

К вопросу об электроэнцефалографическом феномене «вспышка–подавление»: варианты исходов и возможные нейрофизиологические механизмы

А. Ю. Михайлов¹, И. Ю. Березина¹, Л. И. Сумский², Ю. Л. Арзуманов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Национальный научный центр наркологии, г. Москва

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить показатели электрической активности головного мозга с использованием частотно-спектрального анализа и данных трехмерной локализации источников патологической активности для подхода к анализу возможных нейрофизиологических механизмов работы головного мозга пациентов, в ЭЭГ которых регистрировался феномен «вспышка–подавление».

Материал и методы. Проанализировано 45 электроэнцефалограмм, зарегистрированных у 22 пациентов (ср. возраст 51,05 года; 11 женщин, 11 мужчин). 12 пациентам исследование ЭЭГ проводилось в динамике от 1 до 8 раз. На момент первой регистрации в ЭЭГ всех пациентов регистрировался феномен «вспышка–подавление». Уровень бодрствования всех пациентов, за исключением пациентов, находившихся под наркозом, составлял 3 балла по шкале ком Глазго (ШКГ). Запись ЭЭГ проводилась на электроэнцефалографах «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», «Мицар-ЭЭГ-10/70–201», «Mitsar-EEG-SmartBCI», «Нейрон-Спектр-5» и «Нейрон-Спектр-65» в соответствии с Международной схемой расположения электродов 10–20%. Проводился частотно-спектральный анализ (ЧСА) мощности периодов «вспышка» и периодов «подавление» — использовался метод быстрого преобразования Фурье. Для локализации эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) патологической электрической активности периода «вспышка» применялась программа «BrainLoc 6.1» (Россия).

Результаты. Во время первой записи ЭЭГ у всех пациентов регистрировался феномен «вспышка–подавление». У семи пациентов период «вспышка» в феномене «вспышка–подавление» визуально был представлен медленноволновыми колебаниями, у 15 пациентов периоды «вспышка» напоминали эпилептиформные разряды. При частотно-спектральном анализе ЭЭГ у всех пациентов в периоде «вспышка» отмечалось доминирование мощности медленноволновых колебаний (преимущественно дельта-диапазона). По данным программы «BrainLoc 6.1», ЭДИ патологической активности периода «вспышка» были зарегистрированы на уровне таламуса, в медиобазальных отделах лобной и височной долей с двух сторон. Благоприятный исход феномена «вспышка–подавление» был отмечен только у пяти пациентов (из 22), у всех остальных пациентов был отмечен неблагоприятный исход.

Заключение. Благоприятный исход феномена «вспышка–подавление» отмечался только у пациентов под севоновым наркозом и у части пациентов после острых отравлений препаратами, оказывающими влияние на ЦНС, тогда как у пациентов после аноксии мозга отмечался неблагоприятный исход. В прогностическом плане наши данные сопоставимы с данными литературы. Выявленные при частотно-спектральном анализе ЭЭГ изменения в виде доминирования мощности медленноволновых колебаний (преимущественно дельта-диапазона), а также локализация предполагаемых генераторов электрической активности в периоде «вспышка» на уровне таламуса, в медиобазальных отделах лобной и височной долей (по данным программы «BrainLoc 6.1») могут в некоторой степени согласовываться с данными экспериментальных работ и математических моделей феномена «вспышка–подавление». В случае выявления во время регистрации ЭЭГ феномена «вспышка–подавление» целесообразно проводить исследование ЭЭГ в динамике или ЭЭГ-мониторирование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вспышка–подавление, электроэнцефалограмма, нейрофизиологические механизмы, кома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи сообщают о возможном конфликте интересов.

On the issue of the electroencephalographic phenomenon «burst-suppression»: variants of outcomes and possible neurophysiological mechanisms

A. Yu. Mikhailov¹, I. Yu. Berezina¹, L. I. Sumsky², Yu. L. Arzumanov¹

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, National Scientific Research Centre on Addiction, Moscow

² Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

SUMMARY

Objective: to evaluate the indicators of electrical activity of the brain using frequency-spectral analysis and data of three-dimensional localization of sources of pathological activity for an approach to the analysis of possible neurophysiological mechanisms of the brain of patients whose EEG recorded the phenomenon of 'burst-suppression'.

Material and methods: 45 electroencephalograms recorded in 22 patients (average age 51.05; 11 women, 11 men) were analyzed. In 12 patients, the EEG study was performed in dynamics from 1 to 8 times. At the time of the first registration, the 'burst-suppression' phenomenon was recorded in the EEG of all patients. The level of wakefulness of all patients, with the exception of patients who were under anesthesia, was 3 points on the Glasgow coma scale. EEG recording was performed on electroencephalographs 'Encephalan-EEGR-19/26', 'Mitsar-EEG-10/70–201', 'Mitsar-EEG-SmartBCI', 'Neuron-Spectrum-5' and 'Neuron-Spectrum-65' in accordance with the International scheme of arrangement of electrodes 10–20%. A frequency-spectral analysis of the power of the 'burst' and 'suppression' periods was carried out — the fast Fourier transform method was used. The program 'BrainLoc 6.1' (Russia) was used for localization of equivalent dipole sources of pathological electrical activity of the 'burst' period.

Results: during the first EEG recording, the 'burst-suppression' phenomenon was recorded in all patients. In seven patients, the 'burst' period in the 'burst-suppression' phenomenon was visually represented by slow-wave oscillations, in 15 patients, the 'burst' periods resembled epileptiform discharges. In frequency-spectral analysis EEG in all patients in the 'burst' period, the dominance of the power of slow-wave oscillations (mainly in the delta range) was noted. According to the program 'BrainLoc 6.1', equivalent dipole sources of pathological activity of the 'burst' period were recorded at the level of the thalamus, in the medio-basal parts of the frontal and temporal lobes on both sides. A favorable outcome of the 'burst-suppression' phenomenon was observed in only five patients of 22, all other patients had an unfavorable outcome.

Conclusion: a favorable outcome of the 'burst-suppression' phenomenon was observed only in patients under sevoflurane anesthesia and in some patients after acute poisoning with drugs that affect the central nervous system, while patients after brain anoxia had an unfavorable outcome. In prognostic terms, our data are comparable to the literature data. The changes revealed during the frequency-spectral analysis of the EEG in the form of the dominance of the power of slow-wave oscillations (mainly in the delta range), as well as the localization of the supposed generators of electrical activity in the 'burst' period at the level of the thalamus, in the mediobasal parts of the frontal and temporal lobes (according to the 'BrainLoc 6.1' program), may to some extent be consistent with the data of experimental works and mathematical models of the 'burst-suppression' phenomenon. If the 'burst-suppression' phenomenon is detected during EEG registration, it is advisable to conduct a dynamic EEG study or EEG monitoring.

KEYWORDS: burst-suppression, electroencephalogram, neurophysiological mechanisms, coma.

CONFLICT OF INTEREST. The authors of the article report a possible conflict of interest.

