

## **МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ У БОЛЬНЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Кузнецов В.И., Белявский Н.Н.

*Витебский государственный медицинский университет*

В данном исследовании изучена роль интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на фоне медикаментозной патогенетической терапии в комплексном лечении и профилактике транзиторных ишемических атак (ТИА) у 34 больных 39-65 лет с ТИА в каротидном (12) и вертебрально-базиллярном (22) бассейнах спустя 7-15 дней от начала заболевания. Контрольную группу составили 17 больных с ТИА в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах аналогичного возраста, получавших только медикаментозную патогенетическую терапию, которая включала прием дезагрегантов и ноотропов; по показаниям проводилась гипотензивная терапия. Один сеанс ИГТ включал 6 циклов дыхания по 5 минут гипоксической газовой смесью (ГГС) содержащую 10-12 % кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении с 5 минутными нормоксическими интервалами (содержание кислорода 20,9 %). Общее время гипоксического воздействия составляло 30 минут. Курс лечения состоял из 10-15 сеансов, которые проводили ежедневно. ГГС получали с помощью мембранной газоразделительной установки "Био-Нова-204". Показана эффективность комплексного (ИГТ + фармакотерапии) способа лечения и профилактики церебральных ТИА (возникающих на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза). Одним из ведущих механизмов лечения и профилактики ТИА является положительное влияние адаптации к гипоксии на величину артериального давления и состояние системы ауторегуляции мозгового кровообращения.

## **MECHANISMS OF THE THERAPEUTIC ACTION OF INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING IN PATIENTS SUFFERING FROM TRANSIENT ISCHEMIA ATTACKS ON THE BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS**

Kuznetsov V.I., Belyavsky N.N.

*Vitebsk State Medical University*

In this study we investigated the role of intermittent hypoxic training (IHT) combined with pharmacological pathogenetic therapy for treatment and prevention of transient ischemia attacks (TIA) in 34 patients aged 39-65 and having TIA in the carotid (12) and vertebral-basilar (22) systems 7 to 15 days after the onset of the disorder. The control group consisted of 17 similarly aged patients also suffering from TIA in the carotid and vertebral-basilar systems who received only pharmacological pathogenetic treatment which consisted of administration of disaggregate and nootropic drugs, hypotensive therapy was done when indicated. One session of IHT included six 5-minute cycles of breathing with the hypoxic gas mixture (HGM) containing 10-12% oxygen in nitrogen under normal atmospheric pressure and 5-minute intervals of breathing the normal atmospheric mixture (oxygen content 20.9%). Total duration of hypoxic exposure was 30 minutes. The treatment course consisted of 10 to 15 sessions. The HGM was obtained using the membrane-based installation BIO-NOVA-204. We demonstrate the efficiency of the combined (IHT plus pharmacotherapy) mode of treatment and prevention of cerebral TIA which occurred on the background of arterial hypertension and cerebral atherosclerosis. The leading mechanism in the treatment and prevention of TIA is the positive effect of adaptation to hypoxia on arterial blood pressure and on the state of autoregulation of blood circulation in the brain.

В настоящее время основу патогенетической терапии и профилактики транзиторных ишемических атак (ТИА) составляют дезагреганты и нейропротекторы. Результаты такой терапии и профилактики ТИА нельзя считать удовлетворительными (риск развития инсульта составляет 8-10 % в течение первого месяца и примерно 35% в течение первых трех лет после перенесенной ТИА). Имеет место также 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) [2, 8, 9]. В связи с этим нами в комплексной терапии и профилактике ТИА была дополнительно использована интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ). Механизмы терапевтического действия ИГТ включают сочетание срочных неспецифических адаптационных реакций, вызванных воздействием гипоксии, с последующей долговременной перестройкой различных систем организма ("структурный след адаптации"). ИГТ стимулирует образование новых сосудов микроциркуляторного русла в различных органах, что улучшает поступление O<sub>2</sub> и питательных веществ к пораженным областям, изменяет активность системы транспорта кислорода в организме: повышает легочную вентиляцию, увеличивает минутный объем кровообращения, стимулирует эритропоэз, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду [4, 5, 6]. Положительное терапевтическое воздействие ИГТ на больных с ТИА было показано нами ранее [1]. В то же время механизмы воздействия ИГТ на больных с ТИА остаются до конца не изученными.

