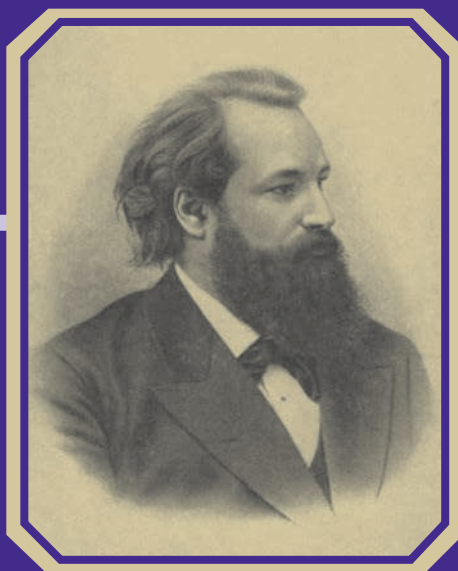


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 114



8'2014

Выпуск 2

ИНСУЛЬТ

МЕДИА  СФЕРА

Нормоксическая компрессия в лечении инсульта

Н.В. КАЗАНЦЕВА

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия», Тверь

Normoxic therapeutic compression in stroke treatment

N.V. KAZANTSEVA

Tver State Medical Academy, Tver

Цель исследования. Анализ лечебного эффекта и механизмов действия лечебной компрессии при инсульте. **Материал и методы.** Клиническая эффективность нормоксической лечебной компрессии (НЛК) исследовалась в двух режимах баротерапии у больных с ишемическим инсультом средней тяжести. **Результаты и заключение.** Показано, что лечебный эффект метода обусловлен не гипероксигенацией, а действием избыточного давления на энергетический обмен, с повышением до нормы pCO_2 и содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе. Доказано, что только в узком диапазоне, ограниченном 1,05—1,1 АТА, лечебный эффект метода стабилен и нарастает от сеанса к сеансу. Показано, что только в выбранном диапазоне воздействия наблюдаются активация энергетического метаболизма при инсульте и восстановление микроциркуляции в мозге с нормализацией кислотно-щелочного состояния (КЩС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). При большем избыточном давлении в барокамере (1,15—1,2 АТА) наблюдаются достоверно менее выраженный лечебный эффект, снижение pCO_2 , повышение вязкости плазмы крови, ухудшение параметров КЩС и активация ПОЛ. Показано, что существенным отличием изучаемых режимов лечения в барокамере является степень оксигенации плазмы крови.

Ключевые слова: нормоксическая лечебная компрессия, баротерапия, гипербарическая оксигенация, лечение.

Objective. To analyze the effect and mechanisms of therapeutic compression in stroke. **Material and methods.** Clinical efficacy of normoxic therapeutic compression (NTC) was studied for two hyperbaric therapeutic regimes in patients with ischemic stroke of moderate severity. **Results and conclusion.** The therapeutic effect of the method was caused by the effect of excessive pressure on the energy metabolism, but not by the hyper oxygenation, with the elevation to normal pCO_2 and CO_2 content in the exhaled air. The effect is stable only in the range 1.05—1.1 ATA and increased from session to session. In this range, there were the activation of energy metabolism and the recovery of cerebral microcirculation with the normalization of the acid-base state (ABS) and lipid peroxidation (LPO). The more excessive pressure in the pressure chamber (1.15—1.2 ATA) resulted in less treatment effect, decreased pCO_2 , increased blood plasma viscosity, worse AAE parameters and LPO activation. The degree of blood plasma oxygenation proved to be the main feature of hyperbaric therapeutic regimes studied.

Key words: normoxic therapeutic compression, barotherapy, hyperbaric oxygenation, treatment.

Успехи в профилактике инсульта в развитых странах не коснулись эффективности лечения тяжелого инсульта [1—4]. Лизис тромба в мозговом сосуде может увеличивать риск геморрагической трансформации ишемического инсульта (ИИ) и повышать летальность уже при применении через 3—4 ч от начала заболевания [5—8]. Это означает, что реваскуляризация крупного сосуда не позволяет разрешить проблему ИИ, которая состоит в том, что при инсульте нарушена метаболическая ауторегуляция мозгового кровотока (МКТ).

Методами диффузионной МРТ и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) показано, что в ишемизированных нейронах даже при тяжелом инсульте потребление кислорода сохраняется до 30 ч и более [9]. У пациентов молодого возраста с мерцательной аритмией может наблюдаться полное восстановление функций в течение одних суток после эмболии крупного мозгового сосуда, что свидетельствует о возможности быстрого включения коллатерального кровообращения в мозге [10, 11]. Таким

образом, внезапное снижение МКТ запускает процесс, который может привести к развитию инфаркта мозга, но для его формирования должны существовать и другие предпосылки.

В исследованиях последних лет показано, что в развитии тяжелого инсульта основное место занимает дисфункция митохондрий [12—15]. Митохондрии играют основную роль в процессах выживания и гибели нервных клеток благодаря их роли в образовании энергии в клетке. Заболевания, которые чаще всего являются причиной развития инсульта, — гипертония, атеросклероз, сахарный диабет, связанный с возрастом, при которых происходит накопление патологических изменений генома митохондрий, отвечающего за реализацию окислительного фосфорилирования [16—20]. Доказано, что митохондрия — основной источник активных форм кислорода, способных повреждать митохондриальный геном, и что дисфункция митохондрий развивается как при ишемии, так и при гипероксии [21—23].

В мембране митохондрии выявлены рецепторы, чувствительные к кортикостероидам, гормонам щитовидной железы, половым гормонам [24—30]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при благоприятном течении инсульта уже в первые минуты и часы мозговой ишемии наблюдаются активация гормонов гипоталаза ТТГ, СТГ, АКТГ и выброс гормонов надпочечников [31, 32]. В результате этого при стрессе или ишемии в митохондриях активируется транскрипционная активность генов и наблюдается активация продукции молекул АТФ с выделением CO_2 , что способствует восстановлению регуляции МКТ [33—35]. При повышении в клетке числа поврежденных митохондрий выработка дополнительной энергии в клетке при стрессе, связанном с ишемией, не может быть реализована, и, следовательно, микроциркуляция и ауторегуляция кровотока не могут восстановиться самопроизвольно. Таким образом, дисфункция митохондрий у пациента и наличие заболеваний, влияющих на энергетический обмен, могут быть факторами, определяющими тяжесть инсульта.

Проведенные нами исследования доказали, что восстановление образования энергии в мозге при его ишемии возможно с помощью небольшого избыточного давления в барокамере [36—42]. Экспериментальные исследования влияния различных режимов баротерапии на транскрипционную активность ишемизированных нейронов показали, что небольшое избыточное внешнее давление воздействует на синтез белка в клетке, тем самым уменьшая последствия ишемии и способствуя сохранению корковых нейронов [34, 35].