СОКРАЩЕНИЯ

ЭЭГ — электроэнцефалограмма
ШКГ — шкала ком Глазго
ЧСА — частотно-спектральный анализ

ЭДИ — эквивалентные дипольные источники
БЭС — бессудорожный эпилептический статус
ЦНС — центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Время от времени врачу-нейрофизиологу, который проводит электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование у пациентов, находящихся в коматозном состоянии, приходится сталкиваться с таким электрографическим феноменом, как «вспышка–подавление». В таком случае перед врачом-исследователем возникает задача не только описать данный электрографический феномен, но и частично ответить на вопрос о дальнейшем клиническом прогнозе, для чего необходимо иметь представления о нейрофизиологических механизмах этого феномена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели электрической активности головного мозга с использованием частотно-спектрального анализа и данных трехмерной локализации источников патологической активности для подхода к анализу возможных нейрофизиологических механизмов работы головного мозга пациентов, в ЭЭГ которых регистрировался феномен «вспышка–подавление».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 45 электроэнцефалограмм (в т. ч. данные суточного ЭЭГ-мониторирования), зарегистрированных у 22 пациентов (ср. возраст 51,05 года; 11 женщин, 11 мужчин). 12 пациентам исследование ЭЭГ проводилось в динамике от 1 до 8 раз. На момент первой регистрации в ЭЭГ всех пациентов регистрировался феномен «вспышка–подавление». У трех пациентов данный феномен был отмечен на фоне севофлюранового наркоза; у 14 пациентов — после остановки сердца, у пяти пациентов — на фоне острых отравлений различными нейротоксикантами (отравление баклофеном, барбитуратами и т. д.). Уровень бодрствования всех пациентов, за исключением пациентов, находившихся под севофлюрановым наркозом, составлял 3 балла по шкале ком Глазго (ШКГ). Запись ЭЭГ проводилась на электроэнцефалографах «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» фирмы ООО НКПФ «Медиком МТД» (г. Таганрог, Россия), «Мицар-ЭЭГ-10/70–201» фирмы ООО «Мицар» (г. Санкт-Петербург, Россия), «Нейрон-Спектр-5» и «Нейрон-Спектр-65»

фирмы ООО «Нейрософт» (г. Иваново, Россия) в соответствии с Международной схемой расположения электродов 10–20%: референтные электроды (A1, A2) были установлены на мочке уха с каждой стороны. Дополнительно был установлен канал пульсограммы (для возможного выявления электрокардиографической наводки). У двух пациентов проводили суточное мониторирование ЭЭГ: использовался аппарат нейроинтерфейс «Mitsar-EEG-SmartBCI» фирмы ООО «Мицар» (г. Санкт-Петербург, Россия). Проводился частотно-спектральный анализ (ЧСА) мощности периодов «вспышка» и периодов «подавление» — использовался метод быстрого преобразования Фурье. Для локализации эквивалентных дипольных источников (ЭДИ) патологической электрической активности, регистрируемой в периоде «вспышка», использовалась программа «BrainLoc 6.1» (Ю. М. Коптелов, А. И. Округ, А. А. Митрофанов, г. Москва, Россия), проводился анализ ЭДИ с коэффициентом дипольности 95 и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ЭЭГ всех пациентов во время первой записи регистрировался феномен «вспышка–подавление», при этом периоды «вспышка» и периоды «подавление» на ЭЭГ были очень разнообразны по своим амплитудно-частотным и временным характеристикам не только у разных пациентов, но и у одного и того же пациента в течение всей записи. Указанный феномен регистрировался билатерально, генерализованно по обоим полушариям с преобладанием амплитуды колебаний в передних или передне-центральных отведениях с наличием некоторой перемежающейся межполушарной асимметрии. Только у семи пациентов период «вспышка» визуально был представлен медленноволновыми колебаниями, у остальных 15 пациентов периоды «вспышка» в значительной степени напоминали эпилептиформные разряды типа «острая волна», комплексы «острая волна-медленная волна», «пик-волна» или «множественный пик-волна» (наблюдение № 1, рис. 1 А). Максимальная амплитуда (до 1000 мкВ) периода «вспышка» по своим морфологическим характеристикам, имеющего схожесть с эпилептиформным, была

отмечена у пациента с острым отравлением баклофеном; у остальных пациентов амплитуда периода «вспышка» находилась в диапазоне от 75 до 670 мкВ. Время периода «вспышка» было в диапазоне от 0,5 до 6–8 с. Максимальное время (до 45–50 с) периода «подавление» отмечалось у двух пациентов после остановки сердца; у остальных пациентов время периода «подавление» составляло от 1 до 16 с. Амплитуда периода «подавление» у всех пациентов не превышала 10–12 мкВ.

При ЧСА на ЭЭГ у всех пациентов в частотном составе периодов «вспышка» отмечалось значительное доминирование мощности медленноволновых колебаний (преимущественно дельта-диапазона) с тенденцией к преобладанию их мощности либо в передних, либо в передне-центральных отведениях одного из полушарий (рис. 1 А). У 10 пациентов в частотном составе периодов «вспышка» также отмечалось преобладание мощности колебаний альфа- и бета-частотных диапазонов, при этом у двух пациентов в спектре частот отмечалось преобладание мощности колебаний альфа-частотного диапазона, отличавшееся от вариантов нормы (отмечалось изменение топографического распределения мощности колебаний альфа-диапазона с доминированием их мощности в передне-центральных отведениях). При ЧСА периодов «подавление» у 14 пациентов отмечалось наличие медленных колебаний низкой мощности с преобладанием в одном из полушарий. По своему мощностному составу как период «вспышка», так и период «подавление» не имели определенной связи с этиологическим фактором.

По данным программы «BrainLoc 6.1», у всех пациентов (за исключением пациентов, находившихся под наркозом, у которых локализация ЭДИ зарегистрированной электрической активности была невозможна по причине недостаточного количества отведений, необходимых для данного анализа) ЭДИ колебаний, составляющих «вспышку», локализовались на уровне диэнцефальных образований, преимущественно таламуса (рис. 1 Б). Кроме того, у трех пациентов ЭДИ колебаний, составляющих «вспышку», также локализовались в медиобазальных отделах височной доли с двух

сторон (в проекции гиппокампа, чаще справа) (рис. 1 В), а у девяти пациентов — в медиобазальных отделах лобной доли с двух сторон, также с преобладанием справа.

Из всех обследованных пациентов (22 человека) благоприятный исход феномена «вспышка–подавление» был отмечен у пациентов, находившихся под наркозом (три человека), а также еще у двух пациентов с острым отравлением баклофеном (наблюдение № 2, рис. 2 А–Г) и острым отравлением барбитуратами. У всех остальных пациентов отмечался неблагоприятный исход. У десяти (из 12) пациентов, которым проводилось исследование ЭЭГ в динамике, исходы феномена «вспышка–подавление» были представлены следующим образом: у одного пациента при повторной регистрации ЭЭГ на следующий день отмечалась трансформация феномена «вспышка–подавление» в паттерн, характерный для эпилептического (бессудорожного) статуса (наблюдение № 3, рис. 3 А–Б); у двух других пациентов при повторных регистрациях ЭЭГ отмечалось постепенное сокращение продолжительности и снижение амплитуды периода «вспышка» и нарастание продолжительности периодов «подавление» с последующей регистрацией изоэлектрической линии (наблюдение № 4, рис. 4 А–Г); у остальных семи пациентов при повторном исследовании ЭЭГ отмечалось выраженное угнетение амплитуды электрической активности головного мозга до уровня 2–3 мкВ диффузного характера.

