

М.В. Александров¹, А.В. Арутюнян²,
С.А. Васильев¹, Т.В. Александрова¹

Прогностическое значение паттернов с ритмизированной альфа-активностью при экзотоксической коме

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена сравнительная характеристика амплитудно-частотных параметров вариантов электроэнцефалограммы с ритмизированной альфа-активностью для выработки прогностических критериев исхода тяжелых отравлений веществами нейротоксического действия. Обследовались больные, у которых на фоне комы 2–3 степени регистрируемый на электроэнцефалограмме паттерн был представлен диффузной ритмизированной альфа-активностью. Оценивались общепринятые амплитудно-частотные показатели спонтанной активности, спектральные параметры и линейные связи электрических процессов в разных отделах коры. В зависимости от исхода комы регистрируемые электроэнцефалограммы условно были разделены на два варианта: 1) паттерн с ритмизированной альфа-активностью при пробуждении (16 больных) и 2) паттерн альфа-комы при летальном исходе (8 больных). Установлено, что регистрируемые электроэнцефалографические синдромы имеют четкие дифференциально-диагностические различия по частоте доминирующей активности, зональному распределению и по состоянию реактивности. Паттерн, регистрируемый при пробуждении, формируется диффузной активностью частотой 8–11 Гц, сохраняющей способность к десинхронизации при стимуляции. Альфа-активность имеет сильные межполушарные связи, что отражает консолидированную работу различных отделов мозга. Паттерн альфа-комы формируется медленной альфа-активностью частотой 6–8 Гц, устойчивой ко всем видам стимуляции. Активность при альфа-коме формируется из нескольких источников, основными из которых выступают гиппокамп и в меньшей степени – медиобазальные структуры.

Ключевые слова: острое отравление, нейротоксичность, альфа-кома, острая церебральная недостаточность, электроэнцефалография, альфа-ритм, когерентность, биоэлектрическая активность.

Введение. При острых отравлениях веществами с седативно-гипнотическим действием глубина угнетения центральной нервной системы (ЦНС) отражается в характере изменений биоэлектрической активности головного мозга. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируется дозозависимое снижение частоты доминирующей активности [1, 5, 7]. Однако в некоторых случаях при экзотоксической коме на ЭЭГ формируется генерализованная ритмизированная активность альфа-диапазона частот [1]. Такая феноменология, регистрируемая у больных с синдромом выключения сознания, описывается как альфа-кома и рассматривается как прогностически неблагоприятный факт [5, 9–12, 15]. Тем не менее, при экзотоксической коме паттерн с ритмизированной альфа-активностью чаще регистрируется при благоприятном течении комы, отражая начальный этап процесса пробуждения [1]. Определение различий в амплитудно-частотных параметрах вариантов ЭЭГ с доминирующей альфа-активностью при летальных отравлениях и при благоприятном исходе интоксикации позволит уточнить механизмы, лежащие в основе неблагоприятного течения острой церебральной недостаточности, и обосновать критерии прогноза исхода коматозного периода острого отравления.

Цель исследования. Дать сравнительную характеристику амплитудно-частотных параметров ЭЭГ с

ритмизированной альфа-активностью, регистрируемых при различных вариантах течения тяжелых отравлений веществами нейротоксического действия, для определения критериев, позволяющих прогнозировать исход коматозного периода.

Материалы и методы. Работа выполнена в ходе обследования и лечения в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе больных с острыми отравлениями нейротропными веществами в период с 2009 г. по 2012 г. Основными критериями включения пациентов в исследование были: угнетение сознания до комы 2–3 степени (ниже 5 баллов по шкале ком Глазго) на момент поступления; длительность коматозного периода не менее 2 суток; регистрация на ЭЭГ в соматогенную фазу отравления (2–3 сут.) диффузной ритмизированной альфа-активности. В исследование не включались: лица с явными указаниями на наличие преморбидного тяжелого органического поражения головного мозга, имеющие в анамнезе указания на тяжелые неврологические и психические заболевания, старше 50 лет; больные с отравлениями веществами с центральной холинолитической активностью.

Всего в исследование были включены 24 больных (15 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 26 до 43 лет. Причиной острого отравления по результатам химико-

токсикологического анализа были полусинтетические и синтетические наркотики опиатного ряда (11 случаев), смесь психофармакологических лекарственных препаратов (7 случаев), клофеллин (3 случая), продукты горения (3 случая).

