

М.В. Александров<sup>1</sup>, А.В. Арутюнян<sup>2</sup>, С.А. Васильев<sup>1, 2</sup>,  
В.С. Черный<sup>3</sup>, Т.В. Александрова<sup>1</sup>

## Специфичность нарушений биоэлектрической активности головного мозга при тяжелых отравлениях бутандиолом

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** *Оценено сопряжение медиаторных систем при тяжелом отравлении бутандиолом исходя из анализа амплитудно-частотных параметров биоэлектрической активности головного мозга. Установлено, что у больных с острым отравлением бутандиолом паттерн фоновой активности мог быть описан как «бета-кома». На электроэнцефалографии доминировала быстроволновая активность низкой амплитуды. Отмечается относительно низкая реактивность электроэнцефалограммы при внешней стимуляции (боль, звук, вспышка). В 63% случаев острых отравлений бутандиолом при введении атропина наблюдалась реакция синхронизации в тета-диапазоне. Паттерн электроэнцефалографии у таких больных представлял собой медленноволновую активность с явным доминированием (до 40–55%) тета-активности. Отмечено резкое снижение реактивности на внешнюю стимуляцию. В 37% наблюдений введение атропина не вызвало отчетливой синхронизации биоэлектрической активности в тета-диапазоне. В таких случаях состояние могло быть описано как дизритмия: несколько снижался индекс бета-активности, возрастала общая мощность медленных волн. Именно за счет медленноволновой составляющей на 20% увеличилась общая мощность спектра электроэнцефалограммы. Реактивность электроэнцефалограммы на внешнюю стимуляцию у таких больных также сохранилась практически на исходном уровне. В целом, наличие реакции на электроэнцефалограмме при введении атропина у больных с острым отравлением бутандиолом во многом обусловлено общей сохранностью механизмов генерации биоэлектрической активности.*

**Ключевые слова:** *тяжелое отравление, кома, бутандиол, биоэлектрическая активность головного мозга, медиаторные системы головного мозга, межмедиаторное взаимодействие, холинергическая система, электроэнцефалография, тета-активность, бета-активность.*

**Введение.** Среди веществ, применяемых с целью токсикоманического опьянения, в последние годы нередко употребляется 1, 4-бутандиол (бутандиол). По механизму действия бутандиол относится к группе неселективных агонистов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [12]. Он практически одинаково стимулирует систему ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов [8, 11]. Клиническая картина острого отравления бутандиолом определяется синдромом угнетения сознания до уровня сопора или комы, а также вегетативных расстройств. Периферические вегетативные нарушения протекают по типу холиномиметического синдрома, основным проявлением которого выступает выраженная брадикардия [1, 2, 5]. Для купирования брадикардии используется введение атропина. Обоснованное клиническими показаниями системное введение атропина может в этой ситуации рассматриваться как «фармакологический зонд» для оценки реактивности механизмов генерации биоэлектрической активности у больных с острым отравлением бутандиолом. В специальной литературе [2, 12], посвященной токсикологии бутандиола, подробно описывается клиника, но практически не рассматривается изменение межмедиаторных взаимодействий при остром отравлении.

**Цель исследования.** Оценить сопряжение ГАМК-ергической и холинергической систем при тяжелом отравлении бутандиолом исходя из анализа амплитудно-частотных параметров биоэлектрической активности головного мозга.

**Материалы и методы.** Обследовано 24 человека (21 мужчина, 3 женщины в возрасте 20–38 лет), проходивших лечение в Центре лечения острых отравлений (ЦЛОО) Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе по поводу острого тяжелого отравления бутандиолом (табл. 1).

Больные принимали бутандиол с целью токсикоманического опьянения. Диагноз отравления ставился клинически и катamnестически. У всех обследованных больных развились критические расстройства жизненно важных функций, и поэтому для лечения они доставлялись в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Критериями исключения стали лица с указаниями в анамнезе на выраженную психическую и неврологическую патологию (наличие диспансерного учета), лица с указаниями в анамнезе на наркоманию и с явлениями грубой социальной дезадаптации. Все случаи острых отравлений закончились выздоровлением.