Наблюдение № 1

Пациентка, 26 лет, находилась в реанимационном отделении по поводу острого отравления уксусной эссенцией в коматозном состоянии, течение которого осложнилось остановкой сердца. Исследование ЭЭГ проводилось однократно. На рисунках представлены данные ЭЭГ, ЧСА с быстрым преобразованием Фурье (рис. 1 А) и локализации ЭДИ патологической активности в периоде «вспышка» (рис. 1 В, В). Впоследствии пациентка скончалась.

Наблюдение № 2

Пациентка, 23 года, поступила в реанимационное отделение в бессознательном состоянии после передозировки миорелаксантом баклофеном (суицидальная попытка). При качественном анализе мочи обнаружен баклофен. Проводилось динамическое исследование ЭЭГ: на первые, четвертые и седьмые сутки — в реанимационном от-



Рисунок 1 А. Слева: нативная ЭЭГ, на которой регистрируется феномен «вспышка–подавление», имеющий схожесть с эпилептиформными разрядами. Справа: результаты Фурье анализа периодов «вспышка», при котором отмечается доминирование мощности колебаний дельта-частотного диапазона, преимущественно в теменных отведениях справа. Параметры электроэнцефалограммы: масштаб — 7 мкВ/мм; скорость записи — 30 мм/с; монтажная схема: монополярная с референциальными раздельными ушными электродами (A1, A2); полоса пропускания частот усилителя: 1,5–35 Гц

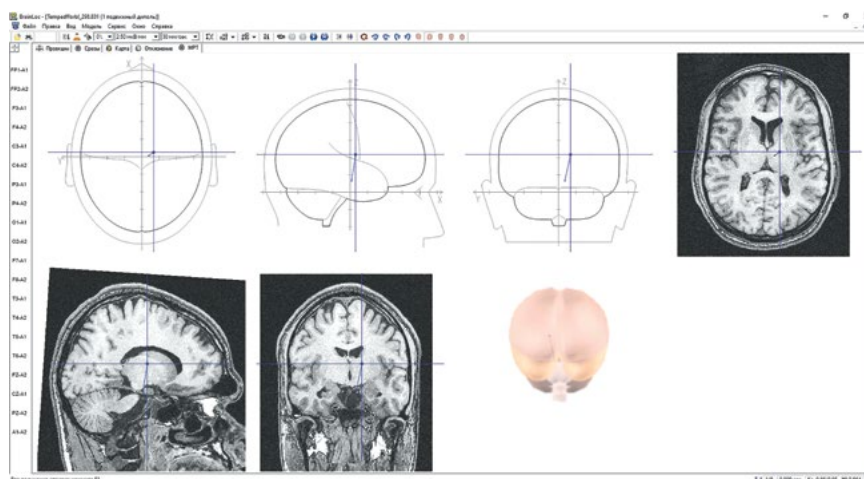


Рисунок 1 В. Локализация ЭДИ патологической активности в периоде «вспышка» на уровне таламуса, чаще справа

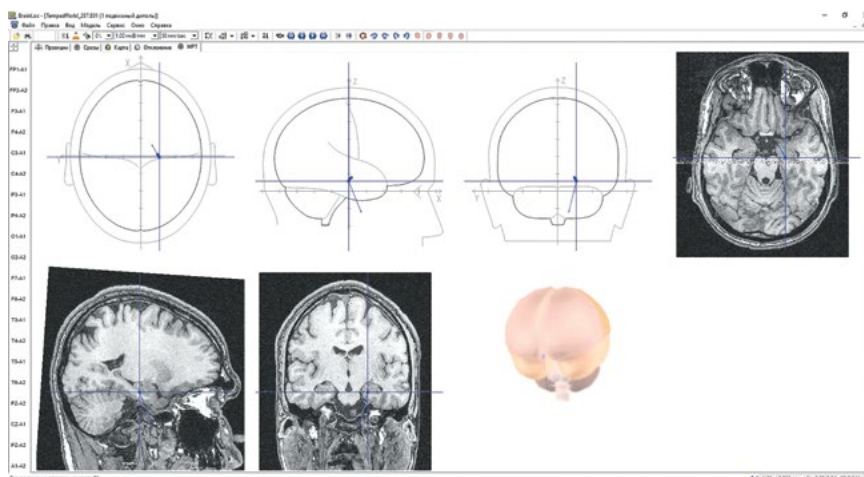


Рисунок 1 В. Локализация ЭДИ патологической активности в периоде «вспышка» в медиобазальных отделах височной доли справа (гиппокамп)

делении (рис. 2 А–В); на одиннадцатые сутки — в госпитальном отделении (рис. 2 Г). Пациентка выписана из стационара (на 18-е сутки от момента передозировки) в удовлетворительном состоянии.

Наблюдение № 3

Пациент, 61 год, поступил в реанимационное отделение с улицы после остановки сердца, возникшей на фоне развившегося острого инфаркта миокарда. На догоспи-

тальном этапе проводились реанимационные мероприятия с положительным эффектом. Электроэнцефалографическое исследование проводилось на вторые и третьи сутки от момента остановки сердца (рис. 3 А–Б). Пациент скончался на 4-е сутки.

Наблюдение № 4

Пациентка, 31 год, поступила в реанимационное отделение с железнодорожного вокзала в бессознательном состоянии после остановки сердца, возникшей вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии. На догоспитальном этапе проводились мероприятия, направленные на восстановление сердечной деятельности, с положительным эффектом. Уровень бодрствования пациентки на протяжении всего периода наблюдения после остановки сердца составлял 3 балла по ШКГ. Проводилось исследование ЭЭГ в динамике: рутинное ЭЭГ на первые сутки от момента остановки сердца (рис. 4 А), суточный ЭЭГ-мониторинг — на пятые сутки (рис. 4 Б–Г). Пациентка скончалась на седьмые сутки.

Обсуждение

Согласно глоссарию Международной федерации клинических нейрофизиологов (IFCN), феномен «вспышка–подавление» характеризуется вспышками колебаний тета и/или дельта-частотных диапазонов, временами сочетающимися с более быстрыми волнами и периодами снижения амплитуды электрической активности головного мозга менее 20 мкВ [1]. Феномен «вспышка–подавление» впервые был описан Derbyshire A. J. et al. в 1936 году в исследовании влияния анестетиков на кору головного мозга кошек [2]. Сам термин «вспышка–подавление» был предложен Swank R. L. и Watson C. W. только в 1948-м, когда регистрировали ЭЭГ у собаки, наркотизированной барбитуратами [3].

