дефицит, препятствующий восстановлению работоспособности. Когнитивные нарушения, которые отмечаются у 30–70 % пациентов после инсульта, оказывают значительное влияние также на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию [3, 5, 7, 9, 10]. Поиск новых методов и схем лечения когнитивных расстройств после перенесенных инсультов имеет важное практическое значение в современной неврологии. Показано, что применение интервальной нормобарической 10–12 %-ной гипокситерапии (ИНГ) оказывает положительное влияние на функциональное состояние центральной нервной системы [8]. Поэтому представляет большой интерес использование данного метода для лечения и профилактики когнитивных нарушений у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Установлено, что одним из объективных нейрофизиологических методов оценки состояния когнитивных функций является регистрация когнитивных вызванных потенциалов Р300 [2, 4, 13, 17].

Цель исследования – оценить изменения амплитудно-временных параметров компоненты Р300 слуховых вызванных потенциалов (СВП) у пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 55 пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде (26 пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне, 17 – в правом каротидном бассейне и 12 – в вертебрально-базилярном бассейне), у которых в комплексном лечении наряду с медикаментозной патогенетической терапией, физиотерапией, ЛФК, массажем была применена ИНГ. Группу сравнения составили 55 пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде (20 пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне, 18 – в правом каротидном бассейне, 17 – в вертебрально-базилярном бассейне), получавших стандартную терапию, которая включала прием дезагрегантов, нейропротекторов, а также физиотерапию, ЛФК и массаж. По показаниям проводилась гипотензивная терапия. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту и степени выраженности клинической симптоматики.

Всем пациентам проводили регистрацию ЭЭГ на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВП» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново, Россия) с применением международной системы установки электродов «10–20 %» (монтаж «монополярный 16»). Два референтных (пассивных) электрода располагали на мочках ушей ипсилатерально (А1 и А2), заземляющий электрод – в области лба. Регистрировали слуховые вызванные потенциалы в стандартной парадигме oddball [4]. Предъявляли значимый стимул с вероятностью 0,3 (использовали тональные слуховые стимулы частотой 2 кГц, длительностью 50 мс, интенсивностью 60 дБ) и незначимый стимул 0,7 (использовали тональные слуховые стимулы частотой 1 кГц, длительностью 50 мс,

интенсивностью 60 дБ). Количество значимых стимулов – 30. Эпоха анализа составляла 700 мс. Анализировали волну P300 СВП на значимые стимулы: межпиковую амплитуду компонент N2/P3 (мкВ) и латентность компоненты P3 (мс) [4].

Пациентов обследовали утром (в 9 ч, до приема лекарственных средств) в начале и в конце курса лечения.

До начала курса ИНГ пациентам проводили гипоксический тест (вдыхание гипоксической смеси, содержащей 10–12 % кислорода в азоте, в течение 10 мин) с целью оценки переносимости гипоксии. Перед гипоксическим тестом пациенту объясняли, что ему предстоит дышать воздухом со сниженным содержанием кислорода. Предупреждали, что в случае возникновения каких-либо неприятных ощущений пациент может без указания врача самостоятельно снять маску и перейти на дыхание обычным атмосферным воздухом. Во время теста непрерывно регистрировали насыщение артериализированной крови кислородом пульсоксиметром, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания. До начала, на 4-й и 9-й минутах теста измеряли артериальное давление.

Саму процедуру ИНГ осуществляли в циклически-фракционном режиме: в течение 5 мин через кислородную маску пациенты вдыхали гипоксическую газовую смесь, содержащую 10–12 % кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого пациенты дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9 %). Один сеанс ИНГ включал 6 таких циклов дыхания гипоксической газовой смесью. Время гипоксического воздействия составляло 30 мин. Курс лечения состоял из 12–15 сеансов, которые проводили ежедневно. Для получения нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода использовали мембранную газоразделительную установку волоконного типа фирмы «Био-Нова-204».

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 [11].

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне преобладали жалобы на слабость в конечностях, чувство онемения в них. У некоторых пациентов с инсультом в левом каротидном и вертебрально-базилярном бассейне отмечалось расстройство речи. Также имелись жалобы на головокружение, головные боли, чувство тяжести и шум в голове, повышенную утомляемость, ослабление памяти и внимания, нарушение сна, шаткость при ходьбе, затруднения при глотании. У пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне очаговая неврологическая симптоматика соответствовала пораженному полушарию: выявлялись парезы конечностей, асимметрия мышц лица, нарушение поверхностной чувствительности, повышение мышечного тонуса, отмечались речевые нарушения по типу моторной, сенсорной и амнестической афазий. У пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярном бассейне имелись признаки статической и динамической атаксии, дисфагия и дизартрия. Помимо этого, наблюдались рефлекс орального автоматизма и патологические стопные рефлекс.