Таблица 1  
Общая характеристика течения острой церебральной недостаточности у больных с острыми отравлениями бутандиолом

Показатель	Значение
Общее количество наблюдений, абс. число	24
Уровень сознания при поступлении в ОРИТ, балл GCS	9,2±1,5
Потребность в искусственной вентиляции легких, абс. число	0
Длительность синдрома угнетения сознания, ч	9,1±2,5
Развитие психотических состояний в посткоматозном периоде, абс. число	4
Длительность пребывания в ОРИТ, ч	16,6±11,3
Общая длительность лечения в ЦЛОО, сут.	2,5±1,5

Для сравнительной оценки параметров вариабельности ритма сердца выполнены клинко-лабораторные исследования 12 здоровых мужчин в возрасте 22–36 лет (контрольная группа).

Регистрация биоэлектрической активности осуществлялась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Мицар» (Россия). Мониторирование электроэнцефалограммы (ЭЭГ) осуществлялось по окончании базовых реанимационных мероприятий в течение 2–4 ч при пребывании в ОРИТ. Спонтанная ЭЭГ регистрировалась в стандартных отведениях (система 10–20), постоянная времени 0,3 с, верхняя полоса пропускания 50 Гц. Анализ амплитудно-частотных параметров спонтанной электрической активности проводился по стандартной процедуре [4]. В анализ брались усредненные результаты, вычисленные в 10 стационарных эпохах анализа длительностью 4 с каждая. Выделяли следующие диапазоны частот: дельта – 0,5–4 Гц, тета – 4–8 Гц, альфа – 8–12 Гц, бета – 13–25 Гц.

Основные амплитудно-частотные параметры ЭЭГ оценивались в доминантом затылочном отведении, поскольку, как считается, в этих отведениях максимально представлены основные ритмы биоэлектрической активности [9, 10]. Частота правого края спектра (spectral edge frequency – SEF) определялась как частота, при которой суммарная спектральная мощность ЭЭГ достигала 50% (SEF-50) или 90% (SEF-90) от общей мощности за выбранную эпоху анализа.

Для оценки реактивности ЭЭГ применялись стандартные функциональные пробы: одиночные вспышки света, ритмическая фотостимуляция (РФС) вспышками белого света, 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; 3 – ЭЭГ-десинхронизация при ритмической фотостимуляции; 4 – устойчивая реакция усвоения ритма при фотостимуляции.

При восстановлении сознания исследование ЭЭГ проводилось в лаборатории клинической нейрофизиологии. При визуальной оценке паттерна спонтанной ЭЭГ выделяли наиболее значимые формальные графоэлементы: наличие основного ритма и его организованность, наличие фокальных нарушений, выраженность межполушарной асимметрии и др.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) оценивали с помощью кардиоритмографии (КРГ). Кардиосигнал регистрировался во II стандартном отведении. Обработка данных проводилась с помощью пакета программ «WinHRV» ООО «Мицар» (Россия). Запись кардиоинтервалов осуществлялась в течение 5 минут. Больные находились в положении лежа на спине. Определялись следующие параметры: 1) SDNN (мс) – стандартное отклонение кардиоинтервалов; 2) амплитуда моды (%) как относительное количество кардиоинтервалов, соответствующих значению моды; 3) общая мощность спектра (мс<sup>2</sup>) – суммарная мощность всех частотных диапазонов кардиоритмограммы [6].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программах Microsoft Excel для Windows XP, Biostat. Оценка достоверности различий выполнялась с помощью t-критерия Стьюдента [7].

**Результаты и их обсуждение.** Основу клинической картины на момент поступления больных в стационар составляли проявления острой церебральной недостаточности (ОЦН). Ведущим синдромом ОЦН в период интоксикации выступал синдром выключения сознания: сопор и кома 1. Средний уровень угнетения сознания на момент поступления в ЦЛОО был 9,1±2,5 баллов GCS. **Общая длительность синдрома выключения сознания** составила 8–12 ч. Течение острой интоксикации закончилось полным восстановлением ясного сознания.

