

Использование нормобарической гипоксии при лечении эпилепсии

Е.В. СТАРЫХ, А.И. ФЕДИН

The use of normobaric hypoxia in the therapy of epilepsy

E.V. STARYKH, A.I. FEDIN

Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, Москва

Статья посвящена использованию в лечении эпилепсии прерывистой нормобарической гипокситерапии как способа повышения неспецифической резистентности организма. Показано оптимизирующее влияние гипоксии на физиологические функции организма больных эпилепсией: повышение содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, уменьшение частоты сердечных сокращений, понижение систолического и диастолического артериального давления, увеличение времени задержки дыхания при пробе Штанге. На фоне этих изменений происходят урежение эпилептических приступов и нормализация поведенческих реакций.

The article concerns the usage of discrete normobaric hypoxic therapy as a way to enhance non-specific resistance in epilepsy treatment. The optimising effect of hypoxia on physiological functions of the patients with epilepsy consists in an increase of haemoglobin and erythrocytes in blood, less systole frequency, a systolic and diastolic pressure reduction, prolongation of a breathing hold during a Stange's test). As a result of these changes, the frequency of epileptic attacks decrease and normalization of behavioural responses was observed.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2002; 1: 46—48

Прогноз эпилепсии во многом зависит от защитно-компенсаторных возможностей организма, которые в свою очередь определяются его взаимодействием с окружающей средой и в частности влиянием метеорологических и социальных факторов. Г. Селье [11] показал, что длительный стресс вследствие воздействия гормонов, участвующих в формировании стрессовой реакции, вызывает серьезные нарушения обмена липидов, углеводов и электролитов. При этом необходимым условием для преодоления стрессорных влияний является способность организма мобилизовать функциональные резервы всех систем и органов в целях поддержания гомеостаза.

С другой стороны, известно, что эпилепсия сама сопровождается стойкими нарушениями энергетического обмена мозга [10]. Деятельность нейронов реализуется в условиях неустойчивого метаболического равновесия [4, 9]. Обычно назначаемая противосудорожная терапия усугубляет нарушения метаболизма, вызываемые повторяющимися приступами судорог.

В связи с вышеизложенным определенный интерес представляет изучение влияния на эпилептический процесс средств, повышающих общую неспецифическую резистентность организма. Одним из наиболее часто используемых для этого способов может являться адаптация к гипоксии [1, 3, 8, 12, 15], которая не только обеспечивает приспособление организма к недостатку кислорода, но и вызывает широкий спектр защитных перекрестных эффектов.

Положительное влияние гипоксии на судорожные реакции было отмечено еще в начале XX века. В 1932 г. А. Лоewy [14] обнаружил у адаптированных к гипоксии мышей более высокую устойчивость к отравлению стрихнином. С.А. Долиной [6] установлено, что при подъеме на высоту

1500 — 8000 м уменьшается частота судорожных реакций на введение коразола. Согласно данным I. Vaumel и соавт. [13], гипобарическая гипоксия способна предотвращать судороги, вызываемые введением метоксисульфоксилина. В более поздних работах обнаружено, что у адаптированных к гипоксии животных выше резистентность к аудиогенному раздражителю [7], пенициллину [2]. При этом у животных с более высокой устойчивостью к гипоксии судорожная готовность мозга ниже, чем при низкой устойчивости [5].

Целью данного сообщения явилось изучение действия прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) у больных с парциальной и вторично-генерализованной формами эпилепсии. У 51 больного и возрасте 16—55 лет на фоне приема противозлиптических препаратов проводилась тренировка организма: гипоксические воздействия чередовались с периодами реоксигенации. Дыхание осуществлялось с помощью гипоксикатора Био-Нова-204 в циклично-фракционном режиме: дыхание смесями 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом («перерыв») также в течение 5 мин (1 цикл). Один сеанс составляли 6 циклов. В первые 2 дня адаптации суммарное время дыхания атмосферным воздухом на протяжении одного сеанса было несколько увеличено. Курс гипокситерапии — 20 сеансов, проводившихся ежедневно.

До и после адаптации к гипоксии у больных определяли минимальную и максимальную концентрацию карбамазепина, депакина и фенобарбитала в крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Минимальную концентрацию оценивали в порции крови, взятой утром до приема лекарства, максимальную — спустя 2 ч после его приема. До и после адаптации определяли содержание гемоглоби-

Таблица 1. Изменение параметров кардиореспираторной системы и гематологических показателей под влиянием гипокситерапии

Параметр	До адаптации	После курса адаптации
Содержание гемоглобина, г/л	132,9±2,5	144,5±3,9*
Количество эритроцитов. 10 ¹² /л	4,07±0,07	4,5±0,12*
Проба Штанге, с	41,6±4,8	56,5±4,9*
Частота сердечных сокращений в минуту	74,7±2,3	67,3±1,6*
Артериальное давление, мм рт.ст.:		
систолическое	129,4±4,4	119,7±2,4
диастолическое	88,7±3,15	79,1±2,9*

Примечание. * — достоверные различия показателей ($p < 0,05$).

