

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Костенко И.А.¹, Александров М.В.^{1,2}, Чёрный В.С.³

Механизмы формирования паттернов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191014, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования – уточнение механизмов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов на модели ингаляционного наркоза севофлюраном.

Материал и методы. Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 19 больных (мужчины/женщины 12/7, возраст 19–55 лет, индекс массы тела < 35 кг/м²) с внутримозговыми новообразованиями. Оперативные вмешательства проводились под общей ингаляционной анестезией севофлюраном в дозах от 0,8 до 1,3 МАК (минимальная альвеолярная концентрация). Выполнение высокотехнологичной нейрохирургической операции включало нейрофизиологический полимодальный мониторинг, в который входили регистрация ЭЭГ и ЭКоГ.

Результаты. Исходя из результатов пробит-анализа, при индексе подавления биоэлектрической активности коры $32 \pm 8\%$ в половине случаев на ЭЭГ формируется паттерна по типу «вспышка-ослабление». Условием для регистрации у 50% больных на ЭЭГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» является индекс подавления на ЭКоГ $58 \pm 7\%$. Пространственно-временная эволюция паттернов подавления, регистрируемых на коре, обуславливает сохранность непрерывной активности на ЭЭГ.

Заключение. Полученные результаты позволяют расширить диагностическую значимость ЭЭГ при острых тяжёлых отравлениях веществами депримирующего действия. В условиях относительной однородности клинической картины коматозных форм тяжёлых отравлений регистрация периодических паттернов даже низкого индекса свидетельствует о более тяжёлой степени церебральной недостаточности.

Ключевые слова: острое отравление; биоэлектрическая активность головного мозга; электроэнцефалография; электрокортикография; общая анестезия; севофлюра.

Для цитирования: Костенко И.А., Александров М.В., Чёрный В.С. Механизмы формирования паттернов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов. *Вестник токсикологии.* 2020; 29(3): 35-43. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-35-43>

Для корреспонденции: Костенко Ирина Александровна, заведующая кабинетом нейрокognитивных исследований РНИИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) МЗ РФ, 191014, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 23 ноября 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Kostenko I.A.¹, Aleksandrov M.V.^{1,2}, Chernyi V.S.³

Mechanisms of formation of brain bioelectrical activity suppression patterns under adverse effects caused by neurotoxicants

¹Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, 191014, Russian Federation²Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, 192019, Russian Federation³Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the mechanisms of suppression of cerebral bioelectrical activity under adverse effects caused by neurotoxicants using inhalation anesthesia with sevoflurane. The research included 19 cases (male/female 12/7, aged 19–55, BMIs under 35) with intracerebral tumors. Patients were under medical observation and neurosurgical treatment. Invasive procedures were carried out under sevoflurane-based general anesthesia with a dose of anesthetic varying from 0,8 to 1,3 MAC (minimum alveolar concentration). Technologically advanced neurosurgical procedures involved neurophysiological polymodal monitoring, which included EEG and ECoG testing. Probit analysis results showed that, with cerebral cortex bioelectrical activity suppression index equal to $32 \pm 8\%$, nearly half the cases displayed a formation of an «outburst-suppression» type of pattern on the scalp EEG. The condition for half the cases displaying a formation of this type of periodic pattern is the suppression index equaling $58 \pm 7\%$ on ECoG. Space-and-time evolution of suppression patterns, formed on the cerebral cortex, is the main reason for persistence of uninterrupted activity on EEG. The obtained results allow to further define principles of neurodynamics, which apply to acute intoxication with neurotoxicants. With regard to relative similarity of intoxication-induced coma cases, registration of periodic EEG patterns even with a low suppression index indicates a more severe form of cerebral insufficiency.

Keywords: acute intoxication; cerebral bioelectrical activity; electroencephalography; electrocorticography; general anesthesia; sevoflurane

For citation: Kostenko I.A., Aleksandrov M.V., Chernyi V.S. Mechanisms of formation of brain bioelectrical activity suppression patterns under adverse effects caused by neurotoxicants. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 35-43. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-35-43> (In Russian)

For correspondence: Irina A. Kostenko, Head of the Office of Non-Cognitive Research, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute (branch of the Almazov National Research Medical Center) of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191014, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: 9111208487@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: November 23, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Тяжёлое отравление нейротоксикантами депримирующего действия сопровождается нарушениями механизмов генерации суммарной биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга [1, 2]. В токсико-генную фазу острого отравления регистрируемые на ЭЭГ состояния во многом зависят от тяжести острой церебральной недостаточности (ОЦН). Отравления средней и тяжёлой степени характеризуются, как правило, дозозависимым замедлением активности. При действии сверхвысоких доз может происходить полная дезинтеграция

механизмов генерации биоэлектрической активности. На ЭЭГ такие нарушения проявляются периодическими паттернами по типу «вспышка-подавление», «вспышка-ослабление». При драматическом течении ОЦН может наблюдаться «изоэлектрическое молчание» головного мозга [3, 4].