В острейший период токсикогенной фазы отравления бутандиолом у больных развилась выраженная брадикардия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достигала 35–45 уд/мин. При оказании специализированной токсикологической помощи для купирования нарушений сердечного ритма парентерально внутривенно вводился атропин в общей дозе не более 0,7 мг как вещество с М-холинолитической активностью. Решение о введении атропина принимал врач анестезиолог-реаниматолог по результатам реакции сердечно-сосудистой системы на введение бензодиазепина. Для оценки изменений в холинергической системе проводилось исследование вариабельности сердечного ритма (табл. 2).

Введение больным атропина купировало брадикардию: ЧСС повышалась с 35–45 до 65–75 уд/мин. Параметры вариабельности сердечного ритма закономерно отражали периферический холинолитический эффект атропина. Стандартное отклонение длительности RR-интервалов (SDNN) снизилось до 18,1±3,3, общая мощность спектра КРГ составила 398±56 мс<sup>2</sup>.

Таблица 2

**Влияние атропина на параметры variability сердечного ритма у больных с острым отравлением бутандиолом**

Показатель		Больные		Здоровые
		исходное состояние	введение атропина	
Уровень GCS, балл		9,2±1,5*	8,9±1,8	15,0±0,5
ЧСС, мин-1		43,5±5,5*	71,2±9,9**	74,3±5,8
КРГ	SDNN, мс	105,8±11,3*	18,1±3,3**	88,2±5,6
	амплитуда моды, %	46±11*	79±12**	62,5±5,6
	общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	5208±677*	398±56**	4205±655

**Примечание:** \* – различия с группой здоровых; \*\* – различия с исходным состоянием, p<0,05.

У больных с острым отравлением бутандиолом паттерн фоновой активности мог быть описан как «бета-кома». На ЭЭГ доминировала быстроволновая активность низкой амплитуды. Это отразилось в основных амплитудно-частотных параметрах ЭЭГ: доминирующая частота составила 14,1±3,5 Гц, общая доля бета-активности в спектре достигала 25–30%, средняя амплитуда ЭЭГ – 42,5±18,1 мкВ. Следующей особенностью ЭЭГ при отравлении бутандиолом является относительно низкая реактивность ЭЭГ при внешней стимуляции (боль, звук, вспышка). Это обусловлено, по крайней мере, следующими причинами. Во-первых, специфическим механизмом действия бутандиола как ГАМК-агониста. Во-вторых, особенностью самого фонового паттерна: в условиях выраженной синхронизации в бета-диапазоне частот трудно ожидать еще большую десинхронизацию ЭЭГ в ответ на внешнюю стимуляцию. Таким образом, паттерн фоновой ЭЭГ при отравлении бутандиолом закономерно отражал вмешательство в ГАМК-ергическую передачу: регистрировалась устойчивая синхронизация в бета-диапазоне частот.

Изменения на ЭЭГ у больных после введения атропина не были столь однонаправлены как периферический холинолитический эффект. По реакции

на введение атропина было выделено две подгруппы больных: с явной отчетливой синхронизацией в тета-диапазоне частот и с отсутствием или сомнительной реакцией перестройки, когда ЭЭГ можно описать как «состояние десинхронизации с большой долей быстрых волн» (табл. 3).

При введении атропина в 63% случаев (у 15 из 24 больных) острых отравлений бутандиолом наблюдалась реакция синхронизации в тета-диапазоне. Паттерн ЭЭГ у таких больных представлял собой медленноволновую активность с явным доминированием тета-активности. Доля тета-активности увеличилась до 40–55%. Резко снизилась реактивность на внешнюю стимуляцию. Лишь у некоторых больных при интенсивной болевой стимуляции наблюдалась слабовыраженная реакция перестройки ЭЭГ.

В 37% наблюдений (у 9 больных из 24) введение атропина не вызывало отчетливой синхронизации биоэлектрической активности в тета-диапазоне. В таких случаях состояние могло быть описано как дизритмия: несколько снижался индекс бета-активности, возрастала общая мощность медленных волн. Именно за счет медленноволновой составляющей на 20% увеличилась общая мощность спектра ЭЭГ. Реактивность