Гипоксический тест, проведенный перед курсом ИНГ, не выявил индивидуальной непереносимости кислородной недостаточности ни у одного пациента. При проведении сеансов ИНГ какие-либо новые жалобы, побочные реакции, нежелательные явления не были зафиксированы.

По сравнению с пациентами, которые принимали стандартную терапию, у пациентов, получавших в комплексном лечении курс ИНГ, наблюдалось значительное уменьшение головных болей, головокружения, шаткости при ходьбе, утомляемости, «чувства тяжести в голове», улучшились параметры физического здоровья, когнитивные функции, настроение, способность физически двигаться. На фоне ИНГ у многих пациентов происходила постепенная нормализация уровня артериального давления при применении более низких доз гипотензивных лекарственных средств.

При применении в комплексном лечении ИНГ у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, в конце курса лечения наблюдалось статистически достоверное увеличение средних значений амплитуды компоненты P300 СВП практически во всех анализируемых отведениях (см. таблицу). При этом наиболее выраженная положительная динамика

**Динамика параметров амплитуды и латентности компоненты P300 СВП  
у пациентов после перенесенного ишемического инсульта в левом каротидном бассейне  
под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии**

Отведение	До лечения		После лечения	
	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Fp2A2	365,0 (350,0; 390,0)	5,0 (2,0; 7,0)	340,0 (325,0; 350,0)*	8,0 (3,0; 12,0)*
Fp1A1	365,0 (355,0; 380,0)	4,0 (3,0; 6,0)	340,0 (325,0; 355,0)*	8,5 (6,0; 15,0)*
F4A2	362,5 (350,0; 385,0)	5,0 (2,0; 8,0)	340,0 (330,0; 350,0)*	7,5 (5,0; 11,0)*
F3A1	367,5 (350,0; 380,0)	4,0 (2,0; 6,0)	340,0 (330,0; 355,0)*	8,0 (6,0; 11,0)*
F8A2	362,5 (350,0; 385,0)	5,0 (4,0; 6,0)	342,5 (320,0; 350,0)*	5,0 (4,0; 8,0)
F7A1	362,5 (350,0; 390,0)	4,0 (3,0; 6,0)	340,0 (325,0; 350,0)*	6,0 (5,0; 9,0)*
C4A2	362,5 (350,0; 375,0)	4,0 (3,0; 5,0)	340,0 (330,0; 350,0)*	5,0 (4,0; 8,0)*
C3A1	367,5 (350,0; 385,0)	4,0 (3,0; 6,0)	340,0 (335,0; 355,0)*	8,0 (6,0; 10,0)*
T4A2	362,5 (350,0; 380,0)	4,0 (2,0; 6,0)	337,5 (325,0; 355,0)*	5,5 (4,0; 8,0)
T3A1	367,5 (350,0; 380,0)	4,0 (3,0; 5,0)	340,0 (330,0; 345,0)*	6,5 (5,0; 9,0)*
T6A2	367,5 (350,0; 380,0)	5,0 (2,0; 6,0)	340,0 (330,0; 350,0)*	5,5 (3,0; 9,0)*
T5A1	370,0 (350,0; 380,0)	4,0 (2,0; 6,0)	340,0 (320,0; 350,0)*	6,0 (5,0; 9,0)*
P4A2	360,0 (350,0; 375,0)	4,5 (3,0; 6,0)	337,5 (325,0; 350,0)*	7,0 (4,0; 9,0)*
P3A1	365,0 (350,0; 380,0)	4,5 (3,0; 6,0)	332,5 (320,0; 340,0)*	8,0 (6,0; 9,0)*
O2A2	357,5 (345,0; 370,0)	4,0 (3,0; 5,0)	340,0 (325,0; 350,0)*	6,0 (4,0; 8,0)*
O1A1	365,0 (355,0; 380,0)	2,5 (2,0; 4,0)	340,0 (330,0; 350,0)*	7,0 (5,0; 10,0)*

Примечание. \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до лечения (критерий Вилкоксона).

отмечалась в отведениях от левого полушария: Fp1A1 ( $p = 0,0002$ ), F3A1 ( $p = 0,0001$ ), F7A1 ( $p = 0,0003$ ), C3A1 ( $p = 0,0007$ ), T5A1 ( $p = 0,0008$ ), P3A1 ( $p = 0,0004$ ), O1A1 ( $p = 0,0005$ ). Использование ИНГ у таких пациентов приводило также к достоверному уменьшению латентности компоненты P300 СВП во всех анализируемых отведениях.