Клиническая картина коматозных форм тяжёлого острого отравления характеризуется скудностью симптоматики. В этих условиях результаты нейрофизиологических исследований имеют определённое диагностическое и прогностическое значение. Интерес к нейрофизиологическим исследованиям у больных в критическом

состоянии сохраняется неизменно высоким [5–7]. Тем не менее, следует признать, что целостного представления о дезинтеграции механизмов генерации биоэлектрической активности при тяжёлых и сверхтяжёлых отравлениях пока не сформировано. Безусловно, одной из основных причин является методическая: нарушения нейрофизиологических механизмов формируется еще до поступления больного в токсикологический стационар и, следовательно, получаемые при клинико-инструментальных исследованиях результаты во многом фрагментарны и не отражают целостной картины [1].

Моделью для изучения процессов повреждения механизмов генерации биоэлектрической активности при остром отравлении веществами депримирующего действия может выступать континуум изменений ЭЭГ, регистрируемый при хирургическом наркозе [8–10]. Ингаляционный анестетик севофлуран по ведущему механизму действия является неэлектролитом, чем обусловлено его депримирующее действие [11]. В эффективных дозах севофлуран вызывает стадийное угнетение и подавление суммарной активности головного мозга.

Формирование ЭЭГ, в основном, определяется состоянием БЭА активности коры головного мозга. В предыдущих исследованиях [2, 12] было показано, что подавление суммарной активности на скальповой ЭЭГ не регистрируется одновременно с формированием на ЭКоГ периодических паттернов. Дозы ингаляционных и внутривенных общих анестетиков, при которых на ЭЭГ регистрируются периодические паттерны по типу «вспышка-подавление», значительно превосходят дозы, вызывающие подавление активности на коре головного мозга человека. Представляется актуальным выполнение исследования, предметом которого является рассмотрение процесса подавления биоэлектрической активности коры и отражение этих изменений на ЭЭГ. Полученные результаты позволят уточнить закономерности нейродинамики при тяжёлых отравлениях нейротоксикантами депримирующего действия.

Цель исследования — на модели ингаляционного наркоза севофлураном уточнить механизмы подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 19 больных (мужчины/женщины 12/7, возраст 19–55 лет, индекс массы тела $< 35 \text{ кг/м}^2$) с внутримозговыми новообразованиями (супратенториальные опухоли, метастазы, кавернозные мальформации). Все больные проходили лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) в 2017–2019 гг. Нейрохирургическое оперативное лечение включало костно-пластическую трепанацию черепа, резекцию образования различной степени радикальности. Оперативные вмешательства проводились под общей ингаляционной анестезией севофлураном в дозах от 0,8 до 1,3 МАК (минимальная альвеолярная концентрация).

Выполнение высокотехнологичной нейрохирургической операции включало нейрофизиологический полимодальный мониторинг. Перечень методик мониторинга формировался исходя из задач конкретной нейрохирургической операции, но обязательными методиками были регистрация ЭЭГ и ЭКоГ. Регистрация ЭЭГ и ЭКоГ выполнялась для верификации эпилептического очага при ассоциированной с внутримозговым образованием структурной эпилепсией. При локализации новообразования в проекции прецентральной извилины БЭА головного мозга регистрировалась для косвенной оценки возбудимости коры при выполнении интраоперационного картирования функциональных зон [3].

В некоторых случаях доза анестетика менялась сообразно задачам этапа операции. Такие случаи включались в модель как самостоятельные наблюдения, выполненные при разных дозах. Основным критерием включения наблюдения в исследование была регистрация на ЭКоГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» — чередование периодов активности с эпизодами глубокой депрессии сигнала (амплитуда менее 20 мкВ) длительностью более 0,5 с [2, 3]. В исследование не включали наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировались паттерны по типу «периодические разряды» и «разряд-постразрядная депрессия». Данные паттерны не могут быть инвариантно дифференцированы при визуально-логическом анализе как отражение дозозависимого угнетения механизмов

Зависимость формирования периодических паттернов на ЭЭГ от глубины подавления биоэлектрической активности коры

Периодический паттерн		Медианный индекс подавления ЭКоГ, %	Коэффициент корреляции	
			индексы подавления ЭКоГ и ЭЭГ	доза севофлюрана – индекс подавления
ЭЭГ	«Вспышка-ослабление»	32 ± 8	0,83	0,58
	«Вспышка-подавление»	58 ± 7	0,67	0,44
ЭКоГ	«Вспышка-подавление»	–	–	0,63

биоэлектrogenеза, поскольку имеют явные эпилептиформные стигматы. Исходя из критериев включения, в исследование вошли 32 наблюдения общей анестезии севофлураном.

Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» (ООО «Мицар», Россия). Полоса пропускания от 1,6 до 45 Гц. ЭКоГ регистрировалась биполярно электродными сетками 2×4 (AdTech, США) над доступными из операционного доступа областями коры мозга, которые располагались вне корковой проекции новообразования. ЭЭГ регистрировали игольчатыми электродами в отведениях F3, F4, C3, C4, O1, O2 по Международной системе «10–20». Паттерн оценивался в биполярных продольных и в монополярных отведениях относительно объединённого референта АА. Регистрация ЭЭГ и ЭКоГ для последующего сравнительного анализа проводилась до выполнения резекции новообразования.

Паттерны ЭЭГ классифицировали как периодические по следующим критериям:

1) паттерн типа «вспышка-ослабление» – спонтанное чередование эпох непрерывной активности, отличающихся по амплитуде более, чем в два раза;

2) паттерн типа «вспышка-подавление» – чередование периодов активности с периодами глубокой депрессии сигнала (амплитудой менее 10 мкВ) длительностью более 0,5 с. [3, 7].

Для паттернов ЭКоГ и ЭЭГ оценивали индекс подавления (индекс периодической активности) как относительную (в %) длительность периодов подавления сигнала за эпоху анализа 2 мин с шагом шкалы 10%. Для интерпретации результатов использовали общепринятую в клинической ней-

рофизиологии полуколичественную шкалу оценки индекса подавления:

- 1) менее 10% – единичные эпизоды;
- 2) 10–40% – частые эпизоды;
- 3) 40–60% – очень частые эпизоды;
- 4) более 70% – постоянная периодическая активность.

Расчёт вероятности формирования периодических паттернов на скальповой ЭЭГ при различном индексе подавления на ЭКоГ был выполнен методом пробит-анализа по Финни. Для оценки уровня сопряжения исследуемых параметров использован метод корреляционного анализа по Пирсону. Данные представлены в формате $X_{cp} \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для статистической обработки была использована компьютерная программа Statistica 64.

Выполнение исследования было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Результаты и обсуждение

Исходя из задач исследования, в анализ были включены только те наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировался периодический паттерн по типу «вспышка-подавление». В выбранном диапазоне доз севофлюрана (0,8–1,3 МАК) индекс подавления БЭА коры варьировал в диапазоне от 5 до 90 %. Для периодических паттернов, регистрируемых на ЭКоГ при общей анестезии, характерны две особенности. Во-первых, длительность эпох подавления нарастает при увеличении дозы общего анестетика. В обследованной когорте коэффициент корреляции между параметрами «доза севофлюрана» и «индекс подавления на ЭКоГ» составил 0,63 (см. таблицу). Во-вторых, при индексе подавления не выше 60–70% для



Рис. 1. Пространственно-временная эволюция периодических паттернов на ЭКоГ при хирургическом наркозе: одновременная регистрация паттернов «вспышка-подавление» и непрерывной активности над лобной (каналы 1–8) и височной корой (каналы 9–15). Костно-пластическая трепанация черепа, общая анестезия севофлураном 1,0 МАК.

ЭКоГ характерна пространственно-временная эволюция периодической активности: при одновременной регистрации ЭКоГ над разными отделами коры, доступными из трепанационного дефекта, выявляется мозаичность распределения паттернов «вспышка-подавления» (рис. 1). С увеличением дозы общего анестетика и, соответственно, увеличения длительности эпох подавления до 80–90 % от общего времени регистрации происходит утрата мозаичности ЭКоГ. Тотальное подавление активности на ЭКоГ при выбранном диапазоне доз не регистрировалось, поскольку в современной нейроанестезиологии столь высокие дозы общих анестетиков применяются крайне редко.