Ведущими синдромами острой церебральной недостаточности в остром периоде были кома и острая дыхательная недостаточность центрального или смешанного генеза, требовавшие проведения искусственной вентиляции легких. Искусственную и вспомогательную вентиляцию лёгких проводили аппаратом «Hamilton C2» (Швейцария). Режимы вентиляции выбирали согласно стандартным реаниматологическим показаниям.

Мониторинг биоэлектрической активности головного мозга выполнялся на 2, 3 и 4 сутки пребывания в токсикологической реанимации на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» (Россия). ЭЭГ регистрировалась в стандартных отведениях по системе «10/20» с объединенным ушным электродом в качестве референта. Амплитудно-частотные параметры ЭЭГ рассчитывались как средние значения при анализе параметров для 15 относительно стационарных эпох длительностью 4 с каждая. Спектральная мощность оценивалась в общепринятых диапазонах: дельта (0,1–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета (13–30 Гц) [5, 10]. Параметр «частота правого края спектра» (spectral edge frequency – SEF) определялся как частота, при которой суммарная спектральная мощность ЭЭГ достигала 50% (SEF-50) или 95% (SEF-95) от общей мощности за выбранную эпоху анализа [7].

Линейные связи электрических процессов в разных отделах коры оценивались с помощью когерентного анализа. Рассчитывались функции когерентности для следующих групп электродов: 1) F3C3, F3F7, C3P3, P3O1, F4C4, F4F8, C4P4, P4O2 – внутриполушарная когерентность; 2) F3F4, C3C4, P3P4, O1O2 – межполушарная когерентность. Общая когерентность (КОГ) вычислялась как среднее значение функции для всего диапазона частот ЭЭГ. Функция когерентности может принимать значения в диапазоне от 0 до 1. В работе для анализа использовались значения КОГ больше 0,8, как обладающие статистической значимостью и отражающие сильные внутрицентральные отношения [7, 10].

Для оценки реактивности ЭЭГ использовалась стандартная фотостимуляция, громкий щелчок, ноцецептивная стимуляция. Оценка реактивности выполнялась по пятибалльной шкале: 0 – полное отсутствие ЭЭГ-активации при всех видах стимуляции; 1 – ЭЭГ-активация только при ноцецептивной стимуляции; 2 – ЭЭГ-активация при ноцецептивной стимуляции и в ответ на одиночную вспышку (щелчок); 3 – ЭЭГ-десинхронизация при фотостимуляции; 4 – устойчивая реакция усвоения ритма при фотостимуляции.

Мониторинг ЭЭГ осуществлялся на 2, 3 и 4 сутки пребывания в токсикологической реанимации, т.е. в соматогенную фазу отравления, когда механизмы

избирательной токсичности уступают место общим патофизиологическим процессам, обеспечивающим течение острой церебральной недостаточности [1]. В зависимости от исхода острого отравления обследованные больные были разделены на две группы: 1) благоприятный исход – восстановление ясного сознания (16 человек); 2) летальный исход (8 человек). Таким образом, в зависимости от исхода коматозного периода тяжелого отравления регистрируемые варианты ЭЭГ могут быть условно обозначены как паттерн с ритмизированной альфа-активностью при пробуждении и паттерн альфа-комы.

Статистическая оценка достоверности различий полученных данных проводилась методом расчета t-критерия Стьюдента для парных несвязанных выборок и G-критерия МакНолла.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ клинического течения отравления в выделенных группах больных не выявил значимых различий по этиологии острого отравления, по глубине комы при поступлении на этап специализированного лечения, по тяжести гипоксического поражения центральной нервной системы в острейшем периоде. Однако амплитудно-частотные параметры спонтанной биоэлектрической активности в группах демонстрировали устойчивые различия. В таблице 1 представлены результаты анализа ЭЭГ, зарегистрированной в левом затылочном отведении, поскольку, как считается, в затылочных отведениях возможная ритмическая активность представлена наиболее полно [2, 5, 7].

ЭЭГ паттерн, регистрируемый в группе больных с благоприятным течением комы, характеризовался достаточно высокой частотой доминирующей активности в альфа-диапазоне. В группе с летальным исходом фоновая активность была представлена так называемой

Таблица 1
Амплитудно-частотные параметры ритмизированной альфа-активности при различных вариантах исхода экзотоксической комы

Параметры ЭЭГ (отведение О ₁)	Исход коматозного периода	
	восстановление сознания	летальный исход
Доминирующая частота, Гц	9,1±1,5*	7,8±1,8
Средняя амплитуда, мкВ	82,5±18,1*	51,2±12,3
Общая мощность спектра, мкВ ² с	87,2±22,3*	46,8±16,9
Значение спектра мощности по диапазонам, %	дельта	36±11
	тета	6±3*
	альфа	48±8*
	бета	6±2
SEF-90, Гц	12,1±1,2*	8,5±0,9
SEF-50, Гц	5,1±0,9	4,5±1,1
Реактивность, балл	1,6±0,4*	0,5±0,5

Примечание: * – p<0,05.