Показано, что лечебный эффект баротерапии наблюдается в ином, значительно более узком диапазоне избыточного давления, чем это принято при использовании гипербарической оксигенации (ГБО) [43—49]. Показано, что в этом определенном нами диапазоне избыточного давления существует прямая зависимость между увеличением избыточного давления и повышением содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе, при этом наблюдается повышение содержания CO_2 в крови и увеличивается полезное потребление кислорода без активации свободного окисления [36—39]. Содержание CO_2 в выдыхаемом воздухе является интегральной характеристикой основного обмена, и его повышение свидетельствует об увеличении продукции молекул АТФ в организме.

На основе проведенных исследований разработан метод лечения инсульта — нормоксическая лечебная компрессия (НЛК), включающий применение оптимального избыточного давления в барокамере в сочетании с антиоксидантами, участвующими в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий [50]¹. Основной особенностью нового

метода лечения инсульта является активация тканевого дыхания без гипероксигенации плазмы крови.

Цель данной работы — обобщение результатов исследования механизмов действия и эффективности нового метода лечения инсульта — НЛК — и сопоставление НЛК с другими методами лечения инсульта.

Материал и методы

Проведено сравнительное исследование клинической эффективности НЛК и двух режимов баротерапии при ИИ средней тяжести (больные находились в сознании). Характеристика основных групп сравнения представлена в табл. 1.

Курс НЛК — 5—10 сеансов при 1,05—1,1 АТА с содержанием O_2 в барокамере 20—30% продолжительностью 20 мин получали 727 пациентов с инсультом. Курс гипербарической терапии (ГБТ) — 4—8 сеансов при 1,2 АТА с содержанием O_2 в барокамере не более 40% продолжительностью 20 мин получали 416 пациентов с инсультом. При этом 95 пациентов с инсультом получали курс ГБО при 1,3—1,5 АТА с 100% O_2 в барокамере с экспозицией 50 мин [40—47]¹. В острейшем периоде инсульта (0—3 суток от начала заболевания) наблюдались: 1-я группа — 90 пациентов, получавших НЛК, 2-я группа — 142 пациента, получавших ГБТ. ГБО в острейшем периоде инсульта не проводилось, так как значительно повышала летальность. Контрольная группа — 95 пациентов с острым инсультом, получавших традиционную терапию. С целью анализа механизмов действия НЛК были обследованы пациенты с инсультом, получавшие сеансы в барокамере при атмосферном давлении: 10 пациентов с содержанием O_2 в барокамере 30%, 6 пациентов с содержанием O_2 в барокамере 100%.

Начиная с 1998 г. НЛК проводилась в сочетании с антиоксидантами, принимающими участие в полезном потреблении кислорода: коэнзим Q10 — 30 мг и биофлавоноид пикногенол (50—150 мг) утром внутрь. Комплекс базовой терапии в основных и контрольной группах включал: гемодилюцию, вазоактивные препараты, антиагреганты, по показаниям сердечные гликозиды.

Пациенты обследовались до, во время, после курса лечения и в катамнезе. Всем пациентам проводилась оценка динамики неврологических и соматических симптомов по шкале NIHSS и оценка общей эффективности лечения по 5-балльной шка-

¹Казанцева Н.В. Метод лечения полушарного ишемического инсульта. Патент №1156698, 1985; Казанцева Н.В. Способ лечения сосудистых заболеваний мозга. Патент №2102958, 1998; Казанцева Н.В. Способ лечения рассеянного склероза и дегенераций нервной системы. Патент №2140247, 1999; Казанцева Н.В. Способ лечения нейродегенераций. Патент №21813002, 2001.

Таблица 1. Характеристика пациентов с инсультом, получавших НЛК и ГБТ

Показатель	НЛК (1996—2012)		ГБТ (1981—1995)		ГБО (1981—2003)		Контрольная группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Число больных	727	—	416	—	95	—	95	—
Возраст, годы	58,2±2,5		57,3±2,3		58,8±1,29		59,1±1,4	
Мужчины/женщины	436/291	—	248/168	—	56/39	—	54/41	—
ИИ	631	86,8	368	88,4	95	100	95	100
Геморрагический инсульт	96	13,2	48	11,5	0	—	0	—
Острый инсульт	408	56,1	233	56	55	57,9	75	78,9
Восстановительный период инсульта	231	31,8	118	28,4	13	13,7	10	10,5
Остаточные явления инсульта	88	12,1	65	15,6	27	28,4	10	10,5
Артериальная гипертензия	445	61,2	250	60,1	53	55,8	51	53,7
Атеросклероз	274	37,7	147	35,3	42	44,2	44	46,3
Ревматический порок сердца	8	1,1	19	4,6	0	—	0	3
ИБС	362	49,8	212	50,9	15	15,8	42	44,2
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов	98	13,5	58	13,9	10	10,5	14	14,7

ле: 5 баллов — полное восстановление, 4 — значительное, 3 — умеренное, 2 — незначительное улучшение, 1 — без эффекта. До и после сеансов пациентам основных групп и групп плацебо проводились исследования: кислотно-щелочное состояние капиллярной и венозной крови, агрегации тромбоцитов, вязкости плазмы и цельной крови и содержания малонового диальдегида в плазме крови; динамическое исследование капнограммы и быстрой оксигмограммы. Исследования проводились до и после 1-го сеанса, через 5 и 10 сеансов. ЭЭГ, ЭКГ и сфигмография височных артерий выполнялись непосредственно во время сеансов баротерапии. УЗДГ и РЭГ проводились до и после сеансов и по окончании курса [40—47].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием парных критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При применении НЛК лечебный эффект был достоверно выше, чем в остальных группах (рис. 1, а). Только при применении НЛК лечебный эффект нарастал по мере увеличения количества сеансов, тогда как при применении ГБТ заметный регресс неврологических симптомов наблюдался только после первого сеанса, а последующие сеансы не сопровождались лечебным эффектом, и уже после второго-четвертого сеансов наблюдались повторная активация перекисного окисления липидов, ухудшение реологии и кислотно-щелочного состояния (см. рис. 1 б, 4). При применении ГБО заметный регресс симптомов не наблюдался, а после окончания сеанса состояние больных с острым инсультом заметно ухудшалось.

Нормализация перекисного окисления происходила только в основной группе пациентов, получавших НЛК с антиоксидантами, при применении НЛК без антиоксидантов наблюдалось менее выраженное снижение содержания малонового диальдегида в

плазме крови и менее выраженный лечебный эффект (см. рис. 1). В контрольной группе заметной динамики малонового диальдегида (МДА) выявлено не было. Степень тяжести пациентов, получавших ГБО и в контрольной группе была исходно ниже, чем в 1-й и 2-й группах. Однако летальность при применении ГБО и в контрольной группе была значительно выше. Летальность в контрольной группе составила 14%, в группе пациентов, получавших ГБТ, — 3%, при применении НЛК летальных исходов не было. Наибольшая летальность наблюдалась при применении ГБО в остром периоде инсульта.