Дозы общего анестетика, приводящие к формированию периодической активности на ЭЭГ, значительно превосходят дозы, вызывающие генерацию паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ [2, 12]. Различия в дозах общих анестетиков, вызывающих подавление активности на ЭЭГ и на ЭКоГ, обусловлено стадийностью изменений БЭА. При одновременной регистрации ЭКоГ и ЭЭГ при относительно невысоком индексе подавления на ЭКоГ (5–20%) наблюдался феномен диссоциации паттернов: на коре регистрируется паттерн «вспышка-подавление», а на скальпе – непрерывная активность (рис. 2). При достижении определённого индекса подавления активности на коре паттерн ЭЭГ утрачивал непрерывность. Первоначально на ЭЭГ формировался паттерн по типу «вспышка-ослабление», а в последующем – паттерн «вспышка-подавление». Лишь в единичных наблюде-

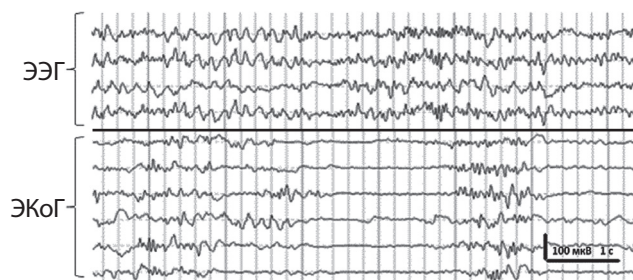


Рис. 2. Изменения биоэлектрической активности головного мозга при общей анестезии севофлураном: одновременная регистрация непрерывного паттерна на ЭЭГ (каналы 1–4) и паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ (каналы 5–10). Костно-пластическая трепанация, общая анестезия севофлураном 0,9 МАК.

ниях при достижении индекса подавления на коре 10–20% наблюдалось формирование периодических паттернов ЭЭГ по типу «вспышка-ослабление». Паттерны по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ начинали наблюдаться на фоне частых эпизодов подавления на коре с индексом не менее 40–50%. Для ЭЭГ было характерно формирование диффузной периодической активности по всей конвекситальной поверхности в отличие от «мозаичного» паттерна на ЭКоГ.

Для количественной оценки зависимости формирования периодических паттернов на ЭЭГ от глубины подавления активности коры был выполнен пробит-анализ (см. таблицу). Оцениваемым эффектом выбрана доля наблюдений (частота), при которых регистрировался паттерн подавления на ЭЭГ, от общего количества наблюдений при определённом интервале индекса подавления активности на ЭКоГ. Наблюдения были сгруппированы по признаку «величина индекса подавления на ЭКоГ» с шагом 10%.

Исходя из результатов пробит-анализа, при индексе подавления БЭА коры в пределах $32 \pm 8\%$ в половине случаев на скальповой ЭЭГ формируется паттерн по типу «вспышка-ослабление». Условием для регистрации у 50% больных на ЭЭГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» является практически непрерывный паттерн подавления на ЭКоГ: индекс подавления составил $58 \pm 7\%$. Индекс подавления БЭА на коре, при котором в 50% случаев на скальповой ЭЭГ регистрируется периодический паттерн, можно условно

обозначить как медианный индекс подавления на ЭКоГ. Экстраполяция полученных данных позволяет оценить начальный («пороговый») индекс подавления на ЭКоГ, при котором регистрация подавления на скальповой ЭЭГ не является случайным событием. «Пороговый» индекс подавления на ЭКоГ для регистрации на ЭЭГ паттерна «вспышка-ослабление» определяется на уровне 20%, а для паттерна «вспышка-подавление» – 45%. При достижении индекса подавления на ЭКоГ порядка 80% практически во всех случаях на ЭЭГ должен формироваться паттерн «вспышка-ослабление». Для регистрации на ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-подавление» необходимым условием является индекс подавления активности на коре не менее 90%.

Критерием для классификации паттерна БЭА как периодического является наличие эпизодов ослабления сигнала длительностью не менее 0,5 с [2, 7]. При углублении общей анестезии длительность эпох подавления активности прогрессивно увеличивается [1, 8, 10, 13]. Для характеристики сопряжения глубины подавления активности коры и длительности периодических паттернов на ЭЭГ был выполнен корреляционный анализ по Пирсону (см. таблицу). В модель были включены только те наблюдения, при которых индекс подавления на коре превышал пороговые значения формирования периодических паттернов на ЭЭГ. Коэффициент корреляции индекса подавления ЭКоГ и относительной длительности эпох ослабления на ЭЭГ составил 0,83. Длительность паттернов «вспышка-подавление» на ЭЭГ и индекс подавления активности коры демонстрировали менее сильную, но уверенную положительную связь: коэффициент корреляции составил 0,67.