мым медленным вариантом альфа-активности [2, 7]. Эти визуальные различия нашли свое закономерное отражение в результатах спектрального анализа. В группе с благоприятным исходом доминирующая активность составила $9,1 \pm 1,5$ Гц против $7,8 \pm 1,8$ Гц в группе с летальным исходом. Доминирующая частота определялась как экстремум функции спектральной мощности. В группе с благоприятным исходом комы функция спектральной мощности имела, как правило, два экстремума: большой амплитуды в альфа-диапазоне и меньший – в дельта-диапазоне. В группе с неблагоприятным исходом спектр ЭЭГ имел одну «вершину» в области медленной альфа-активности (формально – в тета-диапазоне). Большая доля медленных форм альфа-активности отразилась в параметрах правого края спектра ЭЭГ (SEF-90). В группе с летальным исходом 90% спектральной мощности ЭЭГ достигалось уже в диапазоне, формально относимому к тета-активности. Это отражало доминирование на ЭЭГ так называемой медленной альфа-активности частотой 6–8 Гц.

Реактивность ЭЭГ оценивалась как изменение параметров биоэлектрической активности при внешней стимуляции (см. табл. 1). В группе больных с благоприятным исходом возникала отчетливая перестройка ЭЭГ при ноцецептивной стимуляции. В некоторых случаях наблюдалась ЭЭГ-десинхронизация при одиночной вспышке света и интенсивной звуковой стимуляции, что, как правило, предшествовало фазе открывания глаз. Для больных с неблагоприятным течением экзотоксической комы лишь в единичных наблюдениях удавалось получить неполную блокаду альфа-активности при интенсивной болевой стимуляции.

Паттерны спонтанной ЭЭГ различались также в параметрах распределения ритмизированной альфа-активности по конвекситальной поверхности. Так, это отразилось в уровне амплитуды альфа-активности, регистрируемой в затылочных отделах: в группе больных с благоприятным исходом средняя амплитуда и общая мощность спектра ЭЭГ были достоверно выше, чем в группе с летальным исходом. В некоторых случаях при благоприятном течении комы паттерн формировался гиперсинхронизированной альфа-активностью высокой амплитуды (100–120 мкВ). Альфа-активность, регистрируемая у больных при пробуждении, чаще характеризовалась практически диффузным распределением. В некоторых наблюдениях отсутствовал не только фронтально-окципитальный амплитудный градиент, но и височные отведения по представленности альфа-ритма не уступали затылочным. Реже наблюдалось правильное распределение с выраженным фронтально-окципитальным градиентом амплитуды. При летальном течении экзотоксической комы альфа-активность доминировала в лобно-центральных отведениях, убывая по амплитуде в затылочных отделах (табл. 2).

Характер распределения альфа-активности при различных вариантах течения и исхода острой цере-

Таблица 2

Характер распределения альфа-активности у больных с тяжелыми отравлениями веществами нейротоксического действия

Распределение альфа-активности	Исход коматозного периода	
	Восстановление сознания, n=18	Летальный исход, n=8
Правильное ($O > C > F$)	6	1
Диффузное ($O = C = F$)	11*	2
Инвертированное ($O < C < F$)	1*	5

Примечание: * – $p < 0,05$.

бральной недостаточности, вероятно, был обусловлен разницей в локализации источников биоэлектрической активности [7]. Проверка данной гипотезы была выполнена с помощью когерентного анализа параметров ЭЭГ [9, 10, 14]. Для оценки значимых внутрицентральных связей электрической активности в анализ брались только сильные связи при КОГ $> 0,8$. Результаты когерентного анализа представлены на рисунке.