При применении НЛК в острейшем периоде инсульта (до 3 дней) у 80% пациентов наблюдался полный регресс неврологических симптомов. При анализе клинического эффекта оцениваемых методов лечения в подостром и отдаленном периодах инсульта выявлено, что только после применения НЛК при установившемся инсульте наблюдается регресс неврологических симптомов (рис. 2).

Исследования динамики содержания газов крови, капнографии и быстрой оксиметрии позволили выявить сущность лечебного действия избыточного давления при инсульте. Проведенные исследования показали, что только при НЛК наблюдается повышение (нормализация) содержания CO_2 в крови и выдыхаемом воздухе (рис. 3). Нормализация pCO_2 сопровождается повышением потребления кислорода и артериовенозной разницы по O_2 , что означает, что разработанный метод действительно восстанавливает нарушенное при ишемии тканевое дыхание [41].

Повышение содержания CO_2 в крови и выдыхаемом воздухе после сеансов НЛК сопровождалось повышением потребления кислорода организмом до нормы. При исходном повышенном потреблении кислорода после применения НЛК наблюдалось его снижение до нормы. Однако уже при давлении в барокамере 1,15—1,2 АТА напряжение CO_2 в крови после каждого сеанса было достоверно ниже, чем до

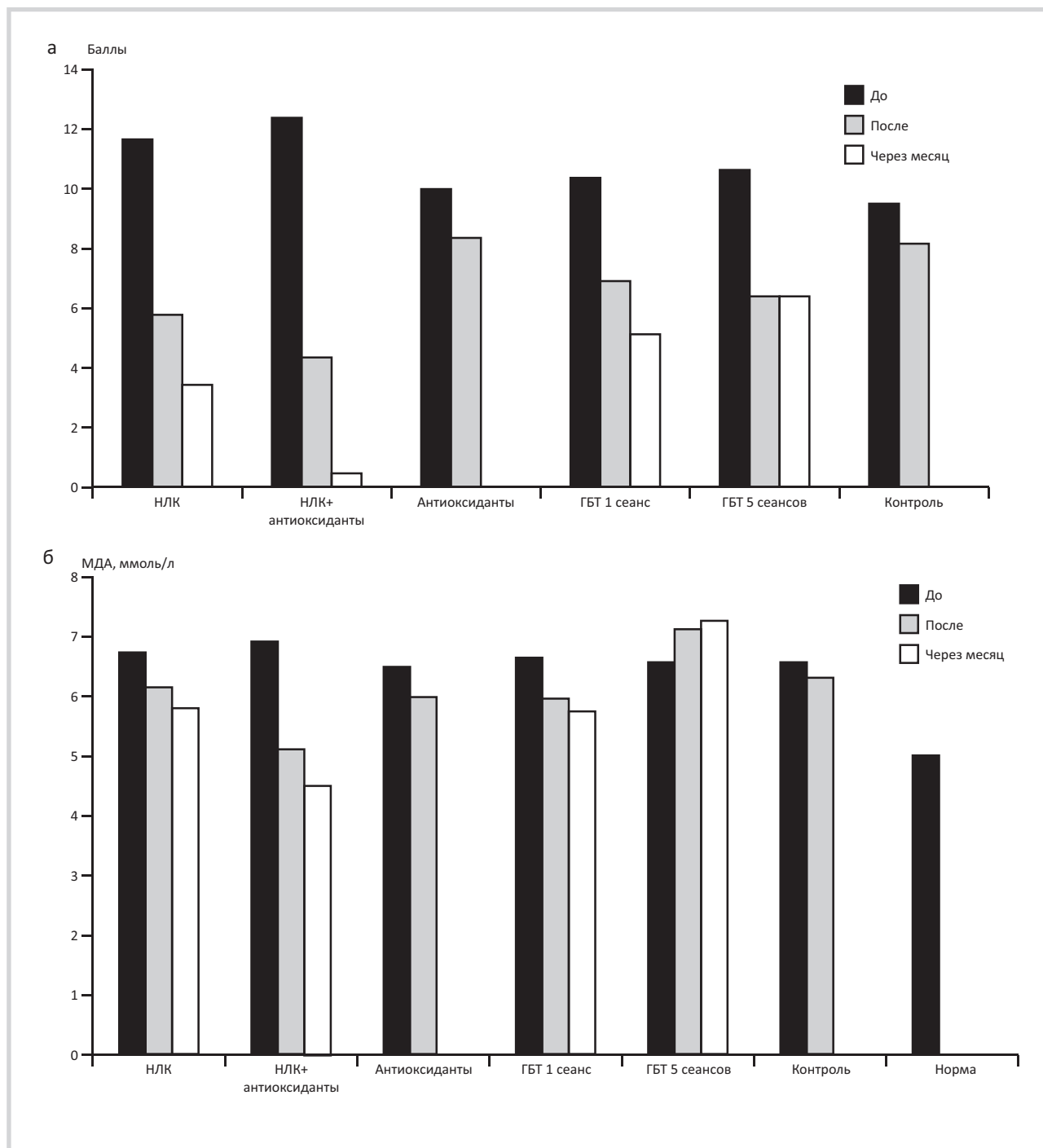


Рис. 1. а — динамика клинических симптомов при применении НЛК и ГБТ в острейшем периоде инсульта; б — МДА до и после применения НЛК и ГБТ.

лечения. Анализ динамики газов крови в группах плацебо с 30 и 100% содержанием O_2 в барокамере при атмосферном давлении также выявил снижение содержания CO_2 в крови и выдыхаемом воздухе по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 3).

Как при применении НЛК, так и при ГБТ наблюдалось 100% насыщение гемоглобина кислородом сразу после окончания сеанса. Это позволяет предположить, что в данном диапазоне изменения

избыточного давления и содержания O_2 в барокамере, не превышающем 40%, за 20 мин сеанса не наблюдается усиления внутрилегочного шунтирования, что позволяет добиться полного насыщения гемоглобина кислородом во время сеанса в барокамере. Основным отличием результатов лечебного воздействия этих режимов является степень оксигенации плазмы крови. При ГБТ pO_2 после сеанса достоверно выше, чем при НЛК (см. рис. 3), что указы-

вают на большее содержание растворенного в плазме O_2 при режиме 1,2 АТА.