Для оценки зависимости индекса подавления БЭА на суммарной ЭЭГ от дозы общего анестетика севофлюрана был выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Для параметров периодических паттернов определялась положительная корреляционная связь средней силы (см. таблицу). При формировании на ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-ослабление» коэффициент корреляции составил 0,58, для паттернов «вспышка-подавление» – 0,44.

Таким образом, при относительно больших дозах ингаляционного анестетика

севофлюрана на коре регистрировались периодические паттерны биоэлектрической активности по типу «вспышка-подавление». При этом изменения скальповой ЭЭГ в выбранном диапазоне доз можно разделить на два варианта: регистрация непрерывной полиморфной медленноволновой активности и генерация периодических паттернов. Формирование на скальповой ЭЭГ периодических паттернов не происходило одновременно с подавлением активности коры. Регистрация на ЭЭГ периодических паттернов наблюдалась при достижении порогового индекса подавления активности на коре. Первоначально регистрировался паттерн по типу «вспышка-ослабление», к которому постепенно присоединялся паттерн по типу «вспышка-подавление». Длительность эпох ослабления и подавления сигнала на скальповой ЭЭГ имеет сильную корреляционную связь с индексом подавления активности на ЭКоГ.

Действие общих анестетиков в эффективных дозах характеризуется дозозависимым стадийным угнетением БЭА головного мозга. Континуум изменений условно разделяют на паттерны непрерывной активности, периодические паттерны, состояние «малой электрической продукции» и полное подавление до изоэлектрического молчания [3, 10]. Формирование периодических паттернов отражает глубокое угнетение ЦНС. К периодическим паттернам относят паттерны типа «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление» и периодические разряды (вспышки). Паттерн «вспышка-ослабление» представляет собой чередование активности средней или высокой амплитуды и периодов резкого снижения амплитуды сигнала более, чем в 2 раза. При более грубой депрессии амплитуда сигнала не превышает 10 мкВ, что соответствует паттерну «вспышка-подавление». При сокращении длительности вспышки до 0,5 с и менее или при редукции вспышки до 2–3 осцилляций паттерн описывается как периодический разряд [3, 7].

В выполненном исследовании критерием глубокого угнетения БЭА головного мозга был выбран факт регистрации паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ. Верификация данного паттерна менее подвержена межэкспертному разногласию. Идентификация паттерна по типу «вспышка-ослабление» затруднена, поскольку при интра-

операционной регистрации ЭКоГ нередко наблюдается спонтанная флюктуация амплитуды, не связанная с дозой общего анестетика. Паттерн по типу периодических разрядов не всегда отражает подавление биоэлектрической активности у больных со структурной эпилепсией. У такой категории больных нередко формируется паттерн по типу «разряд-постразрядная депрессия», который в большей степени отражает механизмы эпилептогенеза, а не угнетение коры общим анестетиком [3].

Дозы общего анестетика, приводящие к формированию периодической активности на ЭЭГ, значительно превосходят дозы, вызывающие генерацию паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ [2, 12]. В результате различий в электрографической динамике наблюдалась стадийность регистрируемых состояний суммарной БЭА. Континуум состояний может быть условно разделён на следующие стадии:

1) «диссоциация» паттернов ЭКоГ и ЭЭГ: паттерн подавления на ЭКоГ с выраженной пространственной эволюцией («мозаичность») – непрерывная активность на ЭЭГ

2) синхронное подавление на ЭКоГ – паттерн «вспышка-ослабление» на ЭЭГ;

3) непрерывный паттерн «вспышка-подавление» (индекс более 70%) на ЭКоГ – чередование паттернов «вспышка-ослабление» (индекс 50–70%) и «вспышка-подавление» (индекс 10–30%) на ЭЭГ;

4) паттерн «малой электрической продукции» на ЭКоГ – паттерн «малой электрической продукции» или «изоэлектрическое молчание» на ЭЭГ.

При относительно невысоком индексе подавления на ЭКоГ (до 20–30%) паттерн по типу «вспышка-подавление» демонстрировал выраженную пространственную эволюцию: «мозаичное» распределение эпох подавления и непрерывной активности над близлежащими отделами коры при одновременной регистрации (см. рис. 1). Расстояние между этими участками может не превышать 1–2 см. Вероятно, основной причиной феномена мозаичности периодических паттернов является методика регистрации ЭКоГ: биполярная регистрация активности с электродных сеток при малом межэлектродном расстоянии (0,5–1 см). Регистрируемая при этом активность отражает состояние корковых нейронных констелляций, расположенных практически под электродами.