Целью настоящего исследования явилось: выявление механизмов терапевтического действия ИГТ у больных с ТИА на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

ИГТ на фоне медикаментозной патогенетической терапии применена в комплексном лечении и профилактике у 34 больных 39-65 лет с ТИА в каротидном (12) и вертебрально-базиллярном (22) бассейнах, спустя 7-15 дней от начала заболевания. Контрольную группу составили 17 больных с ТИА в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах аналогичного возраста, получавших только медикаментозную патогенетическую терапию, которая включала прием дезагрегантов (аспирин по 125 мг в сутки), ноотропов (пирацетам по 1,2 г в сутки); по показаниям проводилась гипотензивная терапия.

Помимо клинического и лабораторного обследования больных, использовались нейровизуализационные методы: компьютерная томография (КТ) и магнитная резонансная томография (МРТ), а в ряде случаев и МР-ангиография сосудов головного мозга. Некоторым пациентам про-

водилось дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, каротидная ангиография, а для поиска источника церебральной микроэмболии - трансторакальная эхокардиография. Исследование экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга всем больным было выполнено с помощью системы для ультразвуковой доплеросонографии Intra-view фирмы Rimed Ltd. (Израиль). Билатеральную транскраниальную доплеросонографию (ТКД) средних или задних мозговых артерий проводили в соответствии с бассейном нарушения мозгового кровообращения. Регистрировали линейную скорость кровотока в указанных сосудах в покое и во время проведения функциональной пробы с 30-секундной задержкой дыхания на выдохе, отражающей состояние гуморального механизма ауторегуляции тонуса мозговых сосудов (вазодилататорная реакция артерий и артериол мозга в ответ на накопление в крови эндогенного CO<sub>2</sub>). Затем определяли индекс цереброваскулярной реактивности (ЦВР), позволяющий, по мнению большинства исследователей, адекватно количественно оценивать состояние системы ауторегуляции мозгового кровообращения [9, 10]. Индекс ЦВР рассчитывали как отношение разницы изменения линейной скорости кровотока в соответствующей артерии основания мозга под действием функциональной пробы к исходному значению данного показателя в покое, выраженное в процентах. ТКД и вычисление индекса ЦВР всем больным проводили до начала, в середине и по окончании курса лечения. Всем больным проведено катанестическое исследование в течение 1 года после перенесенной ТИА.

Для изучения гормонального статуса больных в сыворотке крови радиоиммунным методом определяли содержание следующих гормонов: трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, инсулина, тестостерона и прогестерона. Исследования проводили до начала, в середине и по окончании курса лечения. ИГТ назначалась при отсутствии противопоказаний (острые инфекционные, соматические заболевания и др.).

Методика ИГТ состояла в следующем: в течение 5 минут больные вдыхали гипоксическую газовую смесь, содержащую 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 ИГТ включал 6 циклов дыхания гипоксической газовой смесью с указанными выше нормоксическими интервалами. 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". Гипоксический тест (вдыхание гипоксической смеси в течение

10 минут) с целью оценки переносимости гипоксии проводили всем больным до начала ИГТ. Во время теста непрерывно регистрировали насыщение капиллярной крови кислородом пульсоксиметром Б-002 (фирма "Бион"), частоту сердечных сокращений, частоту дыхания; до начала, на 4-й и 9-й минутах теста измеряли артериальное давление.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовали больных с транзиторными нарушениями мозгового кровообращения. Основным патогенетическим механизмом нарушения мозгового кровообращения у обследованных больных (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.

Для лечения больных с ТИА использовали также адаптацию к гипоксии путём ИГТ. Перед процедурой ИГТ проводили гипоксический тест, который ни у одного больного не выявил симптомов индивидуальной непереносимости кислородной недостаточности, которые потребовали бы отмены гипокситерапии.

Уже в середине курса лечения в группе больных с ТИА при использовании ИГТ достоверно улучшалось самочувствие пациентов по сравнению с пациентами контрольной группы, уменьшались или исчезали такие субъективные симптомы как головная боль и головокружение, ощущения пошатывания и неустойчивости при ходьбе. У многих больных происходила нормализация уровня артериального давления. Предлагаемый способ лечения характеризовался не только достаточно высокой клинической эффективностью, но и хорошей переносимостью. Какие-либо побочные реакции при проведении курса ИГТ у наблюдаемых нами больных отсутствовали.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при лечении больных ТИА с помощью ИГТ на фоне медикаментозной патогенетической терапии, у подавляющего большинства из них, наряду с отчетливым улучшением состояния, наблюдалось неуклонное возрастание индекса ЦВР (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, при лечении больных ТИА только медикаментозными препаратами индекс ЦВР в конце курса лечения достоверно не изменялся, а при лечении ИГТ на фоне фармакотерапии увеличился более чем в 2 раза.