При применении НЛК наблюдаются полная нормализация кислотно-щелочного состояния и повы-

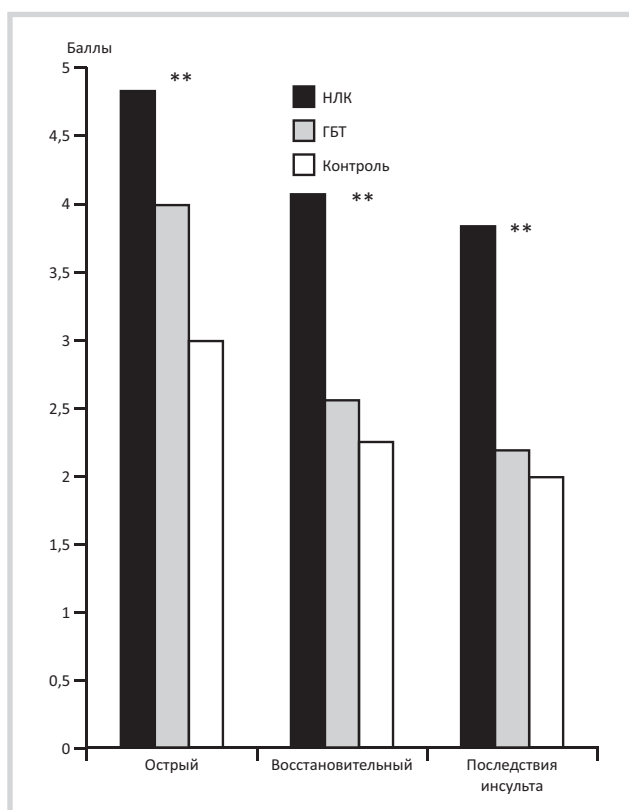


Рис. 2. Клиническая эффективность НЛК в различные периоды инсульта.

Здесь и на рис. 4 — ** $p < 0,05$.

шение pCO_2 до нормы, тогда как при применении 1,15—1,2 АТА тенденция к нормализации метаболического ацидоза наблюдалась только после первого сеанса, последующие сеансы вызвали развитие дыхательного алкалоза, а при увеличении количества сеансов развивался метаболический ацидоз. При крайне тяжелом инсульте уже после первого сеанса ГБТ развивался метаболический алкалоз [43].

Единичные осложнения при применении ГБТ коррелировали с повторным нарастанием свертывания крови и проявлялись тромбозом крупных сосудов или тромбоэмболией легочной артерии (у 3 пациентов, получавших ГБТ). Проведенные исследования позволили выявить закономерности изменения вязкости крови и агрегации тромбоцитов при баротерапии. Сразу после проведения первого сеанса НЛК наблюдалось улучшение реологии крови, которое достоверно нарастало после проведения 5 и 10 сеансов. На рис. 4 представлена динамика вязкости плазмы крови при инсульте при применении НЛК и ГБТ. Вязкость плазмы крови достоверно снижалась при проведении НЛК и повышалась при проведении ГБТ.

Анализ динамики вязкости плазмы крови при проведении ежегодных курсов ГБТ у пациентов с инсультом выявил ее нарастание после каждого курса ГБТ.

Применение НЛК сопровождалось снижением вязкости крови, снижением Ht , уменьшением размера агрегатов и снижением агрегации тромбоцитов, тогда как проведение ГБТ сопровождалось повышением агрегации тромбоцитов, повышением вязкости плазмы крови, Ht и снижением насыще-

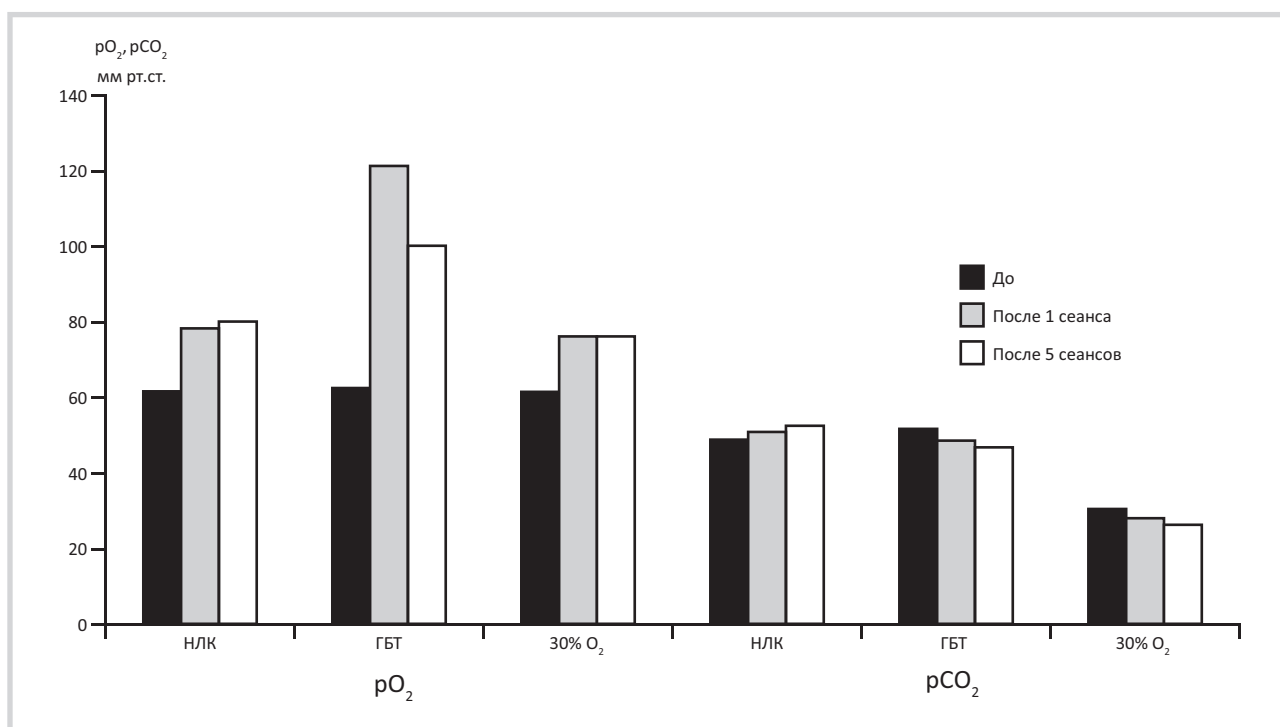


Рис. 3. Динамика pO_2 , pCO_2 до и после НЛК и ГБТ.