на и эритроцитов в крови, проводили пробу Штанге (максимальное время задержки дыхания на вдохе, характеризующее устойчивость организма к недостатку кислорода), измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Пациентов, прошедших курс гипокситерапии, условно разделили на 5 групп. В 1-ю группу включили 10 пациентов с частотой приступов примерно один в 6 мес, во 2-ю — 19 больных с частотой приступов до одного в 1 мес, в 3-ю — 10 больных с частотой приступов до одного раза в неделю, в 4-ю — 10 больных с частотой приступов до одного в день и в 5-ю — 2 больных с ежедневными повторяющимися приступами.

В процессе гипоксических тренировок у больных эпилепсией достоверно увеличивалось время выполнения пробы Штанге, что свидетельствует о совершенствовании регуляции альвеолярной аэрации и капиллярного легочного кровотока (табл. 1). Достоверно повысилось содержание гемоглобина и эритроцитов в крови; только у 3 больных этот показатель существенно не увеличился, а у одного оказался немного ниже фоновых значений. Частота сердечных сокращений имела тенденцию к снижению. Одновременно с этим у большинства больных существенно понизилось диастолическое артериальное давление ($p < 0,05$); в меньшей степени снижалось систолическое.

В целом обнаруженные изменения свидетельствуют о том, что адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии способствует более экономному использованию организмом кислорода и повышает толерантность к недостатку кислорода.

Под влиянием тренировок снижалась как минимальная, так и максимальная концентрация противозепилептических препаратов в крови. Так, минимальная концентрация карбамазепина, составлявшая до начала курса ПНГ $3,7 \pm 0,3$ мкг/мл, по окончании его снизилась до $2,5 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,05$), максимальная концентрация — соответственно с $5,3 \pm 0,4$ до $3,8 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,05$). Из 16 пациентов, получавших карбамазепин, только у 3 обнаружилось незначительное повышение его концентрации в крови (либо минимальной, либо максимальной) после курса гипокситерапии, тогда как у 13 как минимальная, так и максимальная концентрация препарата в крови под влиянием тренировок понижалась.

У больных, принимавших фенобарбитал, его концентрацию в крови определяли однократно — спустя 2 ч после приема. До начала ПНГ она составляла $13,6 \pm 1,3$ мкг/мл, после ее окончания — $9,5 \pm 0,7$ мкг/мл ($p < 0,05$). Только у 1 из 10 пациентов в процессе тренировок произошло некоторое повышение этого параметра.

Из принимавших депакин у всех больных после курса ПНГ наблюдалась тенденция к понижению как минимальной (с $52,5 \pm 13,1$ до $42,0 \pm 10,01$ мкг/мл), так и максимальной (с $63,3 \pm 15,5$ до $51,8 \pm 13,2$ мкг/мл) его концентрации.

Из 2 больных, принимавших дифенин, его минимальная концентрация в крови под влиянием лечения у одного снизилась с 10 до 4,3 мкг/мл, максимальная — с 14 до 7,0 мкг/мл, у другого — соответственно с 26,5 до 18,2 и с 29,4 до 20 мкг/мл. У больного, лечившегося бензоналом, его минимальная концентрация снизилась с 18,7 мкг/мл до лечения и до 10 мкг/мл после его окончания, максимальная — соответственно с 24,3 до 12,2 мкг/мл.

Таким образом, при неизменном режиме приема противозепилептических препаратов снижение их концентрации в крови можно объяснить активацией энергетических процессов в результате проведенного лечения, что свидетельствует о его эффективности.

После окончания курса ПНГ установлено урежение приступов, уменьшение их длительности и тяжести. Из табл. 2 следует, что в группе с наименьшей повторяемостью пароксизмов (1-я) ни за время адаптации к гипоксии, ни в течение последующих 6 мес приступы ни у одного пациента не развились.

Во 2-й группе пациентов — с частотой приступов до одного в месяц за предшествовавшие адаптации 30 дней наблюдалось в среднем 12 пароксизмов, за время тренировок было зарегистрировано 7 пароксизмов, на протяжении 5 мес после ПНГ регистрировалось значительное урежение припадков и только на 6-м месяце их частота начала повышаться. Тем не менее в течение 6-го месяца в этой

Таблица 2. Изменение частоты эпилептических приступов в результате гипокситерапии

Группа пациентов	В течение 1 мес до адаптации	В течение 1 мес адаптации	Месяц после окончания ПНГ					
			1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
1-я	—	—	—	—	—	—	—	—
2-я	12	7	1	3	2	2	1	6
3-я	21	16	6	—	3	5	9	11
4-я	210	93	55	57	56	62	67	104
5-я	159	111	115	39	63	85	127	114

группе было зарегистрировано в 2 раза меньшее число припадков, чем до начала лечения. У 7 больных этой группы на протяжении всего курса ПНГ и в течение последующих 6 мес приступы не возникали, у 3 был зарегистрирован лишь один за период исследования, у 7 — два и у 2 — три.