Наблюдавшееся у 2 больных отсутствие изменений индекса ЦВР или его незначительные разнонаправленные колебания (3 человека) при

одновременном улучшении самочувствия данных пациентов в процессе лечения ИГТ, вероятно, обусловлено существованием иных механизмов терапевтического воздействия адаптации к гипоксии.

**Таблица 1**

*Изменения индекса ЦВР у больных с ТИА при проведении пробы с 30-секундной задержкой дыхания*

Способ лечения	Кол-во больных	Индекс ЦВР до начала лечения, в %	Индекс ЦВР в середине курса лечения, в %	Индекс ЦВР по окончании курса лечения, в %
Фармакотерапия	17	9,3±2,88	12,2±2,57	14,7±4,95
ИГТ на фоне фармакотерапии	34	9,1±3,23	15,8±3,68	21,1±3,91*

Примечание: \*- достоверность различий по сравнению с исходными показателями (p<0,05)

В группе больных, получавших только фармакотерапию, в течение года после перенесенной ТИА в 30 % случаев имелись рецидивы заболевания, в то время как в группе больных, получавших ИГТ на фоне фармакотерапии, повторные ТИА вообще отсутствовали. Эти результаты позволяют предложить применение ИГТ в качестве эффективного патогенетического способа профилактики повторных ТИА.

В плане продолжения исследований изучали концентрацию основных гормонов в плазме крови.

Как видно из таблицы 2, в середине курса лечения в группе пациентов с ТИА, получавших ИГТ, было обнаружено достоверное возрастание в плазме крови уровня кортизола на 25% и инсулина на 84%. По окончании курса лечения в данной группе пациентов наблюдалось снижение уровня кортизола и инсулина до исходных значений. Кроме того, в середине курса лечения в анализируемой группе отмечено небольшое, но достоверное снижение в сыворотке крови уровня тироксина при одновременном возрастании уровня тиреотропного гормона. К концу курса лечения уровни указанных гормонов возвращались практически к исходным значениям. В то же время содержание трийодтиронина в сыворотке крови достоверно не изменялось. Необходимо отметить, что достоверной разницы в колебаниях уровней тестостерона и прогестерона в сыворотке крови больных, получавших ИГТ, выявлено не было. В контрольной группе содержание всех исследуемых гормонов в процессе лечения достоверно не менялось.

**Таблица 2**

*Динамика изменения содержания гормонов в крови больных с ТИА в процессе лечения*

Гормоны	Группы больных	До начала лечения	В середине курса лечения	По окончании курса лечения
Кортизол нмоль/л	ИГТ контроль	290,1±27,8 280,1±44,3	361,6±26,1* 293,2±50,8	281,8±20,8 278,5±18,9
Инсулин пмоль/л	ИГТ контроль	64,3±16,7 62,9±24,2	118,5±35,2* 70,2±42,3	62,6±15,5 72,8±34,3
Тироксин нмоль/л	ИГТ контроль	138,0±9,0 142,5±12,4	116,4±9,2 132,0±12,8	122,6±9,1 141,4±18,9
Трийодтиронин нмоль/л	ИГТ контроль	1,5±0,2 1,4±0,2	1,6±0,1 1,5±0,1	1,5±0,2 1,5±0,2
ТТГ mMe/л	ИГТ контроль	1,6±0,3 1,7±0,4	2,4±0,4* 1,8±0,5	1,8±0,4 1,6±0,4

Примечание: \*- достоверность различий по сравнению с исходными показателями (p<0,05)

Как было указано выше, в середине курса лечения происходило увеличение концентрации в плазме крови кортизола и инсулина. Обнаруженные изменения указывают, что в начальные сроки адаптации к периодической гипоксии (через 6-7 сеансов гипоксического воздействия) происходят изменения гормонального статуса больных с ТИА, характерные для общего адаптационного синдрома [7]. Наряду с ростом уровня кортизола, увеличивается и уровень инсулина, что, вероятно, связано с некоторым увеличением содержания в крови данных больных глюкозы. Несмотря на общую адаптационную реакцию пациентов, возникшую под влиянием гипоксического воздействия, соотношение между кортизолом и инсулином не увеличивается, что свидетельствует о небольшом напряжении реакций стресссиндрома, которое после курса лечения полностью исчезает.