При увеличении дозы анестетика длительность пауз корковой активности увеличивается, что приводит к редукции пространственной эволюции и синхронизации депрессии над разными отделами коры. При относительно длительных эпохах синхронного подавления активности над близлежащими отделами коры на скальповой ЭЭГ начинает регистрироваться паттерн по типу «вспышка-ослабление». Как показали выполненные исследования, при индексе подавления на ЭКоГ 25–40% в половине случаев на ЭЭГ регистрируется паттерн по типу «вспышка-подавление». «Пороговость» формирования периодической активности на скальпе обуславливает феномен, подобный закономерности «все или ничего». В отличие от коры, на которой паттерн «вспышка-подавление» регистрируется «мозаично», на скальпе периодическая активность если возникает, то регистрируется диффузно над всей конвекситальной поверхностью.

При достижении индекса подавления на ЭКоГ уровня 60–70% на скальповой ЭЭГ к эпизодам ослабления активности присоединяются эпохи глубокой депрессии, при которых амплитуда сигнала не превышает 10 мкВ. В результате на ЭЭГ регистрируется чередование паттернов «вспышка-ослабление» и «вспышка-подавление». При увеличении индекса подавления на коре до 80–90% паттерны по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ могут занимать до 20–30% общего времени регистрации (рис. 3).

Как уже отмечалось, в работе отсутствуют наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировалось бы непрерывное изоэлектрическое молчание. Поэтому дальнейшие построения носят характер экстраполяции полученных данных. Теоретически при увеличении дозы общего анестетика может быть достигнуто полное непрерывное подавление БЭА коры. Следует иметь в виду, что амплитуда ЭКоГ в 5–10 раз превосходит амплитуду ЭЭГ. При современных видах нейроанестезии крайне редко используются столь высокие дозы анестетика, которые вызывают подавление активности на ЭКоГ до уровня 1–3–5 мкВ, то есть до паттерна изоэлектрического молчания. В этой связи на практике наибольшая степень подавления ЭКоГ будет соответствовать паттерну «малой электрической продукции». В зависимости от амплитуды ЭКоГ эквивалентом

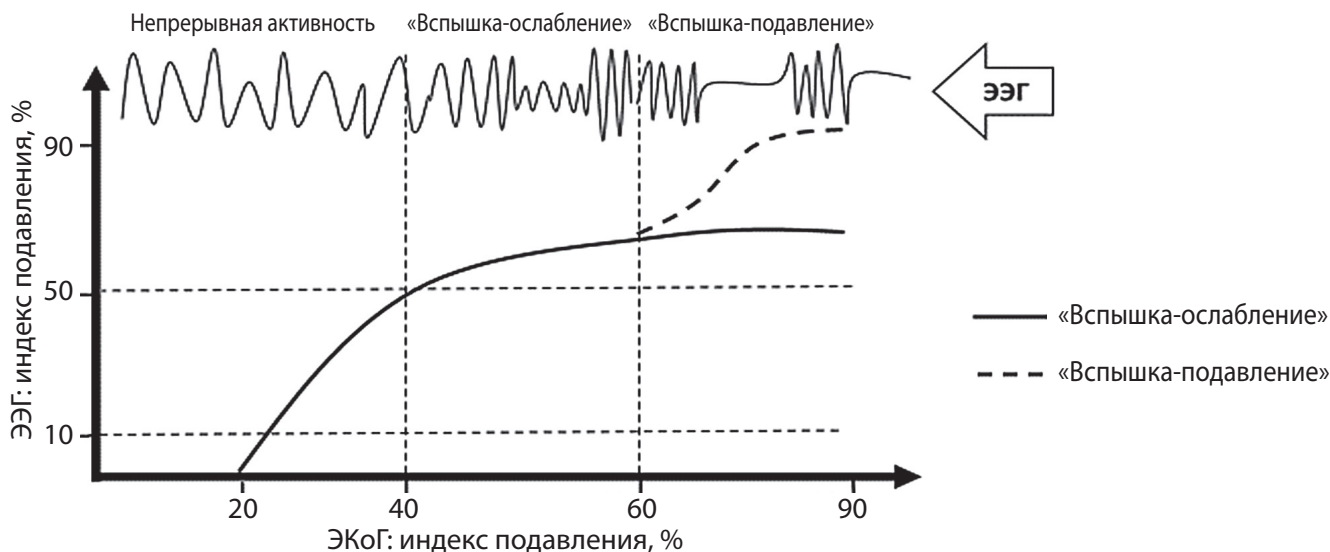


Рис. 3. Формирование паттернов периодической активности на ЭЭГ в зависимости от глубины подавления активности коры головного мозга (схема).