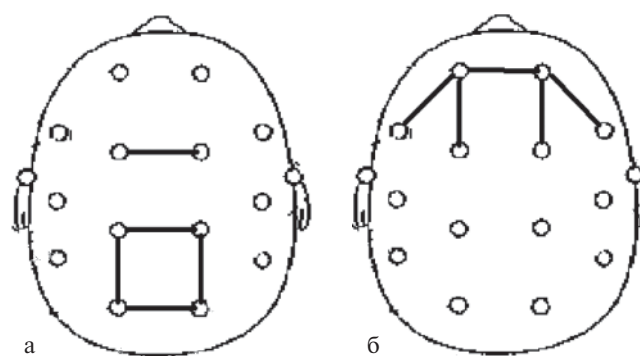


Рис. Результаты когерентного анализа ЭЭГ в группах больных с тяжелыми отравлениями: А – ритмизированная альфа-активность при пробуждении; Б – формирование альфа-комы. На схеме представлены только сильные линейные связи параметров электрической активности между отведениями (КОГ $> 0,8$)

В группе больных с благоприятным течением коматозного периода определялась значимая межполушарная связь практически над всеми областями коры, уровень внутриполушарной когерентности был максимальным над парието-окципитальными отделами коры. Выявленная нейродинамика, очевидно, отражает процесс консолидации нейронных констелляций при пробуждении в исходе коматозного периода тяжелого отравления [1, 10].

При формировании альфа-комы высокий уровень функции КОГ регистрировался только над передними отделами коры головного мозга. При этом сильные связи носили преимущественно внутриполушарный характер: высокие значения КОГ были устойчивы между отведениями F3C3, F3F7, F4C4 и F4F8. Значимые

межполушарные связи регистрировались только между лобными отведениями. Выявлено, что синхронизированная активность при альфа-коме не была связана в передних и задних областях коры большого мозга, то есть генераторы активности, регистрируемые над разными отделами, были независимы [9, 12]. Полученные данные свидетельствуют о функциональном распаде нейрофизиологических систем [8, 13].

Таким образом, специфической особенностью нейродинамики при благоприятном течении экзотоксической комы является возможность при определенных условиях формирования диффузной ритмизированной альфа-активности относительно высокой частоты. Описанный паттерн регистрируется при пробуждении в исходе коматозного периода тяжелого отравления веществами нейротоксического действия. При неблагоприятном течении токсико-гипоксической комы в некоторых случаях может формироваться паттерн, условно обозначаемый как альфа-кома. Данные ЭЭГ-синдромы имеют четкие дифференциально-диагностические различия по частоте доминирующей активности, ее зональному распределению и по состоянию реактивности. Паттерн, регистрируемый при пробуждении, формируется активностью частотой 8–11 Гц. Как правило, альфа-активность диффузно распространяется по конвексимальной поверхности. Реже наблюдается распределение с выраженным фронто-окципитальным градиентом амплитуды. Для альфа-активности, регистрируемой при пробуждении, характерна сохранность ЭЭГ-реактивности, хотя и явно сниженного уровня. Устойчивая десинхронизация наблюдается при болевой стимуляции, а также при спонтанной двигательной активности больного. По результатам когерентного анализа альфа-активность имеет сильные межполушарные связи, что отражает консолидированную работу различных отделов мозга [3, 4, 14].

Паттерн альфа-комы, регистрируемый при неблагоприятном течении, представлен так называемой медленной альфа-активностью частотой 6–8 Гц. Десятью процентов мощности ЭЭГ достигается в данном частотном диапазоне: SEF90 составляет 7,5–9 Гц. Распределение медленной альфа-активности характеризуется максимумом амплитуды в лобно-центральных отведениях и минимумом – в затылочных. Световая, звуковая и болевая стимуляция не блокируют альфа-активность.

Регистрируемая при альфа-коме активность формируется из нескольких источников, основными из которых выступают гиппокамп [7, 12] и, в меньшей степени, медиобазальные структуры [9, 13, 14]. В пользу данной гипотезы также свидетельствуют максимальная представленность альфа-активности в лобно-височных отделах коры и низкая доминирующая частота. Толерантность альфа-активности к внешней стимуляции позволяет предположить, что лимбические структуры утратили связь с ретикулярной активирующей системой ствола [3, 4, 13]. В

результате патологической дезинтеграции лимбической и ретикулярной систем формируется ригидный альфа-ритм: в условиях резкого угнетения активности ствола ведущим механизмом выступает формирование автономной гиппокампальнополушарной системы застойного патологического возбуждения [9, 11]. Очевидно, что разрушение восходящей активирующей системы является тем фактором, который приводит к неблагоприятному исходу комы [8].

Выводы

1. Формирование у больных с экзотоксической комой паттерна с диффузной высокоамплитудной альфа-активностью частотой более 8 Гц является благоприятным прогностическим признаком, отражающим процесс пробуждения.
2. Паттерн, описываемый как альфа-кома, представлен ареактивной среднеамплитудной активностью частотой 7–9 Гц, доминирующей в лобных и центральных отделах коры.
3. Лидирующим механизмом генерации паттерна альфа-комы выступает патологическая дезинтеграция лимбических и ретикулярных активирующих систем.