Данный феномен может встречаться в ЭЭГ у пациентов при использовании средств для анестезии [2], на изолированной коре [4] во время гипотермии [5], при инфантильных энцефалопатиях [6], у пациентов, находящихся в коматозном состоянии вследствие механического по-

вреждения тканей головного мозга (при черепно-мозговой травме или инфильтрации коры головного мозга опухолевой тканью) [7, 8], аноксического поражения мозга [9], вследствие отравления различными токсикантами [10, 11, 12, 13, 14], при метаболических энцефалопатиях [15], нейроинфекции [16]; описан случай возникновения феномена «вспышка–подавление» у пациента во сне, у которого в анамнезе имелось гипоксически-ишемическое поражение головного мозга [17]; активность, схожая с феноменом «вспышка–подавление», может регистрироваться у недоношенных детей [18, 19, 20].

В клинической интерпретации этот феномен рассматривается как признак тяжелого нарушения функций головного мозга и является показателем определенного этапа его умирания [11], однако, несмотря на это, динамика изменений ЭЭГ может иметь совершенно разнонаправленный характер. При умирании головного мозга динамика изменений амплитудно-частотных характеристик феномена «вспышка–

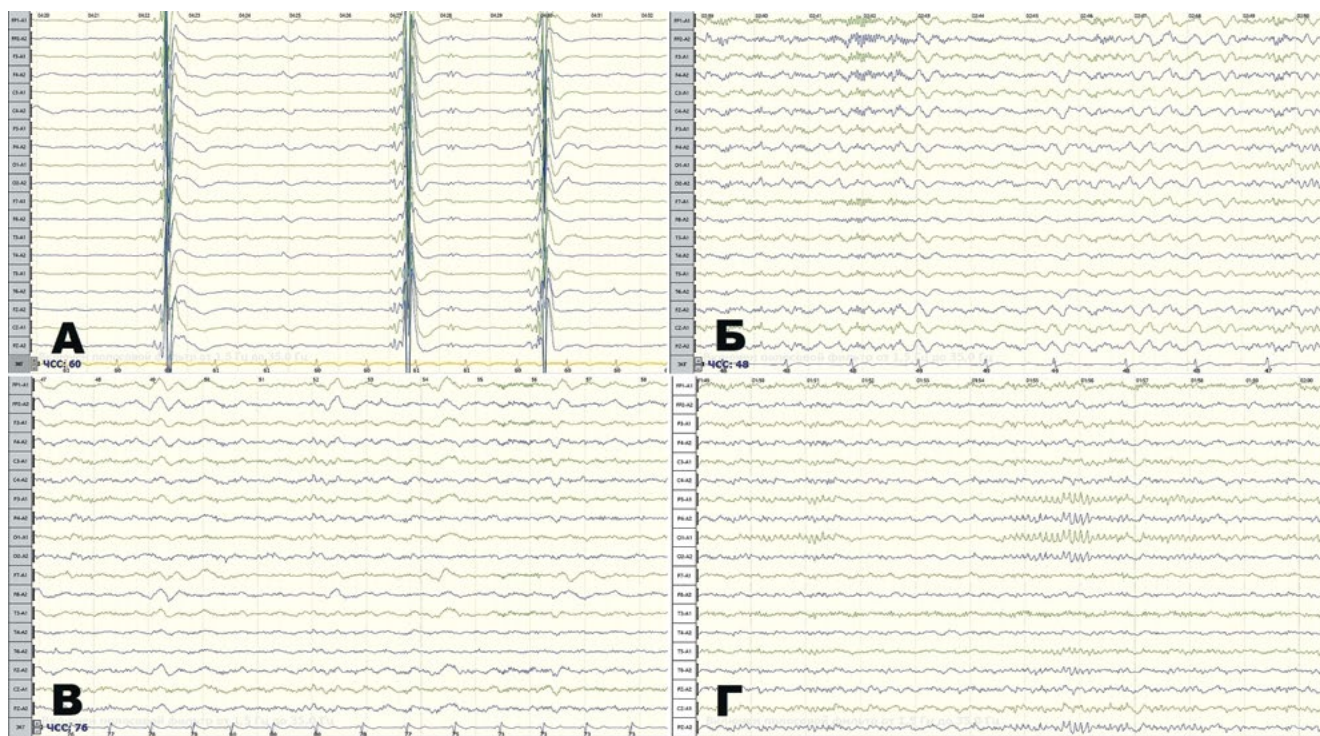


Рисунок 2 (А–Г). Динамика изменений феномена «вспышка–подавление», возникшего после передозировки баклофеном. Благоприятный исход. Рисунок 2А. Первые сутки наблюдения. Уровень бодрствования — глубокая кома. На ЭЭГ регистрируется феномен «вспышка–подавление», который имеет схожесть с эпилептиформными разрядами.

Рисунок 2Б. Четвертые сутки наблюдения. Уровень бодрствования — сопор. В фоновой ЭЭГ отмечается преобладание колебаний медленноволнового спектра частот; эпизодически регистрируются вспышки колебаний бета-частотного диапазона, индекс и мощность которых преобладают в передних отведениях; эпизодически отмечаются колебания альфа-частотного диапазона, регистрируемые преимущественно в задних отведениях. Рисунок 2В. Седьмые сутки наблюдения. Уровень бодрствования — оглушение. Отмечается сокращение индекса медленноволновых колебаний. Рисунок 2Г. Одиннадцатые сутки наблюдения. Пациентка находится в сознании. Отмечается выраженное сокращение индекса медленноволновых колебаний и одновременное нарастание индекса колебаний альфа-частотного диапазона.

Параметры электроэнцефалограмм: масштаб — 7 мкВ/мм; скорость записи — 30 мм/с; монтажная схема: монополярная с референциальными раздельными ушными электродами (А1, А2); полоса пропускания частот усилителя: 1,5–35 Гц