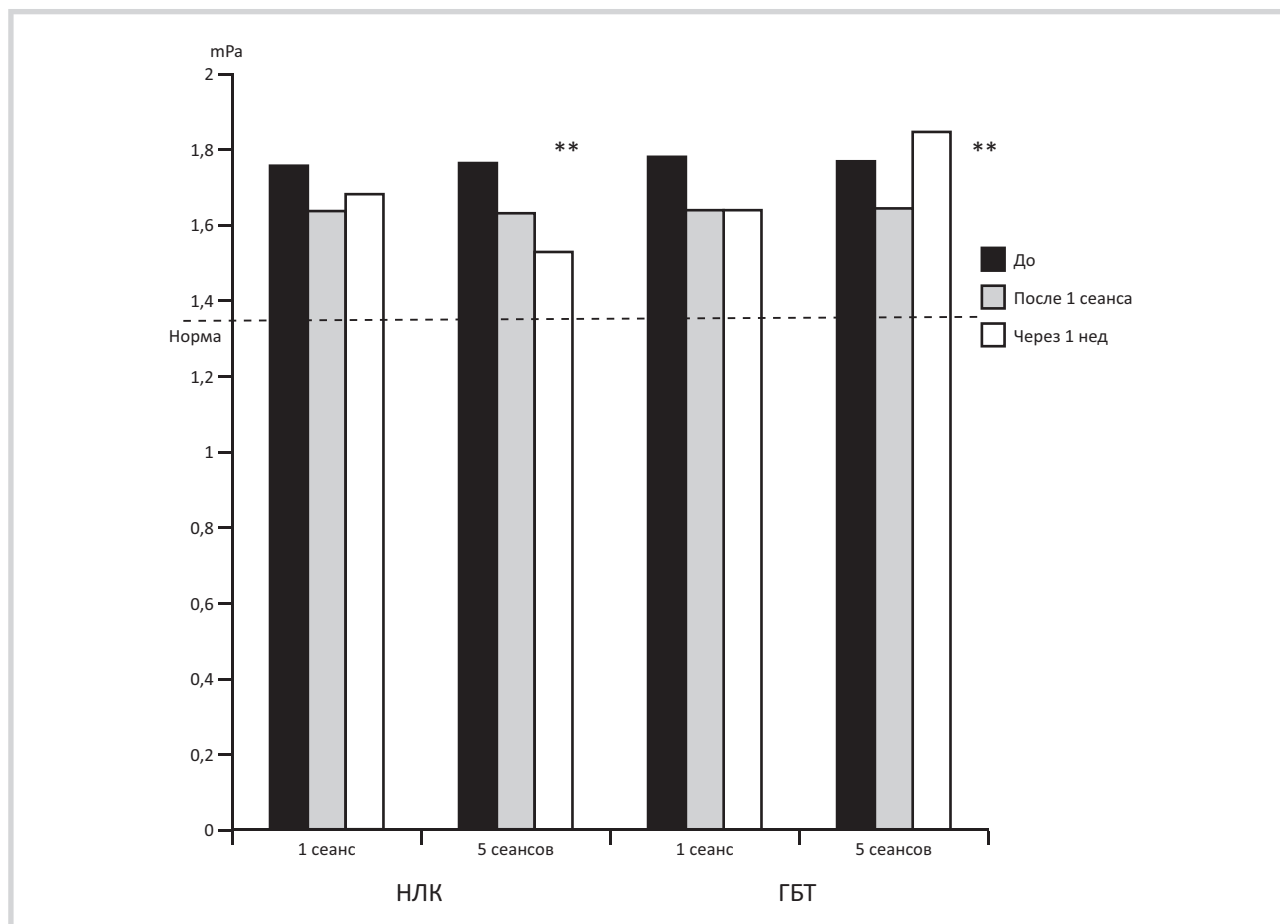


Рис. 4. Динамика вязкости плазмы крови до и после ДНК и ГБТ.

ния гемоглобина кислородом при увеличении количества сеансов. Применение ГБО при давлении 1,3–1,5 АТА и содержании O_2 в барокамере 100% приводило к достоверному повышению агрегации эритроцитов и тромбоцитов [43, 44].

Сравнительные исследования эффективности НЛК при содержании O_2 в барокамере 20 и 30% показали, что при геморрагическом инсульте и синдроме ДВС более эффективно проведение НЛК в воздушной барокамере без добавления кислорода. При проведении НЛК с воздухом наблюдалась нормализация свертывающей и противосвертывающей систем как при выраженной гиперкоагуляции, так и при гипокоагуляции [36, 43].

В табл. 2 представлена суммарная оценка изменений в организме, вызываемых различными режимами баротерапии. Нормализация всех патологических изменений и лечебный эффект при инсульте наблюдаются только при НЛК. Увеличение избыточного давления в барокамере сопровождается активацией перекисного окисления липидов, нарастающей по мере увеличения количества сеансов, с развитием стойких изменений тонуса сосудов: дилатации (при ГБТ) или спазма (при ГБО). Применение ГБО со 100% содержанием кислорода в барока-

мере вызывает окислительный стресс, защитное нарастание внутрилегочного шунтирования, приводящее к снижению насыщения гемоглобина кислородом, длительный спазм сосудов, выброс защитных белков в плазму крови с нарастанием вязкости плазмы и развитием метаболического алкалоза, а затем на фоне снижения тканевого дыхания — метаболического ацидоза [43, 51–54]. Проведенные исследования показали, что лечебный эффект баротерапии наблюдается в узком диапазоне избыточных давлений (при НЛК) и обусловлен не гипероксигенацией плазмы крови, а воздействием небольшого избыточного внешнего давления на тканевое дыхание и регуляцию микроциркуляции. Тогда как даже при небольшой передозировке воздействия уже при 1,15–1,2 АТА наблюдается снижение CO_2 в выдыхаемом воздухе и pCO_2 и нарастание патологических изменений в организме при увеличении количества сеансов.

Основным отличием метода НЛК от всех других режимов баротерапии является повышение энергетического обмена и снижение свободного окисления с нормализацией перекисного окисления липидов. Выраженный лечебный эффект метода, выявленный в проведенных нами исследованиях, свиде-

Таблица 2. Характеристика изменений в организме при различных режимах баротерапии

Показатель	Режим баротерапии				
	НЛК	1,2 АТА 40% O ₂ 1 сеанс	1,2 АТА 40% O ₂ 5 сеансов	1,5 АТА 100% O ₂	2 АТА 100% O ₂
Неврологические симптомы	Регресс	Регресс	Стабилизация	Возобновление после сеанса	Без эффекта или ухудшение
Общее состояние	Улучшение	Улучшение	Возможно ухудшение	Ухудшение	Ухудшение
АД	Нормализация	Нормализация	Снижение	Без эффекта	Без эффекта
Пульс	Нормализация	Нормализация	Снижение	Брадикардия	Брадикардия
Сосудистый тонус	Нормализация	Нормализация	Дилатация	Спазм	Спазм
Мышечный тонус	Нормализация	Нормализация	Без эффекта	Без эффекта	Без эффекта.
Биохимия мочи	Нормализация	Без эффекта	Без эффекта	Без эффекта	Без эффекта
КЩС	Нормализация	Нормализация	Метаболический алкалоз	Метаболический алкалоз или ацидоз	Метаболический ацидоз
pO ₂ после сеанса	Нормализация	Повышение	Повышение	Резкое повышение	Резкое повышение
pCO ₂ после сеанса	Нормализация (повышение)	Снижение	Снижение	Снижение	Снижение
Sat Hb O ₂	Повышение	Повышение	Снижение	Снижение	Снижение
Потребление O ₂	Повышение (нормализация)	Снижение	Снижение	Снижение	Снижение
Лактат	Нормализация	Снижение	Без эффекта	Повышение	Повышение
Внешнее дыхание	Увеличение минутной вентиляции	Без эффекта	Ухудшение	Ухудшение	Ухудшение
Перекисное окисление липидов	Нормализация	Снижение	Нарастание	Нарастание	Нарастание
Антиоксидантная активность	Нарастание СОД	Нарастание СОД	Увеличение каталазы	Снижение СОД и увеличение каталазы	Увеличение каталазы и церулоплазмينا
Реология и вязкость	Нормализация	Снижение	Повышение	Гиперкоагуляция	ДВС синдром
ЛВП (липиды)	Повышение	Повышение	Снижение	Снижение	Снижение
ЭЭГ	Нормализация	Уменьшение изменений	Уменьшение изменений	Без эффекта	Ухудшение.
МКТ	Восстановление	Восстановление	Увеличение кровенаполнения	Снижение	Снижение