Таблица 3

**Влияние атропина на параметры спонтанной биоэлектрической активности у больных с острыми отравлениями бутандиолом**

Параметр ЭЭГ (затылочное отведение)	Исходное состояние	Введение атропина	
		отсутствие реакции, n=9	синхронизация, n=15
Доминирующая частота, Гц	14,1±3,5	13,1±4,5	7,3±2,8*
Средняя амплитуда, мкВ	42,5±18,1	46,5±15,1	67,2±12,3*
Общая мощность спектра, мкВ <sup>2</sup> с	57,2±22,3	69,2±12,1*	91,8±12,9*
Значение спектра мощности по диапазонам, %	дельта	33±11	42±13
	тета	26±9	22±11
	альфа	18±8	21±9
	бета	21±9	18±8
SEF-90, Гц	16,1±1,2	12,1±1,6*	10,5±0,9*
SEF-50, Гц	7,1±0,9	5,1±1,1*	8,2±1,1
Реактивность на внешнюю стимуляцию, балл	1,5±0,4	1,2±0,4	0,5±0,5*

**Примечание:** \* – различия с исходным состоянием, p<0,05.

ЭЭГ на внешнюю стимуляцию у таких больных также сохранилась практически на исходном уровне.

Таким образом, в 63% случаев введение атропина больным, у которых на ЭЭГ в результате грубого вмешательства в ГАМК-ергическую медиацию регистрируется бета-кома, что вызвало существенную перестройку паттерна. На ЭЭГ таких больных регистрируется тета-синхронизация, устойчивая к внешней стимуляции. Данные изменения могут рассматриваться как отражение выраженной блокады центральных холинергических механизмов.

Для выявления причин различий в ЭЭГ-реактивности был проведен анализ состояния биоэлектрической активности у обследованных больных при восстановлении ясного сознания. Результаты исследования оценивались в зависимости от типа спонтанной активности и состояния реактивности. Все зарегистрированные ЭЭГ дихотомично были разделены на два типа: 1) нормальное состояние биоэлектрической активности; 2) ЭЭГ с нарушениями. Критериями включения в группу «нормальное состояние биоэлектрической активности» были: 1) спонтанная ЭЭГ I или II класса (по классификации Е.А. Жирмунской [3]); 2) сохраненная ЭЭГ-реактивность при стандартных пробах; 3) отсутствие эпилептиформных нарушений при фотостимуляции и гипервентиляции.

У 12 (в 80%) из 15 больных, у которых введение атропина вызывало тета-синхронизацию ЭЭГ, зарегистрированная в исходе отравления, описывалась как «нормальное состояние биоэлектрической активности». Обратная зависимость была выявлена у больных с ареактивностью в ответ на введение атропина. В этой подгруппе нормальная ЭЭГ была зарегистрирована только в 3 (30%) случаях из 9. Расчет ранговой корреляции Спирмена показал, что в группе больных с острым отравлением бутандиолом параметры «ЭЭГ-реактивность в коме при введении атропина» и «нормальное состояние биоэлектрической активности в исходе острого отравления» имеют прямую сильную связь ( $r=0,72$ ).

Таким образом, наличие реакции ЭЭГ на введение атропина у больных с острым отравлением бутандиолом во многом обусловлено общей сохранностью механизмов генерации биоэлектрической активности.

Основным клиническим эффектом, обусловленным действием на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, является угнетение сознания. ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы в мозге человека являются в основном пресинаптическими и регулируют выброс катехоламинов. Действие на ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы вызывает снижение выброса катехоламинов. Вероятно, при отравлении бутандиолом активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов обуславливает адренолитическое действие. По механизму обратной связи в условиях снижения активности адренергической системы повышается активность холинергической медиации. Таким образом, холиномиметический эффект является относительным и вызван снижением выброса катехоламинов в результате активации пресинаптических ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов.

Острое отравление бутандиолом рассматривается как модель интенсивной активации ГАМК-ергической системы. На ЭЭГ это состояние проявляется генерацией бета-активности высокого индекса. Введение больным, отравленным бутандиолом, атропина выявило ряд особенностей. Во-первых, на фоне отравления бутандиолом атропин способен вызывать блокаду бета-активности и сформировать тета-синхронизацию, типичную для действия холинолитиков. Во-вторых, возможность перестройки быстроволновой активности в тета-активность обусловлена среди прочих причин сохранностью общих механизмов генерации биоэлектрической активности. В-третьих, холинергические механизмы обладают большим влиянием на биоэлектрогенез, чем ГАМК-ергические. Это отчасти доказывается тем, что при введении атропина для купирования брадикардии, состояние десинхронизации сменяется устойчивой синхронизацией в тета-частотном диапазоне.