В группе сравнения у пациентов в левом каротидном бассейне при применении стандартной терапии наблюдалось достоверное уменьшение средних величин амплитуды компоненты P300 СВП в отведениях T5A1 ( $p = 0,02$ ), P3A1 ( $p = 0,02$ ), O2A2 ( $p = 0,01$ ), O1A1 ( $p = 0,04$ ). К концу курса стандартного лечения выявлено статистически значимое уменьшение латентности компоненты P300 СВП в лобных полюсных отведениях: Fp2A2 ( $p = 0,047$ ), Fp1A1 ( $p = 0,049$ ).

У пациентов в правом каротидном бассейне, получавших ИНГ, имело место возрастание амплитуды компоненты P300 СВП в отведениях F4A2 ( $p = 0,004$ ), F7A1 ( $p = 0,002$ ), C3A1 ( $p = 0,01$ ), T4A2 ( $p = 0,03$ ), T3A1 ( $p = 0,01$ ), T6A2 ( $p = 0,02$ ), T5A1 ( $p = 0,02$ ) (рис. 1). Курс ИНГ способствовал достоверному уменьшению латентности компоненты P300 СВП в отведениях как от правого, так и от левого полушария (рис. 2).

На фоне стандартной терапии у пациентов после перенесенного инсульта в правом каротидном бассейне достоверной динамики изменений амплитуды и латентности компоненты P300 СВП не зафиксировано.

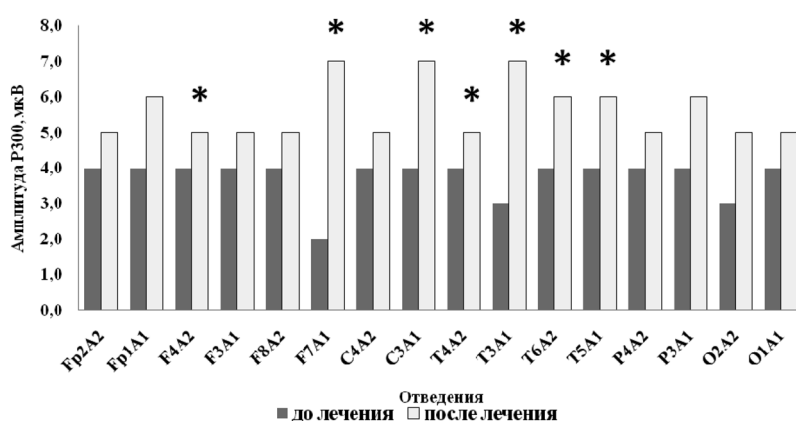


Рис. 1. Динамика параметров амплитуды компоненты P300 СВП у пациентов после перенесенного ишемического инсульта в правом каротидном бассейне под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии.

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до лечения (критерий Вилкоксона)

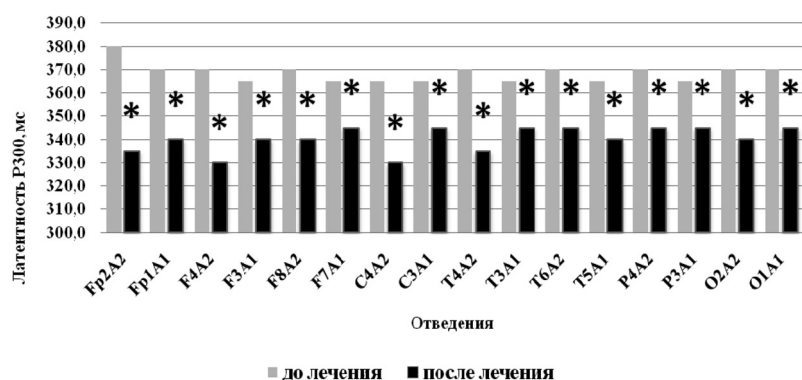


Рис. 2. Динамика параметров латентности компоненты P300 СВП у пациентов после перенесенного ишемического инсульта в правом каротидном бассейне под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии.

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до лечения (критерий Вилкоксона)

В восстановительном периоде ишемического инсульта курс ИНГ способствовал статистически достоверному увеличению в вертебрально-базилярном бассейне значений амплитуды и уменьшению латентности компоненты P300 СВП практически во всех анализируемых отведениях ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, перенесших ишемический инсульт в вертебрально-базилярном бассейне и получавших курс стандартной терапии, выявлена положительная динамика в увеличении амплитуды компоненты P300 СВП только в отведениях F8A2 ( $p = 0,01$ ), C4A2 ( $p = 0,03$ ), в то время как достоверных изменений латентности когнитивного вызванного потенциала P300 во всех анализируемых отведениях не отмечалось.