тельствует о восстановлении тканевого дыхания и ауторегуляции мозгового кровотока непосредственно в зоне ишемии в мозге как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте [11, 36, 40—47, 55—57]. Применение данного метода прямо активизирует образование АТФ и выделение CO₂, а значит способствует восстановлению регуляции МКТ в мозге, поскольку он линейно связан с содержанием CO₂ в крови.

Влияние внешнего давления на энергетический обмен в организме может быть обусловлено тем, что тканевое дыхание — это окислительно-восстановительная реакция с участием молекулярных газов, растворенных в жидкости. При неизменной температуре и объеме с увеличением внешнего давления должна увеличиваться скорость реакции с повышением образования конечных продуктов — АТФ, CO₂ и воды. Однако усиление энергетического обмена при повышении внешнего давления сохраняется при давлении, превышающем атмосферное только

на 50—100 мм рт.ст., т.е. при НЛК. Дальнейшее повышение внешнего давления сопровождается снижением содержания CO₂ в крови и выдыхаемом воздухе, а значит — снижением энергетического обмена. Сочетание НЛК с антиоксидантами, принимающими участие в транспорте электронов в мембранах митохондрий, сопровождается нормализацией перикисного окисления липидов и достоверно повышает лечебный эффект метода [58, 59].

НЛК сопровождается нормализацией pO₂ в крови, чем существенно отличается от всех существующих методов кислородотерапии. При оптимальном избыточном давлении, не вызывающем гипероксигенации плазмы крови, повышается насыщение гемоглобина кислородом и увеличивает регулируемая доставка кислорода в ткани организма, повышается доля кислорода, участвующего в тканевом дыхании с образованием энергии. При большем избыточном давлении наблюдаются перекисное окисление плазмы и активация процессов разру-

шения, при этом доля кислорода, участвующего в образовании энергии в клетке, снижается. Поэтому применение традиционной кислородотерапии и ГБО может сопровождаться ухудшением состояния пациентов с тяжелым инсультом и летальным исходом [43, 53, 54].

Анализ газового состава и лактата в капиллярной и венозной крови показал, что для ликвидации ишемии в мозге достаточно самого небольшого избыточного давления воздуха (1,1 АТА). М.В. Фокком и соавт. [60—63] открыт механизм регуляции транспорта кислорода в организме, позволяющий обосновать различия в действии НЛК и ГБО. Как доказано авторами, регуляция транспорта кислорода в организме обеспечивается изменением неспецифической проницаемости цитоплазматической мембраны. Отрицательный заряд снаружи цитоплазматической мембраны, создаваемый К-Na-насосом, удерживает головки двойного фосфолипидного слоя мембраны в вертикальном положении, при котором мембрана становится практически непроницаема для кислорода. В самом узком месте капилляра заряд на внешней поверхности мембраны снижается, и двойной фосфолипидный слой перестраивается с образованием долгоживущих (до 0,01 с) неспецифических пор, через которые осуществляется транспорт кислорода в клетку. В условиях ишемии нарушается работа К-Na-насоса, и неспецифические поры мембраны митохондрии открываются на длительное время, за которое в клетку проникает избыток кислорода, что способствует образованию свободных радикалов кислорода и нарушению окислительного фосфорилирования.

Растворенный в плазме кислород повышает уровень свободного окисления в плазме крови, поэтому организм пытается снизить содержание O_2 за счет внутрилегочного шунтирования, которое наблюдается всегда и в норме составляет 2—3%.

Повышение содержания растворенного в плазме крови кислорода вызывает активацию свободного окисления и выброс защитных белков, связывающих радикалы кислорода [51, 52]. Они носят название белков окислительного стресса или онкобелков, а их появление — признак патологического процесса с развитием метаболического алкалоза. Метаболический алкалоз обычно является следствием тяжелых необратимых состояний организма. При кислородотерапии и ГБО наблюдается выраженный метаболический алкалоз уже после 2-го или 3-го сеанса, а при дальнейшем увеличении количества сеансов, сопровождающихся гипероксигенацией, развивается грубый метаболический ацидоз с нарастанием дефицита кислорода в тканях. Известно, что летальный исход при ГБО обусловлен тканевой гипоксией на фоне выраженной гипероксигенации плазмы крови [51, 52, 64].

Из сказанного выше следует, что НЛК должна заменить применение кислородотерапии и ГБО у пациентов с мозговой ишемией как более эффективный и безопасный метод.

Высокая эффективность НЛК при инсульте обусловлена несколькими важными факторами. Экспериментально было показано, что у крыс 20-минутный сеанс при 1,2 АТА в барокамере способствует стойкому восстановлению крупных нейронов в области инсульта с выраженным хроматолизом, фрагментацией мембран, вакуолизацией [35]. При 14-часовом экспериментальном инсульте через 15 мин после сеанса баротерапии 80% крупных нейронов были сохранены, аналогичная картина наблюдалась и через 1 сут после сеанса, тогда как в группе контроля были сохранены только 50% средних и мелких нейронов, а крупные нейроны находились на разных стадиях аутолиза, который значительно усилился через 1 сут, и крупные нейроны были практически разрушены.

Результаты этого экспериментального исследования могут быть объяснены следующим образом. Активация продукции молекул АТФ, вызываемая применением НЛК, позволяет нормализовать биохимические процессы в клетке и восстановить работу К-Na-насоса, а значит восстановить целостность биологической мембраны, обеспечивающей саморегуляцию транспорта кислорода в клетку. Таким образом, перестройка энергетического метаболизма клетки в области ишемии обеспечивает восстановление поврежденных в области очага инсульта клеток и повышение их выживаемости в условиях ишемии. Дополнительная энергия, образующаяся в клетках при применении НЛК, позволяет восстановить ауторегуляцию процесса поступления кислорода в митохондрии и на этой основе соответственно восстановить нормальную жизнедеятельность клеток.

Положительное влияние НЛК и ГБО на течение инсульта может быть связано с предотвращением возникновения аутоиммунного воспаления в области инсульта, апоптоза и стойкого нарушения мозговых функций [34, 35, 43, 65—68].

В эксперименте показано, что применение баротерапии даже в небольших объемах существенно «очищает» область ишемии от обломков клеток и повышает число рибосом [43]. Скорее всего именно фагоцитоз митохондрий с измененным геномом обеспечивает стойкое лечебное воздействие метода при гипертонии, атеросклерозе, сахарном диабете и нервно-мышечных заболеваниях. Фагоцитоз измененных митохондрий обеспечивает повышение содержания митохондрий с нормальным геномом, что сопровождается активацией продукции молекул АТФ во всех клетках организма.

Восстановление энергетического обмена сопровождается соответственно восстановлением цито-

плазматических мембран эритроцитов и тромбоцитов, что обеспечивает нормализацию реологии крови [43]. Важным преимуществом НЛК является нормализующее воздействие на весь организм. Причина инсульта заключается не просто в тромбозе крупного мозгового сосуда, а в тотальной ишемии, вызвавшей критическое состояние всего организма — сердца, почек, легких, печени с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а значит с сочетанием тромбоза и геморрагий. НЛК активирует продукцию биологической энергии во всем организме и способствует нормализации деятельности почек, легких, сердца, благодаря чему возможно обратное развитие патологических изменений в организме больного с инсультом, и достоверно снижает летальность.

НЛК, восстанавливающая нормальную микроциркуляцию во всех органах, позволяет повысить эффективность лекарственной терапии, антибиотиков, гормоны, сердечные гликозиды значительно эффективнее и безопаснее на фоне применения НЛК. Проведенные исследования показали, что НЛК является патогенетической терапией при инсульте,

направленной на основное звено заболевания — нарушение тканевого дыхания в зоне ишемии. В основе лечебного воздействия НЛК лежит стойкое восстановление ауторегуляции транспорта кислорода в ткани: от улучшения оксигенации крови в легких, восстановления кислород-связывающих свойств эритроцитов до нормализации тканевого дыхания и микроциркуляции. НЛК не имеет противопоказаний и ограничений по времени проведения и сопровождается выраженным лечебным эффектом даже при тяжелом инсульте — как при ишемическом, так и при геморрагическом.

Таким образом, разработан эффективный и безопасный метод патогенетической терапии инсульта — НЛК. В основе его лечебного эффекта лежит восстановление энергетического обмена и микроциркуляции в области ишемии мозга, в отличие от традиционной кислородотерапии, активирующей свободное окисление.

НЛК физиологически обоснована, не имеет противопоказаний и достоверно снижает летальность при тяжелом инсульте — как ишемическом, так и геморрагическом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update; a report from the American heart association committee and stroke. *Circulation* 2006; 113: 6: 85—151.
2. Crozier S., Santoli F., Outin H., Aegerter P., Ducrocq X., Bollaert P.É. Severe stroke: prognosis, intensive care admission and withhold and withdrawal treatment decisions. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167: 6—7: 468—473.
3. Jackson C., Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005; 128: Pt 11: 2507—2517.
4. Holloway R.G., Benesch C.G., Burgin W.S., Zentner J.B. Prognosis and decision making in severe stroke. *JAMA* 2005; 294: 6: 725—733.
5. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 13: 1317—1329.
6. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G., Sandercock P., Lindley R.L., Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 9834: 2364—2372.
7. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome. *Stroke* 2008; 39: 2249—2256.
8. Trouillas P., von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 556—561.
9. Baron J.C. Mapping the ischemic penumbra with PET implication for acute stroke treatment. *Cerebrovascular Diseases* 1999; 9: 4: 193—201.
10. Аристова П.А., Казанцева Н.В. Некоторые патогенетические механизмы ишемического инсульта при нарушениях сердечного ритма. *Журн невропатол и психиат* 1983; 83: 9: 1286—1291.
11. Казанцева Н.В. Клинико-полиграфические исследования и гипербарооксигенотерапия при ишемическом инсульте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1984.
12. Iijima T. Review Mitochondrial membrane potential and ischemic neuronal death. *Neurosci Res* 2006; 55: 3: 234—243.
13. Lemasters J.J., Qian T., He L. et al. Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 7: 69—81.
14. Yuan J., Lipinski M., Degterev A. Diversity in the mechanisms of neuronal cell death. *Neuron* 2003; 40: 401—413.
15. Horbinski C., Chu C.T. Kinase signaling cascades in the mitochondrion: A matter of life or death. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 2—11.
16. Beal M.F. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 58: 495—505.
17. Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120: 483—495.
18. Trushina E., McMurray C.T. Review Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neuroscience* 2007; 145: 4: 1233—1248.
19. Nicholls D.G. Review Mitochondrial membrane potential and aging. *Aging Cell* 2004; 3: 1: 35—40.
20. Brunk U.T., Terman A. Lipofuscin: Mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 611—619.
21. Turrens J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552: 335—344.
22. Wei Y.H., Lu C.Y., Lee H.C., Pang C.Y., Ma Y.S. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 155—170.
23. Starkov A.A., Fiskum G. Regulation of brain mitochondrial H₂O₂ production by membrane potential and NAD(P)H redox state. *J Neurochem* 2003; 86: 1101—1107.
24. Psarra A.M.G., Sekeris C.E. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells. Role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 1814—1821.
25. Du J., Wang Y., Hunter R., Wei Y., Blumenthal R. et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3543—3548.
26. Sionov R.V., Cohen O., Kfir S., Zilberman Y., Yefenof E. Role of mitochondrial glucocorticoid receptor in glucocorticoid-induced apoptosis. *J Exp Med* 2006; 203: 189—201.
27. Enriquez J.A., Fernandez-Silva P., Garrido-Perez N., Lopez-Perez M.J., Perez-Martos A. et al. Direct regulation of mitochondrial RNA synthesis by thyroid hormone. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 657—670.