Литература

1. Александров, М.В. Специфичность и системность действия психоактивных веществ на биоэлектrogenез / М.В. Александров // Матер. Всеросс. конф. «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». – СПб, 2007. – С. 114.
2. Базанова, О.М. Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ / О.М. Базанова // Междунар. невролог. журн. – 2011, № 8. – С. 96–104.
3. Барк, Е.Д. Траектория смещения по мозгу человека дипольного источника фоновой альфа-активности / Е.Д. Барк [и др.] // Журн. высшей нервн. деятельности. – 2005, № 3. – С. 336–346.
4. Белов, Д.Р. Латеральное торможение в нейрональных сетях и форма альфа-ритма ЭЭГ / Д.Р. Белов [и др.] // Росс. физиол. журн. – 2008, № 2. – С. 152–162.
5. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков. – М.: Гозтар, 2010. – 408 с.
6. Исaiчев, С.А. Дипольные модели генераторов альфа-ритма / С.А. Исaiчев, Д.С. Осипова, Ю.М. Коптелов // Журн. высшей нервн. деятельности. – 2003, № 5. – С. 577–586.
7. Кропотов, Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов. – Донецк: ИД Заславский, 2010 – 512 с.
8. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология центральной нервной системы / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
9. Шарова Е.В. Адаптивно-компенсаторные перестройки биоэлектрической активности мозга человека при повреждении стволовых образований: автореф. дисс...д-ра биол. наук / Е.В. Шарова. – М., 1999. – 42 с.
10. Щекутьев, Г.А. Нейрофизиологические исследования в клинике / Г.А. Щекутьев [и др.]. – М.: Антидор, 2001. – С. 18–26.
11. Abusleme, I.E. Alternative cerebral generators and circuitry pathways in alpha coma revealed by independent component analysis / I.E. Abusleme, J.W.Y. Chen // Clinical neurophysiology. – 2009, Vol. 120. – P. 686–694.
12. Berkhoff, M. Postanoxic alpha (theta) coma: a reappraisal of its prognostic significance / M. Berkhoff, F. Donati, C. Bassetti // Clinical neurophysiology. – 2000, Vol. 111. – P. 297–304.

13. Putten, M.J. Uncommon EEG burst-suppression in severe postanoxic encephalopathy / M.J. van Putten, M.H.P.M. van Putten // Clinical neurophysiology / – 2010, Vol. 121. – P. 1213–1219.
14. Shaw, J.C. The brain's alpha rhythms and the mind / J.C. Shaw // NY: Elsevier science, 2006. – 337 p.
15. Kaplan, P.W. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma / P.W. Kaplan [et al.] // Clinical neurophysiology. – 1999, Vol. 110. – P. 205–213.

M.V. Aleksandrov, A.V. Arutyunjan, S.A. Vasilyev, T.V. Aleksandrova

Prognostic value of patterns with rhythmic alpha-activity in exotoxic coma

Abstract. We represent comparative characteristic of the amplitude-frequency characteristics of the options with the rhythmic electroencephalographic alpha activity to develop predictive of outcome for severe poisoning substances neurotoxicity. Examined patients who have a background in the coma of 2–3 degrees recorded on the electroencephalogram pattern presented diffuse rhythmic alpha activity. We evaluated conventional amplitude-frequency rates of spontaneous activity, the spectral parameters and the linear connection of electrical processes in different regions of the cortex. Depending on the outcome of coma recorded electroencephalograms were divided into two types: 1) pattern with rhythmic alpha activity of waking up (16 patients) and 2) pattern of alpha coma with death (8 patients). It was found that the registered electroencephalographic syndromes have clear differential diagnostic differences in the rates of dominant activity, and zonal distribution of reactivity. The pattern recorded on waking, formed diffuse activity frequency 11,8 Hz, retain the ability to de-synchronization when stimulated. Alpha activity has strong interhemispheric communication, which reflects the consolidated work of the various parts of the brain. Alpha coma pattern formed slow alpha activity of 6–8 Hz frequency, resistive to all forms of stimulation. Activity in alpha coma is formed from a number of sources, the main ones are the hippocampus and, to a lesser extent, mediobasal structures.

Key words: acute poisoning, neurotoxicity, alfa-coma, acute cerebral insufficiency, electroencephalography, the alpha-rhythm, coherence, bioelectric activity.

Контактный телефон: 8-911-9280454; e-mail: mdoktor@yandex.ru