Волна P300 является объективным показателем состояния когнитивных функций человека. Она связана с функциональным состоянием тех структур, которые отвечают за опознание, дифференцировку, запоминание и принятие решения [4]. Амплитуда волны P300 характеризует ресурсы когнитивных функций, преимущественно произвольного внимания, а пиковая латентность отражает скорость протекания ментальных процессов. Показано, что у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга происходит удлинение латентности и уменьшение амплитуды компоненты P300 [2]. Динамика изменений амплитудно-временных характеристик компоненты P300 СВП в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне применения ИНГ свидетельствует о нормализации скорости протекания ментальных процессов в ЦНС. Это отражается в увеличении амплитуды компоненты P300 СВП у пациентов с ишемическим инсультом как в каротидном, так и вертебрально-базилярном бассейне. Под влиянием ИНГ у таких пациентов отмечается также уменьшение латентности компоненты P300 СВП, что указывает на восстановление значений ресурсов когнитивных функций.

Полученные данные могут быть интерпретированы с учетом ранее установленных механизмов влияния ИНГ на организм человека и животных. Известно, что под действием гипокситерапии в организме происходит сложная перестройка функционирования различных систем, которая направлена на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, а также наблюдаются приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности [1, 6]. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие достаточное поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии, повышающие способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении и поддерживать образование АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза [8]. В организме увеличивается секреция эритропоэтинов, которые стимулируют эритропоэз в красном костном мозге, что приводит к увеличению количества эритроцитов и повышению концентрации гемоглобина, увеличивается способность гемоглобина связывать кислород в легких и отдавать его периферическим тканям [6]. ИНГ повышает активность антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, – снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток [8]. Помимо этого, одним из важнейших защитных эффектов ИНГ является улучшение мозгового кровотока. В его основе лежит увеличение плотности сосудов

в головном мозге, которое наиболее выражено в коре, стриатуме и гиппокампе. Также в центральной нервной системе происходит структурная перестройка. Активизируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка в нейронах и глиальных клетках головного мозга, наблюдается гипертрофия этих нейронов и увеличение активности ферментов и количества митохондрий [12, 14–16].

**Заключение.** Таким образом, выявленные изменения амплитудно-временных параметров компоненты P300 слуховых вызванных потенциалов (СВП) свидетельствуют о положительном воздействии интервальной нормобарической 10–12 %-ной гипокситерапии на когнитивные функции пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. На увеличение объема и скорости ментальных процессов у пациентов после перенесенного ишемического инсульта к концу курса лечения с использованием ИНГ указывает возрастание амплитуды и уменьшение латентности компоненты P300 СВП.

## Литература

1. Агаджанян Н. А. Организм и газовая среда обитания. М., 1972.
2. Алёшина Е. Д., Коберская Н. Н., Дамулин И. В. // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 8. С. 77–84.
3. Вахнина Н. В. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн. 2008. № 22. С. 16–21.
4. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М., 2003.
5. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
6. Закощиков К. Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух». М., 2002.
7. Левин О. С., Усольцева Н. И., Юнищенко Н. А. // Трудный пациент. 2007. № 8. С. 29–36.
8. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., 1993.
9. Парфенов В. А. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 6. С. 41–45.
10. Преображенская И. С., Яхно Н. Н. // Неврол. журн. 2007. Т. 12, № 5. С. 45–50.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002.
12. Anjad Kanaan et al. // J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2006. N 290. P. 1105–1114.
13. Herrmann C., Knight R. // Neurosci. Biomed. Rev. 2001. Vol. 25. P. 465–476.
14. Jaime A. et al. // J. Appl. Physiol. 1999. Vol. 86. P. 1211–1219.
15. Kui Xu, LaManna Joseph C. // J. Appl. Physiol. 2006. Vol. 100. P. 725–730.
16. LaManna J. C., Vendel L. M., Farrell R. M. // J. Appl. Physiol. 1992. Vol. 72. P. 2238–2243.
17. Luck K., Woodman G., Vogel E. // Trends in Cognitive Sci. 2000. Vol. 4, N 11. P. 432–440.

A. A. SOLKIN, M. M. BIALLAUSKI, V. I. KUZNETSOV, L. V. TIHONOVA

### INTERVAL NORMOBARIC HYPOXITHERAPY AND THE PARAMETERS OF THE P300 COMPONENT OF AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE RECOVERY PERIOD

#### Summary

A P300 component of auditory evoked potentials (AEP) was investigated in 55 patients with ischemic stroke in the recovery period who had undergone the combined interval normobaric 10–12 % hypoxithery (ING) treatment. The comparison group consisted of 55 patients with ischemic stroke in the recovery period who had been treated using the standard therapy. The detected changes in the amplitude and latency parameters of the P300 component of AEP showed the positive ING effect on cognitive functions of patients with ischemic stroke in the recovery period. An increase in the amplitude and a decrease in the latency of the P300 component of AEP indicated the increase of the volume and the speed of mental processes in patients after ischemic stroke by the end of the ING treatment course.