В 3-й группе больных — с частотой эпилептических пароксизмов до одного в неделю за предшествовавший гипокситерапии месяц определялся 21 приступ. За время тренировок их количество уменьшилось до 16. В первый месяц после курса лечения было зарегистрировано 6 пароксизмов, в течение 2-го месяца таковых не было, на 3-м месяце возникло 3, на 4-м — 5, на 5-м — 9 и на 6-м — 11 приступов. Следовательно, и в этой группе общее количество приступов по прошествии полугодия было ниже первоначального примерно в 2 раза. У 4 больных после курса ПНГ межприступные интервалы удлинились до 2 мес, у 2 — до 3 мес и у 4 — до 4 и 5 мес.

У больных 4-й группы за предшествовавший адаптации месяц общее число приступов составляло 210. На протяжении курса ПНГ наблюдалось 93 припадка. В течение 1-го месяца после лечения общее количество пароксизмов уменьшилось почти в 4 раза — до 55. В последующие 2 мес частота эпилептических реакций оставалась практически неизменной. На 4-м месяце после окончания тренировок зарегистрировано 62 припадка, на 5-м — 67, а на 6-м их количество возросло до 104, что примерно вдвое меньше первоначальных данных. У одной больной этой группы с ежедневными до лечения приступами после курса ПНГ на протяжении полугодия возникло лишь 5 пароксизмов. У другого больного при фоновой частоте пароксизмов до 2 в месяц после лечения на протяжении 6 мес отмечено только 6 приступов.

В 5-й группе, насчитывавшей всего 2 больных, общее количество приступов за месяц до лечения составляло 159. Повторяющиеся приступы наблюдались у этих пациентов ежедневно. За время проведения ПНГ в этой группе было зафиксировано 111 припадков. В течение 1-го месяца после окончания тренировок общее количество приступов сохранялось на уровне

115. На 2-м месяце их частота значительно снизилась, на 3-м приступы вновь начали учащаться. В этой группе общее число приступов за месяц сократилось примерно на $\frac{1}{3}$, но по-прежнему оставалось значительным.

У одного больного с повторяемостью приступов до 3 в неделю их частота после курса гипокситерапии не изменилась, однако они стали менее продолжительными и протекали в более легкой форме (судорожные реакции не носили выраженного характера, не наблюдалось прикуса языка). Другие больные также обращали внимание на более короткие припадки, и в ряде случаев парциальный приступ не перерастал в генерализованный тонико-клонический. Более явной стала аура, и большее число больных (6) после курса ПНГ успевали принять упреждающие меры перед приступом. В появлении припадков после лечения стала определяться некоторая закономерность: они не возникали беспорядочно, а развивались более компактно (9 больных), в большем числе случаев выявлялась приуроченность к определенному времени суток (12 больных). Иными словами, в течение пароксизмов появилась определенная упорядоченность.

У всех больных, прошедших курс ПНГ, выявлялась нормализация поведенческих реакций. Пациенты становились более уравновешенными, менее конфликтными и агрессивными, в ряде случаев налаживались отношения в семье. Нормализовался сон, повышалась работоспособность, больные обращали внимание на то, что у них появились новые интересы.

Следует особо отметить, что ни один из больных не пожаловался на ухудшение состояния в процессе занятий или на протяжении последующих 6 мес.

Таким образом, полученные в наших исследованиях данные свидетельствуют о важности использования в комплексном лечении больных эпилепсией средств, оптимизирующих функциональное состояние организма. Одним из них может являться ПНГ, эффекты которой подтверждаются повышением результативности противосудорожных препаратов при одновременном понижении их концентрации в крови больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М: Медицина, 1986.
2. Агаджанян Н.А., Торшин В.И. Влияние адаптации к гипоксии на резистентность крыс к эпилептогенному действию пенициллина. Бюл эксп-биол 1986;12: 683—685.
3. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. М—Л: Издание АН СССР 1960.
4. Березовский В.А., Назаренко А.И. Напряжение кислорода и температура коры головного мозга собаки при экспериментальных судорожных припадках. Пат физиол 1965; 9: 38—43.
5. Березовский В.А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. Киев: Наукова думка 1978.
6. Долина С.А. К физиологическому анализу состояния судорожной готовности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1963.
7. Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Рясина Т.В. Влияние кратковременной адаптации к гипоксии на развитие острых нарушений мозгового кровообращения у крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии. Бюл эксп-биол 1987;103: 3: 363—376.

8. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. М: Медицина 1973.
9. Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга. М: Медицина 1958.
10. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга (к теории этиологии, патогенеза и лечения эпилепсии). М: Медицина 1986.
11. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М: Медгиз 1960.
12. Стрелков Р.Б., Белых А.Г., Караи Ю.М. и др. Вестн АМН СССР 1988; 5: 77-80.
13. Baumel I., Schatz R., De Feo J.J., Lal H. Hypoxia and methionine sulphosimine seizures in mice. J Pharm Pharmacol 1969, 21: 10:703-704.
14. Loewy A. Physiologie des Hohenklimas. Berlin 1932.
15. West J.B. High living: lesson from extreme altitude the 1984. Am Rev Resp Dis 1984; 130: 5: 917-923.

Поступила 26.01.01