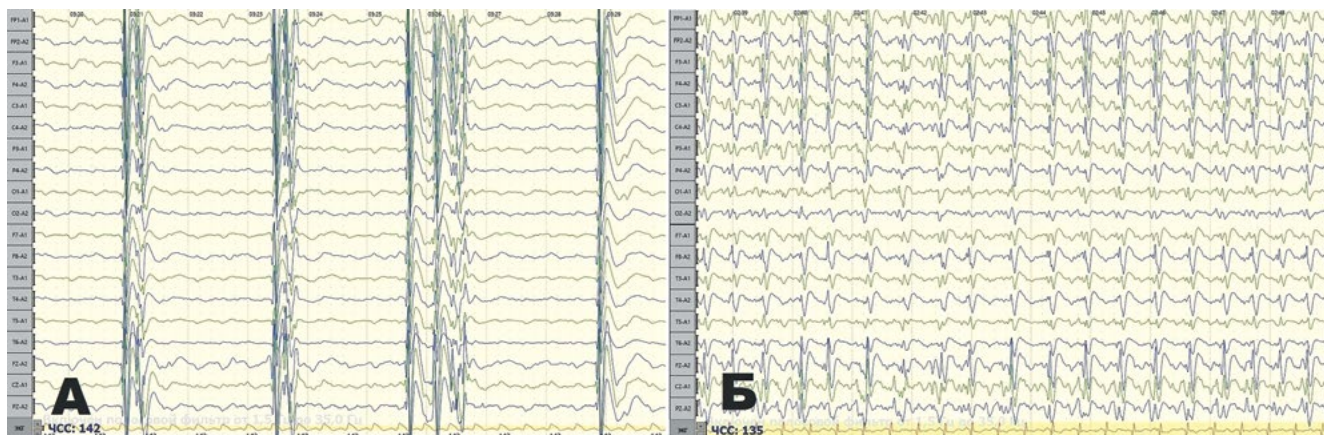


Рисунок 3 (А–Б). Динамика изменений феномена «вспышка–подавление», возникшего после остановки сердца. Неблагоприятный исход. Рисунок 3 А. Вторые сутки после остановки сердца. В ЭЭГ регистрируется феномен «вспышка–подавление», имеющий схожесть с эпилептиформными разрядами. Рисунок 3 Б. Третьи сутки после остановки сердца. Отмечается трансформация паттерна «вспышка–подавление» в паттерн, характерный для бессудорожного эпилептического статуса [БЭС].
 Параметры электроэнцефалограмм: масштаб — 7 мкВ/мм; скорость записи — 30 мм/с; монтажная схема: монополярная с референциальными раздельными ушными электродами (А1, А2); полоса пропускания частот усилителя: 1,5–35 Гц

подавление» в ЭЭГ может выглядеть как постепенное увеличение интервалов между вспышками с уменьшением их амплитуды, вплоть до выраженного угнетения электрической активности головного мозга с последующей регистрацией изоэлектрической линии (наблюдение № 4, рис. 4 А–Г). Большинство докторов такая динамика рассматривается как прогностически неблагоприятная и часто является следствием длительной гипоксии, например, в результате остановки сердечной деятельности или при повреждении головного мозга. Другие варианты динамических изменений ЭЭГ, ассоциируемых с неблагоприятным прогнозом, могут выглядеть следующим образом: трансформация феномена «вспышка–подавление» в паттерн, характерный для БЭС (наблюдение № 3, рис. 3 А–Б); или, как показано в работе Farias-Moeller R. and Carpenter J. L. (2017), где у пациента с отравлением антидепрессантом при повторных записях ЭЭГ изначально регистрировавшийся прерывающийся паттерн «вспышка–подавление» замещался непрерывной диффузной медленноволновой активностью, которая, однако, при очередном исследовании трансформировалась в изолинию [10].

В своей работе Niedermeyer E. (2009) показал, что у пациентов с аноксическим поражением головного мозга в результате проводимой терапии на фоне регистрируемой в ЭЭГ низкоамплитудной, почти изоэлектрической линии может появляться паттерн «вспышка–подавление» с наличием в составе периодов «вспышка» либо медленных волн, либо разрядов. Указанный феномен в ЭЭГ при этом

может либо переходить непосредственно в изоэлектрическую линию, либо через стадию медленноволновых колебаний возвращаться к нормальным показателям ЭЭГ, или также приводить к изоэлектрической линии [9].

В противоположность вышеописанным изменениям ЭЭГ, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, феномен «вспышка–подавление» в ЭЭГ может имитировать умирание головного мозга и при своевременных и адекватных лечебных мероприятиях может отмечаться его регресс с восстановлением до нормальных показателей ЭЭГ, что сопровождается выходом из коматозного состояния. Такая динамика изменений ЭЭГ показана как в нашем примере (наблюдение № 2, рис. 2 А–Г) [11], так и в работах других авторов, где был отмечен благоприятный исход феномена «вспышка–подавление»: при отравлении бупропионом [12, 13], при отравлении ядовитыми грибами [14], при диабетическом кетоацидозе [15], вирусном энцефалите [16] или глубокой гипотермии [5], которые сочетались с бессознательным состоянием.

В вышеописанных ситуациях, даже несмотря на тот факт, что феномен «вспышка–подавление» у пациентов в критическом состоянии имевший положительный исход, все равно расценивается как патологический. Стоит отметить, что существуют ситуации, когда подобная активность (в виде феномена «вспышка–подавление») может рассматриваться как вариант нормы. Так, например, Зенков Л. Р. (2012) указывает на то, что активность, схожая с феноменом «вспышка–подавление»

(т. н. альтернирующая активность), может в норме встречаться в ЭЭГ недоношенных детей и зрелых в течение первого месяца жизни. Автор отмечает два важных момента, которые необходимы для отличия нормальной и патологической активности. Первым моментом является возраст ребенка: то, что для недоношенного может рассматриваться как вариант нормы, для более взрослого будет считаться патологией. Вторым моментом является наличие данной активности только в стадии, соответствующей спокойному сну, тогда как «вспышка–подавление» при патологии будет постоянно присутствовать в ЭЭГ [18]. Строганова Т. А. с соавт. (2005) сообщают о том, что отличить паттерн «вспышка–подавление» от альтернирующей активности, иногда наблюдаемой у нормальных новорожденных, можно по более низкой амплитуде активности в периоды между вспышками, отсутствию реактивности к сенсорным раздражителям, отсутствию циклических изменений в цикле сна [19]. Понятишин А. Е. с соавт. (2021) указывают на тот факт, что физиологический субстрат, лежащий в основе этой активности, неизвестен. Предполагается, что к появлению нерегулярной, прерывистой активности на ЭЭГ и межполушарной асинхронии ритмов у этой категории пациентов приводит анатомо-функциональная незрелость коры головного мозга, незавершенность миелинизации церебральных структур, неразвитость межполушарных комиссуральных связей, а с другой стороны — восходящее возбуждение субкортикальных отделов (в первую очередь таламических структур) [20].

Гнездицкий В. В. (2015) указывает на то, что большая часть пациентов, в ЭЭГ которых регистрировался феномен «вспышка–подавление», возникший на фоне острой аноксии, умирает, а те пациенты, которые выживают, остаются с большим неврологическим дефицитом. В противоположность этому пациенты, у которых данный феномен в ЭЭГ возник на фоне передозировки и интоксикации, могут восстанавливаться зачастую без неврологических нарушений [21].

зальных отделах лобных и/или височных долей (в проекции гиппокампа).

Учитывая, что отмеченный феномен регистрируется со скальпа, естественно, возникает вопрос о том, является ли данный феномен собственным ритмом корковых элементов или же представляет собой отражение влияния всплеск активности определенных подкорковых образований.

Так, в работе Steriade M. et al. (1990) было высказано предположение о том, что при деафферентации коры головного моз-

вызывать локальную, латерализованную или билатеральную дельта-активность; при этом при билатеральной заинтересованности таламуса отмечается появление билатеральной дельта-активности [22].