### Выводы

1. При тяжелом отравлении бутандиолом специфическим паттерном ЭЭГ является генерализованная бета-активность, устойчивая к внешней стимуляции.
2. Одним из механизмов бета-активации на ЭЭГ при тяжелом отравлении бутандиолом выступает активация холинергической системы головного мозга.
3. У больных в коме, вызванной острым отравлением бутандиолом, сохраняется тесная интеграция ГАМК-ергической и холинергической систем, что является одним из механизмов неосложненного пробуждения.

### Литература

1. Алехнович, А.В. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами / А.В. Алехнович [и др.]. – М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 310 с.
2. Бонитенко, Е.Ю. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е.Ю. Бонитенко [и др.]. – СПб.: Элби, 2010. – 440 с.
3. Жирмунская, Е.А. Электроэнцефалография в клинической практике: методическое пособие / Е. А. Жирмунская, В. С. Лосев. – М.: Би., 1997. – 118 с.
4. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
5. Лужников, Е.А. Неотложная клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – М.: Медпрактика, 2007. – 608 с.
6. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2003. – 290 с.
7. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМА, 2002. – 266 с.
8. Bogen, J.E. Some neurophysiologic aspects of consciousness / J.E. Bogen // *Semin. neurol.* – 1997. – Vol. 17, № 2. – P. 95–103.
9. Brenner, R.P. The interpretation of the EEG in stupor and coma / R.P. Brenner // *Neurologist.* – 2005. – Vol. 11, № 5. – P. 271–284.
10. Coleman, M.R. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness / M.R. Coleman [et al.] // *Brain.* – 2009. – Vol. 132 (part 9). – P. 2541–2552.

11. Sieghart, W. Structure, pharmacology and function of GABA<sub>A</sub>-receptor subtypes / W. Sieghart // Adv. pharmacol. – 2006. – Vol. 54. – P. 261–263.
12. Thai, D. Clinical pharmacology of 1, 4-butanediol and gamma-hydroxybutyrate after oral 1, 4-butanediol administration to healthy volunteers / D. Thai [et al.] // Clin. pharmacol. ther. – 2006. – Vol. 81. – P. 178–184.
- 

M.V. Alexandrov, A.V. Arutyunyan, S.A. Vasilyev, V.S. Cherny, T.V. Alexandrova

### Specificity of violations of bioelectric brain activity at serious poisoning with butanediol

**Abstract.** Interface of media even systems is estimated at a serious poisoning with butanediol proceeding from the analysis of amplitude-frequency parameters of bioelectric activity of a brain. It is established that at patients with sharp poisoning with butanediol the pattern of background activity could be described as «beta coma». On an electroencephalography fast-wave activity of low amplitude dominated. Rather low reactivity electroencephalogram is noted at external stimulation (pain, a sound, flash). In 63% of cases of sharp poisonings butanediol at introduction of atropine synchronization reaction in a theta range was observed. The electroencephalography pattern at such patients represented slow waves activity with obvious domination (to 40–55%) a theta activity. Sharp decrease in reactivity on external stimulation is noted. In 37% of supervision introduction of atropine didn't cause distinct synchronization of bioelectric activity in a theta range. In such cases the state could be described as a dysrhythmia: the beta activity index had decreased a little, the general power of slow waves had increased. At the expense of a slow waves component the general power of a range of the electroencephalogram increased by 20%. Reactivity of the electroencephalogram on external stimulation at such patients also remained practically at initial level. At a whole, reaction existence on the electroencephalogram at atropine introduction at patients with sharp poisoning with butanediol is in many respects caused by the general invariance of mechanisms of generation of bioelectric activity.

**Key words:** serious poisoning, coma, butanediol, brain bioelectric activity, even media systems of brain, intermedia even interaction, holinergic system, electroencephalography, theta activity, beta activity.

Контактный телефон: (812) 928-04-54; e-mail: mdoktor@yandex.ru