Что касается реакции щитовидной железы на гипоксическое воздействие, то обнаружено типичное для большинства адаптационных стрессорных воздействий снижение уровня тироксина в плазме крови [3]. Параллельно со снижением тироксина происходит увеличение содержания тиреотропного гормона (вероятно, по регуляторному принципу обратной связи).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют достаточно высокую клиническую эффективность комплексного (ИГТ+ фармакотерапии) способа лечения и профилактики артериальной гипертензии, церебральных транзиторных ишемических атак (возникающих на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза). Одним из ведущих механизмов лечения и профилактики ТИА является положительное влияние адаптации к гипоксии на величину артериального давления и состояние системы ауторегуляции мозгового кровообращения.

Адаптация к периодической гипоксии проявляется в своей начальной стадии небольшим напряжением компенсаторных механизмов, проявляющимся в увеличении концентрации в крови стресс-гормона (кортизола). По окончании курса ИГТ гормональный статус больных с ТИА возвращается к исходному уровню, что свидетельствует о сформировавшейся адаптации к гипоксии, и это сопровождается отчетливым улучшением не только объективных показателей, но и самочувствия больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Лихачев С.А. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак // Мед. новости. - 2002. - № 6. - С. 54-57.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. - М.: Медицина, 1997. - 288 с.
3. Городецкая И.В. Зависимость эффективности адаптации к теплу от тиреоидного статуса организма // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. - 2000. - № 3. - С. 116-120.
4. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. - М.: Нурохиа Medical ltd, 1993. - 331 с.
5. Нормобарическая гипокситерапия (метод "Горный воздух") / Под ред. Н.А. Агаджаняна. - М.: Изд-во РУДН, 1994. - 95 с.
6. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия / Под ред. Н.А. Агаджаняна, Р.Б. Стрелкова, А.Я. Чижова // Доклады Академии проблем гипоксии РФ. Том 1. - 1997. - 304 с.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: пер. с англ. - М: Медицина, 1960. - 254 с.
8. Cillessen J.P., Kappelle L.J., van Sweiten J.C. et al. Does cerebral infarction after a previous warning occur in the same vascular territory? // Stroke. - 1993. - Vol. 24. - P. 351-354.
9. Laloux P., Richelle F., Meurice H., De-Coster P. Cerebral blood flow and perfusion reserve capacity in hemodynamic carotid transient ischemic attacks due to innominate artery stenosis // J. Nucl. Med. - 1995. - Vol. 36, № 7. - P. 1268-1271.
10. Yonas H., Pindzola R.R., Meltzer C.C., Sasser H. Qualitative versus quantitative assessment of cerebrovascular reserves // Neurosurgery. - 1998. - Vol. 42, № 5. - P. 1005-1012.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ

Маслов В.А., Костин А.И.

Научно-медицинский центр "Прогресс-МАИ", НВФ "Метакс", г. Москва

Работа посвящена изучению влияния прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) на изменение перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (ОАНК), находящихся в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Было обследовано 320 пациентов. Из них 113 человек с ИБС и 106 с ОАНК. Контрольная группа - 101 пациент. Газохроматографическим методом исследовалось содержание пентана в выдыхаемом воздухе - одного из конечных продуктов распада гидроперекисей липидов. По динамике его изменения судили об изменении ПОЛ в организме пациентов. В результате работы были получены следующие результаты: применение ПНГ приводит к снижению ПОЛ у больных с ИБС и ОАНК.; направленность изменения ПОЛ зависит от степени изначального нарушения параметров гомеостаза и степени компенсации основного заболевания; на основании полученных результатов сделаны практические выводы по оптимизации длительности курса ПНГ в зависимости от степени тяжести основного заболевания.

## CHANGE IN PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC DAMAGE OF CORONARY AND PERIPHERAL ARTERIES UNDERGOING NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY

Maslov V.A., Kostin A.I.

Research Medical Center "Progress-MAI", Applied Research Company Metaks, Moscow

The work is devoted to studying the effect of intermittent normobaric hypoxic therapy (INHT) on peroxide oxidation of lipids (POL) in patients suffering from the ischemic disease of the heart (IDH) and obliterating atherosclerosis of the lower extremities (OSLE) at the subcompensation and decompensation stages. In total, 320 patients were examined, of which 113 had IDH and 106 had OSLE. The control group consisted of 101 patients. Gas chromatography was used to assay pentane, an end product of lipid hydroperoxide decomposition, in the exhaled air. The dynamics of pentane concentration was used to monitor POL changes in the body. It is concluded that the use of IHT results in a reduction of POL in IDG and OSSE patients, the vector of POL changes being a function of the degree of the initial homeostasis disorder and of the degree of compensation of the initial illness. Based on these results, recommendations to optimize of the IHT course duration with regard to severity of the main illness have been made.