В работе Steriade M. et al. (1994) было показано, что в таламокортикальных нейронах регулярные ритмические вспышки частотой 1–4 Гц в периоды «плоской» ЭЭГ, когда подавляющее большинство кортикальных нейронов «молчит», отражают пейсмекерные свойства таламокортикальных

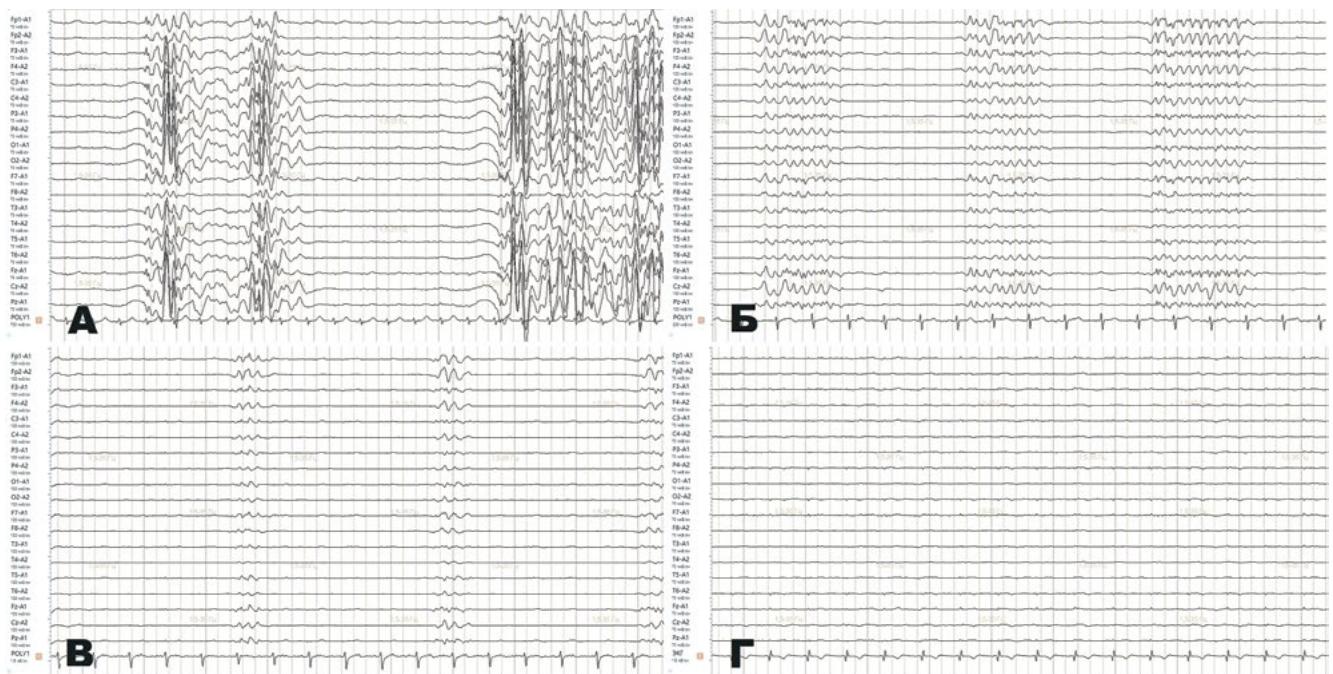


Рисунок 4 (А–Г). Динамика изменений феномена «вспышка–подавление», возникшего после остановки сердца. Неблагоприятный исход.

Рисунок 4А. Первые сутки. На ЭЭГ регистрируется феномен «вспышка-подавление», имеющий схожесть с эпилептиформными разрядами.

Рисунок 4 В. Пятые сутки. Время 11.17. Феномен («вспышка-подавление»). Отмечается сокращение времени периодов («вспышка») с нарастанием интервалов периодов «подавления» между ними.

Рисунок 4 Г. Пятые сутки. Время 14.39. Выраженное угнетение электрической активности головного мозга до уровня 2–3 мкВ диффузно по всем отведениям. Параметры электроэнцефалограмм: масштаб — 7 мкВ/мм; скорость записи — 30 мм/с; монтажная схема: монополярная с референциальными раздельными ушными электродами (A1, A2); полоса пропускания частот усилителя: 1,5–35 Гц.

В проанализированных нами ЭЭГ на основании данных ЧСА было показано, что у всех пациентов в частотном составе «вспышек» отмечалось доминирование мощности медленноволновых колебаний (преимущественно дельта-диапазона); при ЧСА периодов «подавление» преобладание мощности медленноволновых колебаний отмечалось у 14 пациентов. По данным программы «BrainLoc 6.1», у 19 пациентов (из 22, за исключением 3 пациентов под наркозом, где данный анализ был невозможен) ЭДИ колебаний, составляющих «вспышку», локализовались на уровне диэнцефальных образований, преимущественно таламуса; в медиоба-

га на коре может регистрироваться собственный полиморфный ритм в диапазоне дельта-частот; при этом предполагается, что в таком случае генераторы данной активности локализованы в пирамидных нейронах неокортекса [22]. В нашем случае входящие в состав вспышек медленные волны носят билатеральный характер, что дает основание полагать наличие определенного подкоркового водителя ритма, который может навязывать частоту своей (собственной) активности коре головного мозга. В той же работе (Steriade M. et al., 1990) рассматривалось предположение о том, что повреждения таламуса и ретикулярной формации среднего мозга могут

клеток на критических уровнях гиперполяризации. При этом предположение о том, что колебания с частотой 1–4 Гц на коре генерируются спонтанно, маловероятно. Скорее всего, это происходит под влиянием активности нейронов таламуса [23]. Также было показано, что восстановление нормальной ЭЭГ и клеточной активности после очередей «вспышек–подавления», распространяющихся по таламокортикальным или кортикоталамическим путям, подтверждает предположение о том, что «вспышка–подавление» возникает, вероятно, в результате полного разъединения внутри этих мозговых сетей и указывает на то, что в некоторых случаях несколько повторяющихся

стимулов или даже одного залпа может быть достаточно для того, чтобы произвести восстановление после периодов инактивации нейронов таламуса в течение эпизодов «вспышка–подавление» [23]. В таком случае Steriade M. et al. (1994) полагали, что спонтанное повторение циклических волновых вспышек в ЭЭГ может рассматриваться как вызванное остаточной деятельностью клеточных элементов в различных частях пораженных сетей, главным образом в дорзальной части ретикулярного ядра таламуса, в котором значительная доля нейронов оставалась активной во время «вспышки–подавления». Однако пока неясно, почему это восстановление является временным и будет ли существовать периодичность при повторном появлении электрической активности [23]; соответственно вспышки могут постепенно исчезать и замещаться электрическим «молчанием» или могут иметь обратное развитие в направлении к нормальным паттернам ЭЭГ [23].

В работах Kroeger D. and Amzica F. (2007, 2009) феномен «вспышка–подавление» рассматривается как состояние, которое характеризуется нарушением баланса процессов возбуждения и торможения корковых нейронов. Они предполагают, что период «вспышка» сопровождается истощением экстрацеллюлярного кортикального Ca^{2+} до уровней, несовместимых с синаптической передачей, что, в свою очередь, приводит к общему «отключению» кортикальных сетей с последующей остановкой работы нейронов коры и регистрации на ЭЭГ изоэлектрической линии [24, 25]. В противоположность этому во время периодов «подавление» «синаптическое молчание» позволяет нейрональным насосам восстанавливать интерстициальный Ca^{2+} до уровней, при которых любой внешний или внутренний стимул может вызвать новую «вспышку» в гипервозбудимой коре. Нарушением этого баланса может объясняться квазипериодичность возникновения данного феномена в ЭЭГ [24, 25].