этого состояния на скальповой ЭЭГ может быть паттерн малой электрической продукции, а при значительном подавлении — «изоэлектрическое молчание».

Формализованное описание периодических паттернов в специальных руководствах даётся исключительно для ЭЭГ. Это отражает необходимость в регистрации биоэлектрической активности при ОЦН: оценка степени истощения резервов нервной регуляции и возможный прогноз восстановления сознания. Исходя из этого подхода в стандартах Американской ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии [7] паттерн «вспышка-подавление» диагностируется при индексе периодов депрессии более 50%. При меньшем индексе депрессии (формально, даже при 49%) активность описывается как прерывистая, а, следовательно, уже не оценивается как злокачественная.

Выполненные исследования, в основе которых лежало сравнение паттернов ЭЭГ и ЭКоГ при их одновременной регистрации, показало, что при распространённой и относительно длительной депрессии активности коры на скальповой ЭЭГ может сохраняться непрерывный паттерн. Так, при индексе подавления 50–60% на ЭКоГ только у половины больных может формироваться паттерн по типу «вспышка-подавление» на скальповой ЭЭГ. Индекс подавления на ЭЭГ не превышает 20–30% даже при тотальной депрессии активности коры. В этой связи представляется целесообразным определить более жёсткие критерии для нормирования периодических

паттернов. Так, в стандартах Американской ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии паттерн «вспышка-подавление» диагностируется при индексе периодов депрессии более 50% [7]. По нашему мнению, индекс подавления на ЭЭГ выше 10% уже является отражением глубокого угнетения механизмов генерации БЭА и, следовательно, грубой церебральной недостаточности. Таким образом, паттерн по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ может быть описан как периодический паттерн, представляющий чередование периодов активности, длительностью более 0,5 с, и частых (индекс более 10%) эпизодов пароксизмальной депрессии сигнала, амплитудой менее 10 мкВ длительностью более 0,5 с.

Результаты корреляционного анализа показали положительную связь средней силы между дозой общего анестетика при хирургическом наркозе и длительностью эпох подавления на ЭЭГ. Тем не менее, проводить оценку дозы нейротоксиканта по характеру периодического паттерна ЭЭГ при тяжёлом отравлении на практике не стоит. Факт формирования периодического паттерна носит вероятностный характер, что определяется индивидуальной чувствительностью ЦНС к действию нейротоксикантов и устойчивостью механизмов генерации БЭА к дезинтегративным факторам. Как показали полученные в том числе и в данной работе результаты, при одном и том же уровне общей анестезии у одних больных может регистрироваться непрерывная активность, у других — периодическая.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что клиническая картина тяжёлых отравлений веществами депримирующего действия в остром периоде определяется в основном синдромами выключения сознания (сопор, кома). При относительной скудности клинической картины нейрофизиологические клинико-инструментальные методы исследования помогают расширить представление о больном. Регистрация периодических паттернов по типу «вспышка-подавление», «вспышка-ослабление» на ЭЭГ даже относительно низкого индекса отражает крайне тяжелую степень церебральной недостаточности.

Выводы

1. При общей анестезии севофлюраном угнетение механизмов генерации био-

электрической активности головного мозга отражается на ЭЭГ и ЭКоГ различными паттернами.

2. Пространственно-временная эволюция паттернов подавления, регистрируемых на коре, обуславливает сохранность непрерывной активности на ЭЭГ.

3. Формирование эпох депрессии активности коры общей длительностью 50–70% является необходимым условием для регистрации на скальповой ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-подавление».

4. При тяжёлом отравлении веществами депримирующего действия регистрация периодической активности на скальповой ЭЭГ является коррелятом грубой дезинтеграции механизмов генерации биоэлектрической активности при тяжёлой церебральной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7, 9, 10, 12, 13 см. в References)