28. *Psarra A.-M.G., Sekeris C.E.* Nuclear receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria: regulatory molecules in a new environment. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 1—11.
29. *Chen J.Q., Cammarata P.R., Baines C.P., Yager J.D.* Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 1540—1570.
30. *Hsieh Y.C., Yu H.P., Suzuki T., Choudhry M.A., Schwacha M.G. et al.* Up-regulation of mitochondrial respiratory complex IV by estrogen receptor-beta is critical for inhibiting mitochondrial apoptotic signalling and restoring cardiac functions following trauma-haemorrhage. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 511—521.
31. *Долгов А.М., Стадников А.А.* Зависимость исхода мозговой ишемии от типа реакции нейроглиофиоза и динамики уровня гормонов гипофиз-зависимых эндокринных желез. *Журн неврол и психиат* 1998; 98: 10: 45—47.
32. *Долгов А.М., Смагин Г.Н., Садовников В.И.* Гетерохрония гормонов в стресс-регулируемой системе при мозговой ишемии. *Журн неврол и психиат* 1994; 94: 1: 23—26.
33. *Montoya J., López-Pérez M.J., Ruiz-Pesini E.* Mitochondrial DNA transcription and diseases: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757: 1179—1189.
34. *Григорьева А.В., Казанцева Н.В., Бульчук О.В.* Влияние различных доз гипербарической оксигенации на морфологию и транскрипцию корковых нейронов крыс при экспериментальной ишемии. *Бюлл эксп и клин мед* 1992; 4: 419—421.
35. *Григорьева А.В., Казанцева Н.В., Бульчук О.В.* Влияние различных режимов гипербарической оксигенации на транскрипционную активность и морфологию фронтальных нейронов коры при окклюзии общей сонной артерии у крыс. *Бюлл эксп и клин мед* 1992; 4: 7: 88—91.
36. *Гусев Е.И., Казанцева Н.В.* Роль гипербарической терапии (баротерапии) в комплексном лечении ишемии и гипоксии мозга. *Пособие для врачей.* 2-е изд. М 2003; 71.
37. *Католинский П.* О действии разреженного и сгущенного воздуха на организм человека. СПб 1862; 150.
38. *Dr. Pravaz.* Essai sur l'emploi medical de l'air compose. Pur Lijon et Paris. 1850. Dr. Pravaz Des affects physiologiques et eles applications therapeutiques de l'air comprince. Paris 1855.
39. *Сухорский Н.* К учению о действии сжатого воздуха на дыхание у больных и здоровых. СПб 1885; 145.
40. *Казанцева Н.В., Гусев Е.И., Макарова Л.Д., Петухов Е.Б.* Баротерапия при сосудистых заболеваниях мозга. *Журн неврол и психиат (Приложение Инсульт)* 2001; 2: 48—55.
41. *Казанцева Н.В., Волкова Н.А., Макарова Л.Д. и др.* Влияние нормоксической лечебной компрессии на микроциркуляцию при остром инсульте. *Журн неврол и психиат (Приложение Инсульт)* 2005; 13: 25—29.
42. *Казанцева Н.В., Волкова Н.А., Буклина С.Б.* Нормоксическая компрессия в комплексном лечении гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн неврол и психиат* 2005; 105: 6: 26—30.
43. *Казанцева Н.В.* Гипербарическая оксигенация при сосудистых заболеваниях мозга. Клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1993.
44. *Казанцева Н.В., Воскресенская О.Н. и др.* Влияние различных режимов ГБО на свободно-радикальные процессы и микроциркуляцию при лечении больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. *Журн невропатол и психиат* 1994; 94: 2: 41—44.
45. *Гусев Е.И., Казанцева Н.В., Нифонтова Л.А. и др.* Механизмы действия гипербарической оксигенации при малых избыточных давлениях при инсульте. *Журн неврол и психиат* 1990; 90: 1: 34—40.
46. *Казанцева Н.В.* Механизмы действия ГБО при ишемическом инсульте. *Журн невропатол и психиат* 1986; 86: 9: 1315—1320.
47. *Казанцева Н.В., Макарова Л.Д.* Влияние ГБО на кислотно-основной баланс крови при инсульте. В сб.: *Нарушения мозгового кровообращения.* М: Изд. РГМУ 1986; 57—59.
48. *Казанцева Н.В., Лурье Б.Л., Владимирова Т.В.* Влияние различных доз ГБО на свободно-радикальное окисление при экспериментальной ишемии мозга. *Бюллетень гипербарической терапии.* Воронеж 1996; 1—4: 27—33.
49. *Kazantseva N.V., Schkurat T.P., Azarova A.A. et al.* Effect of combination of various doses of hyperbaric oxygenation and radio-activity on chromosome aberration, humoral immunity and free radical processes in mice. In: *High Pressure Biology and Medicine.* University of Rochester press 1998; 338—345.
50. *Kazantseva N.V.* The new method of recovery of the CBF regulation after stroke. XXVth International symposium on cerebral blood flow, metabolism and function. Barcelona 2011.
51. *Иржак Л.И., Гладилов В.В., Моисеенко Н.А.* Дыхательная функция крови при гипероксических условиях. М: Медицина 1985.
52. *Мацнин А.В.* Механизмы токсического действия кислорода на энергетический обмен организма. *Proceeding of the Academy of Science of the USSR, Part B* 1978; 12: 1117—1120.
53. *Holbach K.H., Carolin A., Wassman M.* Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normal and hyperbaric oxygen pressure. *J Neurol* 1977; 237: 1: 17—30.
54. *Ingvar D.H., Lassen N.A.* *Acta Neurol Scand* 1965; 41: 1: 92—95.
55. *Harer K., Kazantseva N.V.* Stromungsgeschwindigkeit der a cerebri mediane und CO2-Reaktivat hei Uberbruck-Sauerstoffbehanlung: Normale reaction und Patientenbeispiele. *Material of the Conference of Society of Vascular sonographers* 1994.
56. *Furuya Y., Valadka A.B., Gonzalez J., Chacko A., Mizutani Y., Contant C.F., Robertson C.S.* Dynamic autoregulatory response after severe head injury. *J Neurosurg* 2002; 97: 5: 1054—1061.
57. *Stephen M. Davis, Robert H. Ackerman, John A. Correia, et al.* Cerebral blood flow and cerebrovascular CO2 reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 1983; 33: 391—340.
58. *Lenaz G., Fato R., Formiggin G., Genova M.L.* The role of coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* 2007; 7: Suppl: 8—33.
59. *Navas P., Villalba J.M., de Cabo R.* The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion* 2007; 7: Suppl: 34—40.
60. *Фок М.В.* Изотермический фазовый переход в оболочке клетки и его биологическое значение. *Наука и технология в России* 2001; 50: 6: 3—6.
61. *Фок М.В., Зарицкий А.Р., Зарицкая Г.А.* Авторегуляция неспецифической проницаемости мембраны эритроцита. М: Наука 1999.
62. *Фок М.В.* Некоторые вопросы биологической физики, важные для практических врачей. М: Наука 2003.
63. *Фок М.В., Зарицкий А.Р.* Авторегуляция как основа гомеостаза клеток. М: Космосинформ 1997.
64. *Ueda S., Masutani H., Nakamura H., Tanaka T., Ueno M. et al.* Redox control of cell death. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 405—414.
65. *Son J.H., Shim J.H., Kim K.H., Ha J.Y., Han J.Y.* Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Experimental & Molecular Medicine* 2012; 44: 2: 89—98.
66. *Boya P., Gonzalez-Polo R.A., Casares N. et al.* Inhibition of macro-autophagy triggers apoptosis. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1025—1040.
67. *Rubinsztein D.C., DiFiglia M., Heintz N. et al.* Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage and repair. *Autophagy* 2005; 1: 11—22.
68. *Levine B., Klionsky D.J.* Development by self-digestion: Molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004; 6: 463—477.