Ching S. et al. (2012) на основе созданной ими биофизической математической модели феномена «вспышка–подавление» показали, что чередование периодов «вспышка» и периодов «подавление» может возникать в результате взаимодействия между активностью клеточных элементов и нейрометаболизмом. Они предполагают, что феномен «вспышка–подавление» представляет собой базовый нейрометаболический режим, который необходим для

обеспечения функции клеток в условиях пониженного метаболизма. Они полагают, что основой периодов «подавление» является нарушение баланса между активностью нейронов и доступной энергией, тогда как каждое последующее возникновение периодов «вспышка» можно рассматривать как восстановление основной динамики на уровне нейрональных сетей, вызванной преходящим увеличением энергии [26].

Japaridze N. et al. (2015), исследуя ЭЭГ новорожденных и младенцев с наличием феномена «вспышка–подавление», применив метод динамического представления когерентных источников (Method of dynamic imaging of coherent sources, DICS), показали, что зарегистрированная на ЭЭГ дельта-активность в периоде «вспышка» функционально связана с источниками в таламусе и стволе головного мозга, а также с двусторонними источниками в кортикальных областях, главным образом в лобных и теменных, тогда как периоды «подавление» были функционально связаны с источниками только в кортикальных областях. С помощью метода нормированной частично направленной когерентности (Method of renormalized partial directed coherence, RPDIC) было показано наличие афферентного информационного сигнала от ствола мозга к таламусу и от таламуса к кортикальным областям, который отсутствовал во время периодов «подавление». Авторы делают предположение о том, что результаты их работы могут быть подтверждением теории «кортикальной деафферентации», возникающей между корой и субкортикальными структурами [27]. В этой же работе Japaridze N. et al. (2015) сообщают, что результаты их исследования согласуются с гипотезой о том, что каждый период «вспышка» рассматривается как попытка восстановления нормальной ритмической активности нейронов, предложенной Ching S. et al. (2012) [26].

Amzica F. (2015) сообщает, что во время изоэлектрической ЭЭГ генераторами постоянных колебаний могут являться нейроны гиппокампа, при этом на более поверхностном уровне вхождения в кому с наличием феномена «вспышка–подавление» частота этих колебаний может находиться в диапазоне альфа- и бета-частот, тогда как по мере углубления комы частота этих колебаний замедляется до дельта-диапазона [28]. В нашей работе было также показано, что в генерации колебаний ЭЭГ в феномене «вспышка–подавление» может участвовать

гиппокамп, однако работа этих предполагаемых генераторов была показана только в периоде «вспышка».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У обследуемых пациентов благоприятный исход отмечался лишь у пациентов, находившихся под севороновым наркозом и у части пациентов после острых отравлений препаратами, оказывающими влияние на функцию центральной нервной системы, в то время как у пациентов, переживших аноксию мозга, исход был неблагоприятным. В прогностическом плане наши данные сопоставимы с данными литературы.

Выявленные при частотно-спектральном анализе ЭЭГ изменения в виде доминирования мощности медленноволновых колебаний (преимущественно дельта-диапазона), а также локализация предполагаемых генераторов электрической активности в периоде «вспышка» на уровне таламуса, в медиобазальных отделах лобной и височной долей (по данным программы «BrainLoc 6.1») могут в некоторой степени согласовываться с данными экспериментальных работ и математических моделей феномена «вспышка–подавление».

Следует отметить, что мы регистрировали ЭЭГ со скальпа человека, тогда как в экспериментальных работах запись производилась симультанно непосредственно от электродов, расположенных в коре головного мозга, и электродов, установленных в определенные подкорковые образования головного мозга животных. В свою очередь, при математической обработке сигналов ЭЭГ и построении моделей феномена «вспышка–подавление» различными авторами использовались разные программные пакеты.

Несмотря на существование гипотез о нейрофизиологических механизмах феномена «вспышка–подавление», в большей степени основанных на данных экспериментальных работ и математических моделях, достоверного объяснения механизмов этого феномена и его физиологического значения на сегодняшний день (по данным литературы) не сложилось. Также до сих пор остается нерешенным вопрос о том, почему в одних случаях феномен «вспышка–подавление» является обратимым, а в других нет.

Выводы

В случае выявления во время регистрации ЭЭГ феномена «вспышка–подавление» для объективной оценки направленности

изменений суммарной спонтанной электрической активности головного мозга целесообразно проводить исследование ЭЭГ в динамике или, что, на наш взгляд, является наиболее информативным, ЭЭГ-мониторирование.

Список литературы / Reference

1. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Elsevier: 2nd Revised edition (14 Sept. 1999). ISBN-10-0444502955, ISBN-13-978-044502957
2. Derbyshire A. J., Rempel B., Forbes A., Lambert E. F. The effects of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *Am. J. Physiol.* 1936; 116:557–96. DOI: doi.org/10.1152/ajplegacy.1936.116.3.577
3. Swank R. L., Watson C. W. Effects of barbiturates and ether on spontaneous electrical activity of the dog. *J. Neurophysiol.* 1949 Mar; 12(2):137–60. PMID: 18114367. DOI: 10.1152/jn.1949.12.2.137
4. Henry C. E., Scoville W. B. Suppression-burst activity from isolated cerebral cortex in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1952 Feb; 4(1):1–22. PMID: 14906270. DOI: 10.1016/0013-4694(52)90027-8
5. Westover M. B., Ching S., Kumaraswamy V. M., Akeju S. O., Pierce E., Cash S. S., Kilbride R., Brown E. N., Purdon P. L. The human burst suppression electroencephalogram of deep hypothermia. *Clin. Neurophysiol.* 2015 Oct; 126(10):1901–1914. PMID: 25649968. PMCID: PMC4504839. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.12.022
6. Ohtahara S., Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J. Clin. Neurophysiol.* Nov-Dec 2003; 20(6):398–407. PMID: 14734930. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00003
7. Stockard J. J., Bickford R. G., Aung M. H. The electroencephalogram in traumatic brain injury. In: P. J. Vinken and G. W. Bruyn (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 23 (J). North Holland, Amsterdam, 1975:217–367.
8. Fischer-Williams M. Burst-suppression activity as an indication of undercut cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1963; 15:723–724 (abst).
9. Niedermeyer E. The burst-suppression electroencephalogram. *Am. J. Electroencephalogr. Technol.* 2009 Dec; 49(4):333–41. PMID: 20073416. DOI: 10.1080/1086508x.2009.11079736
10. Farias-Moeller R., Carpenter J. L. Coma with absent brainstem reflexes and burst suppression after bupropion overdose in a child. *Neurocrit. Care.* 2017 Feb; 26(1):119–121. PMID: 27516105. DOI: 10.1007/s12028-016-0307-1
11. Михайлов А. Ю., Березина И. Ю., Потхверия М. М., Сумский Л. И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении бупропионом (клинико-нейрофизиологическое наблюдение). *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017; 6(4):371–375. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375
12. Stranges D., Lucerna A., Espinosa J. Malik N., Mongeau M., Schiers K., Shah S. O., Wiley J., Willis P. A Lazarus effect: A case report of bupropion overdose mimicking brain death. *World J. Emerg. Med.* 2018; 9(1):67–69. PMID: 29290899. PMCID: PMC5717380. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.01.011
13. Noda A. H., Schu U., Maier T., Knake S., Rosenow F. Epileptic seizures, coma and EEG burst-suppression from suicidal bupropion intoxication. *Epileptic Disord.* 2017 Mar 1; 19(1)–113. PMID: 28246063. DOI: 10.1684/epd.20170896
14. Ogawa Y., Sato H., Yamamoto M., Tada H., Hashimoto T. Burst suppression electroencephalogram with mushroom poisoning. *Amanita pantherina*. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2015 Sep 1; 4:82–3. PMID: 26543811. PMCID: PMC4565018. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.08.001
15. Spinnelli E., Penney S., Carline S., Romanovsky A., Ahmed S. N. Burst suppression on EEG: Not always an ominous sign. *Seizure.* 2017 Oct; 51:190–192. PMID: 28910738. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.09.002
16. Войтенков В. Б., Синкин М. В., Скрипченко М. В., Вильниц А. А., Савостьянова В. Н. Паттерн электроэнцефалограммы «вспышка-подавление» у детей — не всегда предиктор неблагоприятного исхода. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 6:61–66. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806161
17. Voitenkov V. B., Sinkin M. V., Skripchenko N. V., Vilnits A. A., Savostyanova V. N. Burst-suppression EEG pattern is not always a predictor of poor prognosis in children. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. 2018; 6:61–66. [In Russ.]. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806161
18. Kheder A., Bianchi M. T., Westover M. B. Burst suppression in sleep in a routine outpatient EEG. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2014 Feb 12; 2:71–4. PMID: 25667874. PMCID: PMC4308090. DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.01.003
19. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей / Л. Р. Зенков. — 5-е издание. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 356 с. ISBN 978-5-98322-836-8
20. Zerkov L. R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). *Manual for doctors / L. R. Zerkov.* — 5th edition. — Moscow: MEDpress-inform, 2012. — 356 p. ISBN 978-5-98322-836-8
21. Струганова Т. А., Дегтярева М. Г., Володин Н. Н. Электроэнцефалография в неонатологии / под ред. Н. Н. Володиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 280 с.: ил. ISBN 5-9704-0072-6
22. Straganova T. A., Degtyareva M. G., Volodin N. N. *Electroencephalography in neonatology* / ed. by N. N. Volodin. — M.: GEOTAR-Media, 2005. — 280 p.: ISBN 5-9704-0072-6
23. Понятишин А. Е. Неонатальная электроэнцефалография / А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик, Т. В. Мелашенко, М. Ю. Фомина. — М.: МЕДпресс-информ, 2021. — 288 с.: ил. ISBN 978-5-00030-822-6
24. Ponyatishin A. E. Neonatal electroencephalography / A. E. Ponyatishin, A. B. Palchik, T. V. Melashenko, M. Yu. Fomina. — M.: MEDpress-inform, 2021. — 288 p. ISBN 978-5-00030-822-6
25. Гнездицкий В. В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / В. В. Гнездицкий, М. А. Пирадов. — Иваново: ПреСто, 2015. — 218 с.: ил. ISBN 978-5-9906309-1-8
26. Gnezditsky V. V. Neurophysiology of coma and consciousness disorders (analysis and interpretation of clinical observations) / V. V. Gnezditsky, M. A. Piradov. — Ivanovo: PreSto, 2015. — 218 p. ISBN 978-5-9906309-1-8
27. Steriade M., Gloor P., Llinas R. R., Lopes de Silva F. H., Mesulam M. M. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990 Dec; 76(6):481–508. PMID: 1701118. DOI: 10.1016/0013-4694(90)90001-z
28. Steriade M., Amzica F., Contreras D. (1994). Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994 Jan; 90(1):1–16. PMID: 7509269. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90108-2
29. Kroeger D., Amzica F. Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose brain. *J. Neurosci.* 2007 Sep 26; 27(39):10597–607. PMID: 17898231. PMCID: PMC6673173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3440-07.2007
30. Amzica F. Basic physiology of burst-suppression. *Epilepsia.* 2009 Dec; 50 Suppl 12:38–9. PMID: 19941521. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02345.x
31. Ching S., Purdon P. L., Vijayan S., Kopell N. J., Brown E. N. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012 Feb 21; 109(8):3095–3100. PMID: 22323592. PMCID: PMC3286963. DOI: 10.1073/pnas.1121461109
32. Japardize N., Muthuraman M., Reinicke C., Moeller F., Anwar A. R., Mideksa K. G., Pressler J., Deuschl G., Stephani U., Siniatchkin M. Neuronal networks during burst-suppression as revealed by source analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 30; 10(4):e0123807. PMID: 25927439. PMCID: PMC4415810. DOI: 10.1371/journal.pone.0123807
33. Amzica F. What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav.* 2015 Aug; 49:234–7. PMID: 26195335. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.06.012

Статья поступила / Received 01.02.21

Получена после рецензирования / Revised 05.02.21

Принята к публикации / Accepted 15.03.21

Сведения об авторах

Михайлов Александр Юрьевич¹, врач функциональной диагностики, ORCID 0000-0001-8464-5831

Березина Ирина Юрьевна¹, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, ORCID 0000-0003-0637-4786

Сумский Лев Иосифович², д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковых и функциональных методов исследований, ORCID 0000-0003-4044-889X

Арзуманов Юрий Леонидович¹, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии, ORCID 0000-0001-6362-5890

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, Национальный научный центр наркологии, г. Москва

² ФГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва

Автор для переписки: Михайлов Александр Юрьевич, E-mail: alexmih86@ya.ru

Для цитирования: Михайлов А. Ю., Березина И. Ю., Сумский Л. И., Арзуманов Ю. Л. К вопросу об электроэнцефалографическом феномене «вспышка-подавление»: варианты исходов и возможные нейрофизиологические механизмы. *Медицинский алфавит*. 2021; (5):42–49. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-5-42-49

About authors

A. Yu. Mikhailov¹, ORCID 0000-0001-8464-5831

I. Yu. Berezina¹, ORCID 0000-0003-0637-4786

L. I. Sumsy², ORCID 0000-0003-4044-889X

Yu. L. Arzumanov¹, ORCID 0000-0001-6362-5890

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, National Scientific Research Centre on Addiction, Moscow

² Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

Corresponding author: Mikhailov A. Yu. E-mail: alexmih86@ya.ru

For citation: Mikhailov A. Yu., Berezina I. Yu., Sumsy L. I., Arzumanov Yu. L. On the issue of the electroencephalographic phenomenon 'burst-suppression': variants of outcomes and possible neurophysiological mechanisms. *Medical alphabet*. 2021; (5):42–49. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-5-42-49