1. Александров М.В., Костенко И.А., Архипова Н.Б., Башарин В.А. и соавт. Подавление биоэлектрической активности головного мозга при общей анестезии: зависимость «доза-эффект». *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 4(64): 79–85.
2. Александров М.В., Александрова Т.В., Повалюхина Е.С. Электроэнцефалография в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018; 10(3): 81–90.
3. Костенко И.А., Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А. и соавт. Периодические паттерны биоэлектрической активности: зависимость «доза-эффект». В кн.: *Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии*. Изд. 2-е, испр. Под ред. М.В. Александрова. СПб: 2019.
4. Сумский Л.И., Березина И.Ю., Михайлов А.Ю. Амплитудно-частотные характеристики вспышки в феномене «вспышка-подавление» у пациентов в бессознательном состоянии. *Московская медицина*. 2019; (4): 86–7.
5. Александров М.В. Влияние психотропных средств на биоэлектрическую активность головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1(103): 85–8.
6. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю., Потхверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017; 6(4): 371–5.
8. Аль-Гаили М.А.Х., Калинин А.Н. Оценка глубины анестезии на основе совместного анализа частотных и временных параметров ЭЭГ. *Известия СПбГЭТУ ЛЭТИ*. 2018; 3: 80–5.
11. Перуански М., Пирс Р., Хемминг Х. Ингаляционные анестетики: механизмы действия. Миллер Р. *Анестезия Рональда Миллера*: пер. с англ. М.: Человек, 2015.

REFERENCES

1. Aleksandrov M.V., Kostenko I.A., Arhipova N.B., Basharin V.A. et al. Suppression of brain electrical activity in general anesthesia: the dose-effect relationship. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 4 (64): 79–85. (in Russian)
2. Aleksandrov M. V., Aleksandrova T. V., Povalukhina E. S. Electroencephalographic monitoring in the intensive care unit. *Vestnik Severo-Zapadnogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova (Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov)*. 2018; 10(3): 81–90. (in Russian)
3. Kostenko I.A. Periodic pattern bioelectrical activity: dose-effect relationship. In: Aleksandrov M.V., Chikurov A.A., Toporkova O.A., et al. In: *Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery*. Ed. Aleksandrov M.V., 2nd ed. [Nejroфизиologicheskiy intraoperacionnyj monitoring v neirohirurgii. Izd. 2-e, ispr.] Saint-Petersburg: Speclit, 2019; 56–9. (in Russian)
4. Sumskii L.I., Berezina I.Y., Berezina I.Y. Amplitude-frequency characteristics of burst in appearance "burst-suppression" in unconscious patients. *Moskovskaya Meditsina*. 2019; (4): 86–7. (in Russian)
5. Aleksandrov M.V. Influence of psychotropic drugs on brain bioelectrical activity. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2017; 1(103): 85–8. (in Russian)
6. Mikhailov A.Yu., Berezina I.Yu., Potkhveria M.M., Sumskii L.I. Electroencephalography showing dying brain in a patient with acute baclofen poisoning. *Zurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Nejtlzhnaya Meditsinskaya Pomoshch"*. 2017; 6(4): 371–5. (in Russian)
7. Hirsch J., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; (1): 1–27.
8. Al-Gaili M. A. KH., Kalinichenko A. N. Estimation of anesthesia depth based on the combined use of time and frequency domain EEG parameters. *Izvestiya SPBGETU "LETI" (Proceeding of Saint-Petersburg Electrotechnical University)*. 2018; (3): 80–5. (in Russian)
9. Alonso L.M., Proekt A., Schwartz T.H., et al. Dynamical critically during induction of anesthesia in human ECoG recordings. *Front. Neurol. Circuits*. 2014; 8(20): 1–7.
10. Stockard J., Bickford R. *The neurophysiology of anesthesia. A basis and practice of neuroanesthesia*. Ed. by Gordon E. New-York: Excerpta Medica; 1981: 3–50.
11. Peruanski M., Pirs R., Khemming K.H. *Inhalation anesthetics: mechanisms of actions*. In: Miller R. *Anesthesia of Ronald Miller: translated from English*. Moscow: Chelovek; 2015: 555–80. (in Russian)
12. Toporkova O., Kostenko I., Arhipova N., et al. Generation Of Burst-Suppression Pattern On Electroencephalography And Electrocardiography In General Anesthesia: Dose-Effect Relationship. *Clinical Neurophysiology*. 2019; 130(7): e71.
13. Sonkajarvi E., Rytty S., Alahuhta S. et al. Epileptiform and periodic EEG activities induced by rapid sevoflurane anaesthesia induction. *J. Clin. Neurophysiol.* 2018; (3): 638–45.

ОБ АВТОРАХ:

Костенко Ирина Александровна (Kostenko Irina Aleksandrovna), заведующая кабинетом нерокогнитивных исследований, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru

Александров Михаил Всеволодович (Aleksandrov Mikhail Vsevolodovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»; заведующий отделением клинической нейрофизиологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. E-mail: mdoktor@yandex.ru

Черный Валерий Станиславович (Chernyi Valerii Stanislavovich), доктор медицинских наук, доцент, начальник научно-исследовательского отдела организации научной деятельности, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru