

Особенности изменений электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом в зависимости от наличия центрального болевого синдрома

Н.А. Крупина, М.В. Чурюканов, М.Л. Кукушкин, В.В. Алексеев, Н.Н. Яхно

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Проведено исследование электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от наличия в клинической картине центрального болевого синдрома (ЦБС). При его наличии выявлено повышение спектральной мощности электрической активности мозга в височных отведениях правого полушария в диапазонах θ - и $\beta 1$ -частот и повышение мощности $\beta 2$ -активности в затылочных, теменных и височных отведениях обоих полушарий. Полученные данные и результаты проведенных ранее исследований при патологических состояниях, связанных с расстройством нервной регуляции, свидетельствуют о том, что увеличение мощности ритмов электроэнцефалографии (ЭЭГ) в высокочастотном диапазоне может быть универсальным показателем, отражающим изменения деятельности ЦНС при наличии патологии, в т.ч. при развитии центрального болевого синдрома.

Ключевые слова: рассеянный склероз, невропатическая боль, центральный болевой синдром, электрическая активность мозга, ЭЭГ.

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Основными проявлениями РС являются расстройства движений, координации, чувствительности, зрения, функций тазовых органов, нейропсихологические нарушения [13]. Существенное влияние на качество жизни больных РС оказывает хронический болевой синдром (БС), который, по разным данным, встречается в 50-85% случаев, среди которых 25-30% составляет центральный болевой синдром [32, 39].

ЦБС определяют как БС, возникающий при повреждении структур центральной нервной системы [32]. Механизмы центральных болей являются сложными и до конца не изученными. В настоящее время нет однозначного мнения относительно генеза ЦБС, в т.ч. при РС [9, 16]. Полагают, что определяющее значение в развитии ЦБС имеет поражение спиноталамокортикальных путей и нарушение проведения ноцицептивной информации, что было показано в ряде работ с использованием клинических и нейрофизиологических методов исследования [12, 32]. Обсуждается предрасполагающая роль психологических и поведенческих факторов в развитии ЦБС [31].

По данным ЭЭГ, у части больных РС наблюдаются изменения электрической активности (ЭА) мозга в виде диффузного замедления фоновой ЭЭГ с мультифокальной полиспайковой активностью, степень которой имеет тенденцию к увеличению по мере нарастания тяжести заболевания [33]. Анализ ЭЭГ в условиях тестирования больных РС с когнитивной нагрузкой, которую авторы использовали в качестве стрессорного фактора, выявил изменения ЭА мозга в бета-2 и гамма-частотных диапазонах у пациентов с ремиттирующей формой заболевания [40].

Изменения ЭЭГ при невропатической боли связывают с развитием таламокортикальной дизритмии [34, 36]. У пациентов с невропатической болью было выявлено повышение спектральной мощности ЭА мозга преимущественно в тета- и медленном бета-диапазонах частот. Однако в настоящее время нет данных о характере изменения ЭА мозга при ЦБС у больных РС.

Цель настоящей работы заключалась в изучении ЭА мозга у больных РС в зависимости от наличия ЦБС, особенностей клинических и психофизиологических показателей.

Пациенты и методы исследования

Электрическую активность мозга оценивали методом ЭЭГ у пациентов с достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями Макдональда [13].

Всем пациентам проводилось предварительное комплексное обследование, включавшее клиническое неврологическое обследование; клинико-психологическое обследование с применением шкал депрессии Бека [1], тревожности Спилберга [1], катастрофизации [38]; использованием опросника SCL-90R [21], оценкой стратегий преодоления боли [23], утомляемости [27]. Для верификации диагноза и локализации очагов поражения проводили МРТ-исследование.

Проводилась развернутая оценка болевого синдрома, включавшая такие составляющие, как интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), влияние боли на повседневную активность по шкале от 0 до 5, данные опросника DN 4 [15], качественная характеристика измерения боли по показателям Мак-Гилловского болевого опросника [8, 30].

Среди коморбидных расстройств у отдельных пациентов отмечались эпизодические головные боли напряжения, мигрень, артериальная гипертензия, дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, псориаз.

Обследовано 3 группы больных ($n=36$): группа I – больные РС с ЦБС ($n=12$), группа II – больные РС без боли ($n=12$) и группа III – контрольная ($n=12$). В группе I возраст варьировал от 23 до 57 лет, средний возраст составил $36,6 \pm 3,2$ лет; в группу вошли 9 женщин и 3 мужчин. В группе II возраст варьировал от 30 до 55 лет, средний возраст составил $42,9 \pm 2,8$ лет; в группу вошли 8 женщин и 4 мужчин. В состав контрольной группы III вошли 8 женщин и 4 мужчин, не имевших в анамнезе неврологических нарушений, в возрасте от 22 до 65 лет, средний возраст в группе составил $40,3 \pm 4,0$ лет. Средний возраст обследованных в группах статистически значимо не различался [$F_{(2,33)}=0,899$; $p=0,416$]. Группы были сопоставимы по частоте представленности коморбидных расстройств.

В группах больных представленность по полу не отличалась от группы контроля (по χ^2 $p>0,05$). Средняя продолжительность заболевания в группах I и II статистически значимо не различалась [$F_{(1,22)}=0,001$; $p=0,982$] и составила соответственно $7,2 \pm 1,2$ и $7,2 \pm 1,8$ лет. Группы не различались по уровню депрессивности, тревожности, утомляемости. По данным SCL-90R, развитию ЦБС сопутствовали соматизация и психотицизм. У пациентов группы I отмечался более высокий уровень катастрофизации, из стратегий преодоления боли преобладал отдых ($p<0,05$).

ЭЭГ-исследование у больных РС проводили в период ремиссии, как правило, после окончания курса кортикостероидной иммуномодулирующей терапии. У пациентов группы I во время записи ЭЭГ не было выраженных болевых ощущений.

Регистрацию и последующий анализ ЭЭГ осуществляли с помощью компьютерной системы анализа и топографического картирования ЭА мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных “BRAINSYS” (версия 2.0 для Windows), Россия. Аппаратный комплекс системы представлен аналого-цифровым преобразователем и усилителем Нейро-КМ21 (Россия). Регистрацию проводили монополярно в полосе пропускания от 0,6 (постоянная времени 0,26 с) до 30 Гц по международной схеме «10–20%» от следующих отведений: переднебоковых – Fp1, Fp2, лобных – F3, F4, передневисочных – F7, F8, центральных – C3, C4, центрально-височных – T3, T4, задневисочных – T5, T6, теменных – P3, P4, затылочных – O1, O2. В качестве общего референтного электрода использовали объединенные ушные электроды. Во время записи обследуемый находился в темном помещении в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами.

В процессе “off-line” анализа ЭЭГ каждого обследуемого выделяли участок записи ЭЭГ (до первой функциональной пробы), который подвергали спектральному анализу с автоматической проверкой на наличие артефактов и последующему картированию. Длительность эпохи анализа составляла 4 с. Усреднение данных фоновых ЭЭГ в группах проводили по 15–25 эпохам (в среднем, по $20,2 \pm 1,0$ эпохам), что по длительности составило $80,8 \pm 4,2$ с. Число проанализированных эпох и средняя длительность анализируемого участка записи ЭЭГ в группах статистически значимо не различались.

Спектральный анализ плотности мощности ЭА проводили по алгоритму быстрого преобразования Фурье при частоте дискретизации 200 Гц в физиологических диапазонах частот: δ (дельта: 0,5–4,0 Гц), θ (тета: 4,0–8,0 Гц), α (альфа: 8,0–13,0 Гц), β_1 (бета1: 13,0–20,0 Гц), β_2 (бета2: 20,0–30,0 Гц).

В каждом диапазоне частот определяли следующие показатели: абсолютную плотность мощности ЭА ($M_{\text{абс}}$, мкВ^2), относительную плотность мощности ЭА ($M_{\text{отн}}$, %), определяемую отношением величины мощности данного диапазона частот к величине мощности всего анализируемого диапазона частот, и частоту пика – максимума спектральной мощности ($\text{Ч}_{\text{пика}}$, Гц – фактически частоту максимальной амплитуды спектра мощности) в рассматриваемом диапазоне частот.

Во время записи каждой ЭЭГ обследуемым в одном и том же порядке предъявляли следующие функциональные пробы: открывание-закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция возрастающей частоты от 1 до 25 Гц (длительность предъявления каждой частоты составляла 10 с), гипервентиляция в течение 3 мин. Оценивали изменения паттерна ЭЭГ во время и в течение 3 мин после каждой функциональной пробы. Длительность каждой записи ЭЭГ составляла 18–20 мин. В основу визуальной оценки тяжести изменений ЭЭГ была положена классификация нарушений по Жирмунской [4].

Для выполнения условий применения параметрических статистических критериев при оценке выборочных средних в группах, анализ спектральных характеристик мощности проводили после их приведения к нормальному распределению путем вычисления натурального логарифма [20] от $M_{\text{абс}} - \ln(\text{Power})$, натурального логарифма от $M_{\text{отн}} - \ln \text{RelP}$, вычисляемого как $\ln(\text{Power}(\%)/(100 - \text{Power}(\%)))$, и проверки гипотезы о равенстве генеральных дисперсий сравниваемых выборок по критерию Бартлетта по алгоритмам программы “BRAINSYS”. В настоящем исследовании для выбранных показателей ЭА было выявлено равенство генеральных дисперсий выборок по всем указанным выше отведениям, на основании чего для анализа данных был применен однофакторный дисперсионный анализ One Way ANOVA с последующим *post hoc* анализом по критерию Дункана.

С учетом того, что распределение величины показателя частоты пика спектральной плотности мощности ЭА по разным отведениям не всегда соответствовало нормальному, изменение показателя в группах в частотных диапазонах проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа Kruskal-Wallis ANOVA с последующим попарным сравнением средних дисперсионного комплекса с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Частоту встречаемости признака оценивали по критерию χ^2 для таблиц 2×2 для малых выборок. Для выявления корреляционной взаимосвязи между электрофизиологическими и психофизиологическими параметрами и сравнения групп по психофизиологическим показателям применяли непараметрические критерии: коэффициент корреляции рангов Спирмена (R_s) и критерий Манна–Уитни. Статистическую обработку данных выполняли по алгоритмам программы “Statistica 6.0”. Принятый уровень статистической значимости составлял 5%.

Результаты исследования

Визуальный анализ ЭЭГ

По полученным данным в группах больных РС, в отличие от контрольной группы, вариантов возрастной нормы ЭЭГ не выявлено. По частоте встречаемости оценок, характеризующих наиболее тяжелые изменения ЭЭГ, группы больных РС с болевым синдромом и без него статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Однако в группе II у 3 пациентов были выявлены легкие и легкие на грани с умеренными изменения ЭЭГ, тогда как в группе I таких оценок не было.

У пациентов с РС, вне зависимости от наличия ЦБС, в фоновых ЭЭГ примерно с равной частотой отмечали признаки дезорганизации α -активности, что проявлялось, как правило, в смещении фокуса в теменные отделы, сглаживании зональных различий, заостренности и неправильной форме волн, нарушении модуляций, иногда в понижении частоты α -ритма до 8–9 Гц (у четверти больных в обеих группах). У половины больных в каждой из групп с РС наблюдали признаки снижения восходящих активирующих влияний на кору со стороны ретикулярной формации ствола мозга, о чем судили в первую очередь по неполной блокаде α -активности в пробе на открывание глаз. В большинстве случаев в обеих группах регистрировали в разной степени выраженную высокоамплитудную медленноволновую активность в центрально-лобных отделах. Кроме этого, также были выявлены признаки снижения порога судорожной готовности (повышенной возбудимости), что проявлялось наличием островолновой активности α - и β 1-диапазонах частот, а также появлением комплексов «острая волна–медленная волна» и всплеск множественных (β 1+ β 2)-волн. У некоторых пациентов в фоновых ЭЭГ была зарегистрирована пароксизмальная активность в виде комплексов высокоамплитудных β 1- α - θ - или α - θ -/ θ - δ -волн.

У больных обнаружено много ритмической β -активности повышенной амплитуды, в т.ч. у 6 пациентов группы I и у 2 пациентов группы II была значительно представлена быстроволновая β 1-активность в центрально- и переднелобных отведениях, хотя различие в частоте встречаемости феномена в группах не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,083$). Практически у всех пациентов с РС наблюдали снижение устойчивости к функциональным нагрузкам (изменение паттерна фоновых ЭЭГ с появлением так называемых «патологических» знаков во время пробы и длительное его восстановление после пробы). В целом, выявленные изменения ЭЭГ свидетельствовали о дисфункции срединно-стволовых структур мозга у больных РС. У представителей контрольной группы не было отмечено дезорганизации α -активности, усиления β 1-активности, не выявлено островолновой и пароксизмальной активности мозга, не обнаружено снижения устойчивости к функциональным нагрузкам.

Спектральный анализ мощности ЭА мозга

По показателю M_{abc} статистически значимые различия между группами выявлены в трех диапазонах частот – θ , β 1 и β 2.

В θ -диапазоне частот у пациентов группы I обнаружено превышение мощности ЭА над контрольным значением в

центрально-височном отведении правого полушария ($F_{(2,33)} = 3,570$, $p = 0,039$; результаты *post hoc* анализа представлены на рис. 1). В данной группе выявлена выраженная тенденция к увеличению M_{abc} в передневисочном отведении правого полушария по сравнению с контролем ($F_{(2,33)} = 3,267$, $p = 0,051$). По показателю M_{abc} группа II ни в одном из отведений не отличалась от групп I и III.

В β 1-диапазоне частот различия между группами по M_{abc} были обнаружены во всех височных отведениях правого полушария. В группе I в задневисочном отведении ($F_{(2,33)} = 3,286$, $p = 0,049$) величина показателя M_{abc} была больше, чем в группах II и III (рис. 1). В центрально-височном отведении ($F_{(2,33)} = 3,699$, $p = 0,035$) в группе I величина M_{abc} превышала таковую в группе III, при этом наблюдалась тенденция к превышению величины данного показателя над соответствующим значением в группе II (по тесту Дункана $p = 0,053$). В передневисочном отведении ($F_{(2,33)} = 4,304$, $p = 0,022$) в группе I M_{abc} была выше, чем в контроле. Статистически значимых отличий группы II от группы III по данному показателю не было выявлено.

В β 2-диапазоне частот различия между группами по величине M_{abc} были обнаружены по большому числу отведений обоих полушарий: по затылочным (слева: $F_{(2,33)} = 4,862$, $p = 0,014$; справа: $F_{(2,33)} = 5,779$, $p = 0,007$), теменным (слева: $F_{(2,33)} = 8,660$, $p = 0,001$; справа: $F_{(2,33)} = 5,793$, $p = 0,007$), задневисочным (слева: $F_{(2,33)} = 7,120$, $p = 0,003$; справа: $F_{(2,33)} = 4,714$, $p = 0,016$), центрально-височным (слева: $F_{(2,33)} = 3,464$, $p = 0,043$; справа: $F_{(2,33)} = 5,588$, $p = 0,008$), а также по передневисочному отведению правого полушария ($F_{(2,33)} = 4,543$, $p = 0,018$). Выраженная тенденция к различиям наблюдалась в передневисочном отведении левого полушария ($F_{(2,33)} = 3,283$, $p = 0,050$). Во всех случаях статистически значимых межгрупповых различий величина показателя M_{abc} в группе I была выше, чем в контроле (рис. 1), в большинстве случаев – выше, чем в группе II (за исключением затылочного отведения левого полушария и передневисочного отведения правого полушария, когда превышение не достигало уровня статистической значимости: соответственно $p = 0,065$ и $p = 0,061$).

По показателю M_{opt} статистически значимые различия между группами выявлены в θ - и α -диапазонах частот.

В θ -диапазоне частот различия обнаружены только в переднелобных отведениях (слева: $F_{(2,33)} = 3,445$, $p = 0,044$; справа: $F_{(2,33)} = 5,519$, $p = 0,009$). В обоих случаях величина M_{opt} у пациентов с болевым синдромом была выше контрольного уровня (рис. 2), в правом полушарии – также выше, чем у пациентов в группе без болевого синдрома (в левом полушарии это превышение не достигло уровня статистической значимости: $p = 0,064$).

В α -диапазоне частот, напротив, было обнаружено уменьшение величины M_{opt} в группе I по сравнению с группой III в затылочном и теменном отведениях правого полушария (соответственно $F_{(2,33)} = 3,865$, $p = 0,031$; $F_{(2,33)} = 3,399$, $p = 0,045$) (рис. 2). Группа II по данному показателю не отличалась от других групп.

Выявленные изменения $\chi_{лика}$ (максимума спектральной мощности) представлены в табл. 1. В δ -диапазоне частот в группе I в центрально-лобных отведениях $\chi_{лика}$ была выше, чем в контрольной группе. В группе II, напротив, $\chi_{лика}$ в задневисочном отведении левого полушария была ниже,

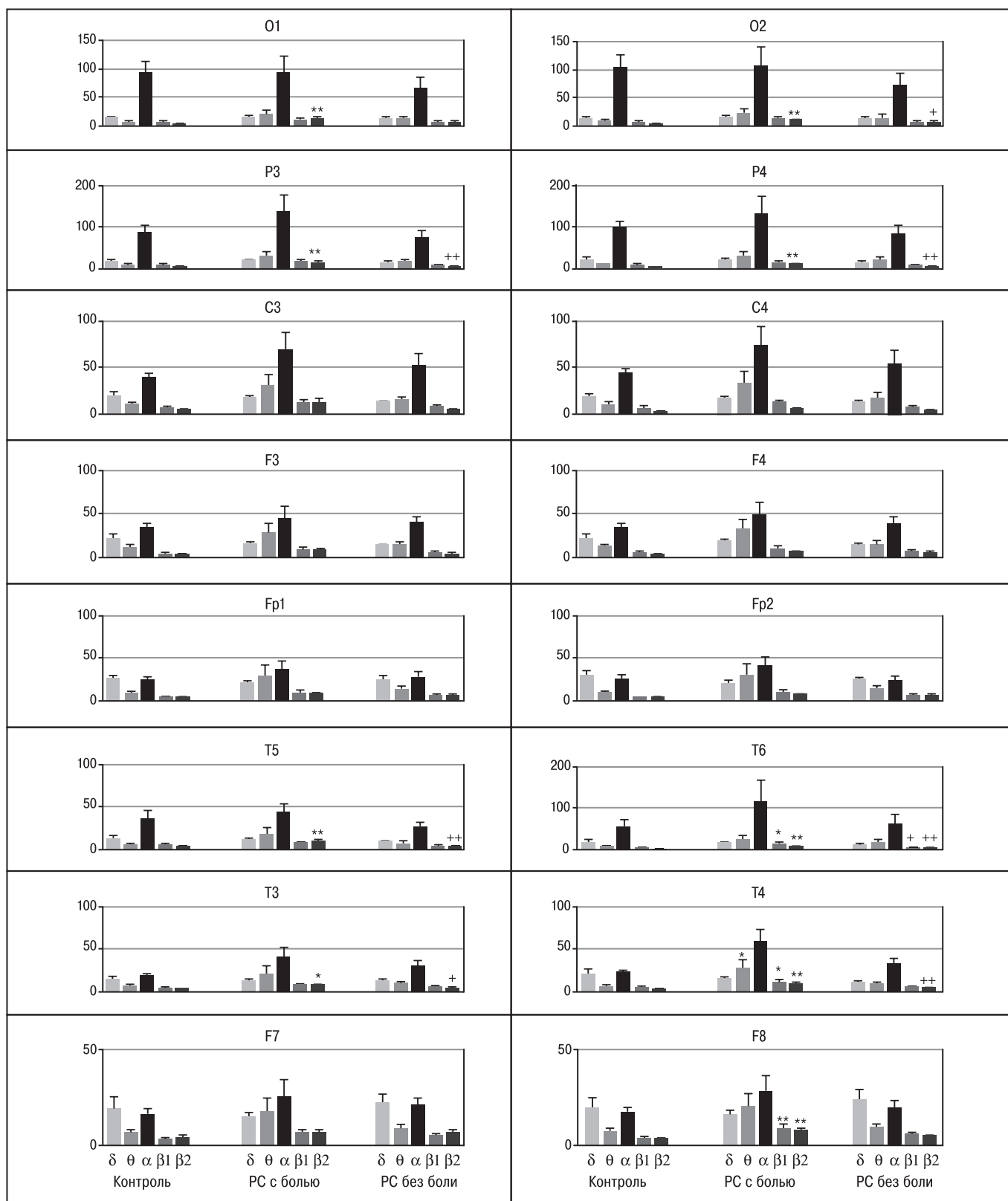


рис. 1: Спектральная плотность мощности электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом с болевым синдромом и без него в сравнении с контролем. По вертикали: плотность мощности электрической активности в физиологических диапазонах частот (mkB²); по горизонтали: δ-, θ-, α-, β1-, β2- физиологические диапазоны частот. *p<0,05; **p<0,01 – по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе; +p<0,05; ++p<0,01 – по сравнению с соответствующим значением в группе «PC с болью» (post hoc анализ по тесту Дункана).

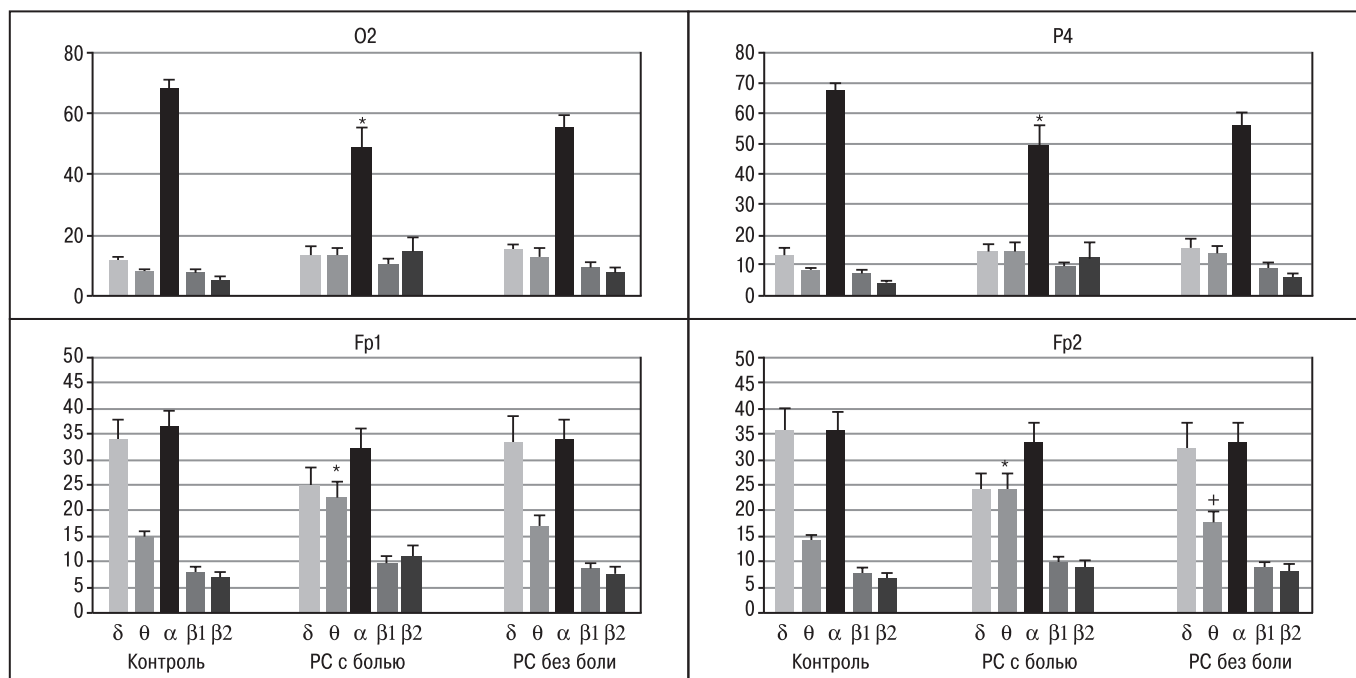


рис. 2: Относительная мощность электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом с болевым синдромом и без него в сравнении с контролем.

По вертикали: относительная мощность электрической активности (%); по горизонтали: δ -, θ -, α -, β_1 -, β_2 - – физиологические диапазоны частот. * $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе; + $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующим значением в группе «РС с болью» (*post hoc* анализ по тесту Дункана).

чем в контрольной группе. По целому ряду отведений – височных, центрально-лобных, затылочному – в группе II $\chi_{\text{шка}}$ была ниже, чем в группе I. В β_2 -диапазоне частот в группе I $\chi_{\text{шка}}$ в левом полушарии (в затылочном, теменном, задне- и передневисочном отведениях) была выше, чем в контрольной группе. Изменения $\chi_{\text{шка}}$ в других диапазонах частот не обнаружены.

У больных группы I выявили прямую корреляцию между $M_{\text{вс}}$ ЭА в β_2 -диапазоне частот в затылочных отведениях обоих полушарий и интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (табл. 2). Не обнаружено корреляционной взаимосвязи между изменением ЭА мозга, с одной стороны, и показателями, характеризующими ЦБС по другим шкалам, а также показателями, характеризующими психологические особенности больных РС, с другой стороны.

Обсуждение

В настоящем исследовании применен новый подход к анализу особенностей ЭЭГ у больных РС в зависимости от наличия у них ЦБС. У части больных РС в обеих группах выявлено снижение частоты альфа-ритма в фоновых ЭЭГ, что согласуется с данными других исследователей о замедлении фоновой активности у больных РС [33]. В обеих группах наблюдалась дезорганизация альфа-ритма, что, в контексте данных об определяющей роли таламуса в формировании альфа-активности [3], может свидетельствовать о таламо-кортикальной дисфункции у больных РС. Можно полагать, что указанные изменения фоновых ЭЭГ прямо не связаны с развитием ЦБС. Тем не менее в группе I встречались более легкие оценки тяжести изменений ЭЭГ, которые отсутствовали в группе II.

Признаки снижения порога судорожной готовности (появление эпилептиформной активности в виде острых волн, реже – комплексов «острая волна–медленная волна») были выявлены нами у большинства больных РС вне зависимости от наличия или отсутствия у них болевого синдрома. Однако судорожных приступов как таковых у пациентов не было, как не было установленного диагноза «эпилепсия».

В здоровой популяции людей эпилептиформная активность на ЭЭГ встречается в небольшом проценте случаев (до 5%), и такие ЭЭГ часто относят к пограничным, считая субклинические отклонения ЭЭГ проявлением нейрофизиологических дисфункций, которые в определенных обстоятельствах могут реализоваться в виде психоневрологической патологии [5]. У неврологических больных без эпилептических приступов или с заведомо неэпилептическими приступами эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрируется в 20–40% случаев: например, при нейрометаболическом расстройстве, проявляющемся деградацией ГАМК – в 40% случаев [25]. На выборке из 278 больных РС патологическая активность на ЭЭГ была обнаружена в 39,2% случаев [19]. В настоящем исследовании эпилептиформная активность в обеих группах пациентов с РС (выборка из 24 пациентов) была отмечена более чем в 60% случаев. Относительно высокая доля пациентов с такой активностью может быть связана с влиянием ряда факторов, к числу которых относится небольшой объем выборки, возраст пациентов, длительность заболевания, число и локализация очагов демиелинизации и др.

Интересно, что в случаях остро развивающегося неврологического или психиатрического нарушения у больных РС на ЭЭГ обнаруживают патологические знаки в виде ритмических медленных волн и эпилептиформной активности

таблица 1: Частота пика (максимума спектральной мощности электрической активности) в δ - и $\beta 2$ -диапазонах частот у больных РС.

Отведение	Рез-ты дисперсионного анализа Краскелл-Уоллис ANOVA H (2, N=36); p		Контроль		РС с болью		РС без боли	
	δ	$\beta 2$	δ	$\beta 2$	δ	$\beta 2$	δ	$\beta 2$
	Частота пика, Гц (M $\pm$ m)							
O1	5,72; 0,06	7,72; 0,02	1,54 $\pm$ 0,23	21,38 $\pm$ 0,56	2,21 $\pm$ 0,22	24,58 $\pm$ 0,71*	1,81 $\pm$ 0,27	22,58 $\pm$ 0,73
O2	7,81; 0,02	5,61; 0,06	1,73 $\pm$ 0,24	21,77 $\pm$ 0,67	2,00 $\pm$ 0,21	24,23 $\pm$ 0,72	1,42 $\pm$ 0,28*	22,38 $\pm$ 0,81
P3	5,20; 0,07	9,92; 0,01	1,96 $\pm$ 0,32	21,50 $\pm$ 0,65	2,31 $\pm$ 0,22	25,17 $\pm$ 0,53*	1,52 $\pm$ 0,23	22,58 $\pm$ 0,73*
P4	1,63; 0,44	0,02; 0,99	1,85 $\pm$ 0,25	21,98 $\pm$ 0,71	2,06 $\pm$ 0,22	22,69 $\pm$ 0,81	1,77 $\pm$ 0,26	21,94 $\pm$ 0,64
C3	7,35; 0,02	0,15; 0,92	1,75 $\pm$ 0,22	22,17 $\pm$ 0,72	2,33 $\pm$ 0,21*	22,94 $\pm$ 0,78	1,56 $\pm$ 0,20*	22,56 $\pm$ 0,72
C4	10,77; 0,00	0,34; 0,84	1,79 $\pm$ 0,24	22,13 $\pm$ 0,76	2,35 $\pm$ 0,20*	22,50 $\pm$ 0,77	1,33 $\pm$ 0,18**	21,21 $\pm$ 0,46
F3	6,88; 0,03	4,16; 0,12	1,56 $\pm$ 0,24	22,23 $\pm$ 0,68	2,31 $\pm$ 0,21**	24,33 $\pm$ 0,69	1,71 $\pm$ 0,29	22,10 $\pm$ 0,67
F4	6,83; 0,03	0,35; 0,83	1,58 $\pm$ 0,26	21,85 $\pm$ 0,67	2,25 $\pm$ 0,20*	22,90 $\pm$ 0,80	1,52 $\pm$ 0,31*	22,00 $\pm$ 0,58
Fr1	5,20; 0,07	3,99; 0,13	1,19 $\pm$ 0,16	22,17 $\pm$ 0,75	1,58 $\pm$ 0,14	24,35 $\pm$ 0,69	1,25 $\pm$ 0,26	22,44 $\pm$ 0,74
Fr2	3,62; 0,16	1,19; 0,55	1,44 $\pm$ 0,15	22,71 $\pm$ 0,93	1,94 $\pm$ 0,26	23,42 $\pm$ 0,79	1,27 $\pm$ 0,12	21,63 $\pm$ 0,58
T5	6,56; 0,03	7,05; 0,02	2,10 $\pm$ 0,27	22,44 $\pm$ 0,71	1,90 $\pm$ 0,21	24,73 $\pm$ 0,61*	1,31 $\pm$ 0,16*	22,73 $\pm$ 0,70
T6	6,09; 0,04	0,91; 0,63	1,54 $\pm$ 0,25	22,29 $\pm$ 0,68	2,13 $\pm$ 0,27	23,21 $\pm$ 0,81	1,25 $\pm$ 0,14*	22,19 $\pm$ 0,68
T3	6,25; 0,04	2,21; 0,33	1,67 $\pm$ 0,23	22,38 $\pm$ 0,63	1,94 $\pm$ 0,20	23,96 $\pm$ 0,74	1,23 $\pm$ 0,18*	22,40 $\pm$ 0,75
T4	10,95; 0,00	0,09; 0,95	1,60 $\pm$ 0,26	22,96 $\pm$ 0,76	2,15 $\pm$ 0,21	23,04 $\pm$ 0,76	1,19 $\pm$ 0,10**	22,35 $\pm$ 0,64
F7	3,99; 0,13	6,72; 0,03	1,33 $\pm$ 0,16	22,58 $\pm$ 0,94	1,73 $\pm$ 0,21	24,96 $\pm$ 0,62*	1,17 $\pm$ 0,12	22,67 $\pm$ 0,71
F8	0,34; 0,84	3,85; 0,14	1,27 $\pm$ 0,17	22,50 $\pm$ 0,89	1,25 $\pm$ 0,19	24,10 $\pm$ 0,67	1,38 $\pm$ 0,23	22,60 $\pm$ 0,59

Примечание: *p<0,05; **p<0,01 по сравнению с соответствующим значением в группе контроля; +p<0,05; ++p<0,01 по сравнению с соответствующим значением в группе «РС с болью».

(периодические латерализованные эпилептиформные разряды, спайк-волны) [28], что, по нашему мнению, может отражать развитие корково-стволовой дисфункции вследствие органического поражения структур ЦНС у таких пациентов.

Показано, что частота встречаемости эпилептических судорог при РС колеблется от 0,9 до 7,5%, что в 3–4 раза выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту популяции здоровых лиц [10, 26]. Установлена взаимосвязь между наличием повреждений мозга, эпилептиформной активностью и эпилепсией у больных РС [18, 24, 35]. По последним данным, появление эпилептических судорог предположительно связывают с кортикальными и субкортикальными повреждениями и сопровождающими их воспалением и отеком [24, 35]. В пользу этих представлений также свидетельствуют данные об увеличении частоты встречаемости сопутствующей эпилепсии по мере увеличения длительности заболевания РС [10, 22, 37].

В настоящей работе только у больных РС с ЦБС было выявлено повышение спектральной мощности ЭА в височных отведениях правого полушария в диапазонах тета- и бета1-частот и повышение мощности бета2-активности в затылочных, теменных и височных отведениях обоих полушарий. Подобные изменения в высокочастотных диапазонах

нах ЭА (бета2- и гамма-) мозга были выявлены в работе Vazquez-Marrugo и соавт. [40] у больных РС в затылочных областях и лобном отведении правого полушария в условиях тестирования больных РС с когнитивной нагрузкой, которую авторы использовали в качестве стрессорного фактора. С учетом сказанного наличие ЦБС можно рассматривать как стрессогенный фактор, действие которого находит отражение в изменениях ЭЭГ.

Как показано в ряде исследований, у больных с невропатической болью отмечаются характерные изменения ЭЭГ, проявляющиеся в повышении активности преимущественно в тета- и бета1-диапазонах частот в структурах, вовлеченных в процесс ноцицепции (в инсулярной, передней цингулярной, префронтальной и нижней задней парietальной коре, первичной, вторичной и дополнительной соматосенсорных областях) [36, 39]. Такого рода изменения ЭА (см. выше) мы наблюдали у больных РС с ЦБС.

В настоящем исследовании корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь между изменением спектральной мощности бета2-активности в затылочных областях мозга и интенсивностью боли. Увеличение мощности ЭА в данном частотном диапазоне может быть связано, например, с увеличением уровня тревожности [11], с действием некоторых психотропных препаратов [17] или с физиологическим артефактом вследствие напряжения височных мышц [40]. В настоящей работе группы больных РС не различались по показателям тревожности, в период регистрации ЭЭГ пациенты не принимали психотропные препараты, а изменения ЭА в высокочастотном диапазоне были выявлены унилатерально, что позволяет исключить влияние мышечных факторов. С учетом сказанного изменения ЭА мозга в бета2-диапазоне частот можно рассматривать как дополнительный показатель наличия ЦБС при РС.

таблица 2: Корреляция интенсивности боли и абсолютной величины спектральной мощности электрической активности в $\beta 2$ -диапазоне частот в затылочных отведениях у больных РС.

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (R _s)	Уровень статистической значимости (p)
Интенсивность боли & O1	0,603	0,037
Интенсивность боли & O2	0,701	0,011

Снижение относительной мощности альфа-активности в задних отведениях правого полушария у больных РС с ЦБС может отражать перестройку ЭА мозга, проявившуюся увеличением мощности ЭА правого полушария в диапазонах тета и бета. По данным функциональной МРТ, течение РС может сопровождаться активацией правополушарных структур мозга [14]. Интересно, что частота пика спектральной мощности ЭА в β 2-диапазоне возрастала в левом полушарии. Для объяснения этих фактов можно обратиться к данным, согласно которым для левого полушария характерна более тесная связь с десинхронизирующими мезэнцефальными структурами, тогда как для правого — с синхронизирующими диэнцефальными структурами мозга [2]. Предполагается, что в случае возникновения нарушений в ЦНС функциональное состояние глубинных структур мозга диэнцефального и стволового уровней определяет преобладающую роль каждого из полушарий в ком-

пенсаторных процессах. В связи со сказанным, изменение частоты пика мощности быстроволновой ЭА в левом полушарии и медленноволновой δ -активности в центрально-лобных отведениях может служить дополнительным показателем нарушения корково-подкорковых отношений и подтверждением вывода о наличии дисфункции срединно-стволовых структур мозга у больных РС, сделанного на основании визуального анализа ЭЭГ.

С учетом того, что увеличение мощности быстроволновой активности ранее наблюдали при других видах патологии, развитие которых связано с расстройством нервной регуляции [6,7], нельзя исключить, что увеличение мощности ритмов ЭЭГ в высокочастотном диапазоне может быть универсальным показателем, отражающим изменения в деятельности ЦНС, в т.ч. при развитии ЦБС.

Список литературы

1. Белова А.Н., Щенетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. М.: Антидор, 2001.
2. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С. Роль регуляторных структур мозга в формировании ЭЭГ человека. Физиология человека 2000; 5: 19–34.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая энцефалография. Таганрог: Издат. ТРТУ, 2000.
4. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. М.: МЭИБИ, 1991.
5. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Издательство ТРТУ, 1996.
6. Крупина Н.А., Хадзегова Ф.Р., Майчук Е.Ю. и др. Анализ электрической активности мозга у больных с синдромом раздраженного кишечника. Боль 2008; 2: 6–12.
7. Крупина Н.А., Малахова Е.В., Лоранская И.Д. и др. Анализ электрической активности мозга у больных с дисфункциями желчного пузыря. Боль 2005; 3: 34–41.
8. Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис Э.Р. и др. Психологические методы количественной оценки боли. Сов. мед. 1986; 10: 44–48.
9. Кукушкин М.Л. Патологические механизмы болевых синдромов, Боль 2003; 1: 5–12.
10. Пизова Н.В. Эпилепсия у больных рассеянным склерозом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 4: 84–87.
11. Свидерская Н.Е., Прудников В.Н., Антонов А.Г. Особенности ЭЭГ-признаков тревожности у человека. Журн. высш. нервн. деят. 2001; 2: 158–165.
12. Торопина Г.Г., Шмидт Т.Е. Боль при рассеянном склерозе. Неврол. журн. 2003; 1: 40–45.
13. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003.
14. Audoin B., Ibarrola D., Ranjeva J.P. et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. Hum. Brain Mapp. 2003; 20: 51–58.
15. Bouhassira D., Attal N. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29–36.
16. Canavero S., Bonicalci V. Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Cambridge University Press, 2007.
17. Coutin-Churchman P., Anez P., Uzcategui M. et al. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. Clin. Neurophysiol. 2003; 114: 2294–2306.
18. Gandelman-Marton R., Rabey J.M., Flechter S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. J. Clin. Neurophysiol. 2003; 20: 117–121.
19. Ghezzi A., Caputo D. Electroencephalographic changes in multiple sclerosis. Minerva Med. 1982; 73: 2189–2191.
20. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol.1: Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Gevins A.S., Remond A. (eds.) Amsterdam—NY—Oxford: Elsevier, 1987.
21. Hardt J., Gerbershagen H.U., Franke P. The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. Eur. J. Pain 2000; 4: 137–148.
22. Haupts M.R., Daum S., Ahle G. et al. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. Mult. Scler. 2004; 10: 475–476.
23. Jensen M.P., Turner J.A., Romano J.M., Strom S.E. The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. Pain 1995; 60: 203–216.
24. Kelley B.J., Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2009; 23: 805–815.
25. Knerr I., Gibson K.M., Jakobs C., Pearl P.L. Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients. CNS Spectr. 2008; 13: 598–605.
26. Koch M., Uytenboogaart M., Polman S., De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis Epilepsia 2008; 49: 948–953.
27. Krupp L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch. Neurol. 1989; 46: 1121–1123.
28. Maingueneau F., Honnorat J., Isnard J. et al. Partial non-convulsive status epilepsy in multiple sclerosis. Neurophysiol. Clin. 1999; 29: 463–472.
29. McDonald I.W., Compston A., Edah G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnostic of Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 2001; 50: 121–127.
30. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277–299.
31. Osborne T. L., Jensen M.P., Ehde D.M. et al. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. Pain 2007; 127, N (1-2): 52–62.
32. Österberg A., Boivie J., Thuomas K.A. Central pain in multiple sclerosis: prevalence and clinical characteristics. Eur. J. Pain 2005; 9: 531–542.

33. Pakalnis A., Drake M.E., Dadmehr N. et al. Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987; 67: 333–336.
34. Sarnthein J., Jeanmonod D. High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain. *NeuroImage* 2008; 39: 1910–1917.
35. Spatt J., Chaix R., Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2001; 248: 2–9.
36. Stern J., Jeanmonod D., Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage* 2006; 31: 721–731.
37. Striano P., Orefice G., Morra V.B. et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol. Sci.* 2003; 24: 322–328.

38. Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment* 1995; 7: 524–532.
39. Svendsen K.B., Jensen T.S., Hansen H.J. et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 200; 114: 473–481.
40. Vazquez-Marrufo M., Gonzalez-Rosa J.J., Vaquero E. et al. Quantitative electroencephalography reveals different physiological profiles between benign and relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurology* 2008; 8: 44–55.

Changes in the electrical activity of the brain in patients with multiple sclerosis depending on the presence of central pain syndrome

N.A. Krupina, M.V. Churyukanov, M.L. Kukushkin, V.V. Alexeev, N.N. Yakhno

*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Moscow)*

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, central pain syndrome, brain electrical activity, EEG.

The electrical activity of the brain depending on the presence of central pain syndrome in patients with multiple sclerosis was analyzed. In patients with multiple sclerosis and central pain syndrome, the increase of power spectrum of electrical activity in the theta- and beta1- frequency ranges in the temporal lobes of the right hemisphere and the increase of spectral power of β 2-band in the occipital, parietal and temporal lobes of both hemi-

spheres were revealed. Data obtained and results of previous studies in patients with pathological conditions associated with nervous dys-regulation suggest that the increase in the high EEG spectrum may be a universal indicator of changes in the CNS activity in different pathologies, including the development of central pain syndrome.

Контактный адрес: Крупина Наталья Александровна — докт. биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8. Тел.: +7 (495) 601-22-42; e-mail: krupina-na@yandex.ru.

Чурюканов М.В. — ст. науч. сотр. лаб. боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Кукушкин М.Л. — зав. лаб. боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Алексеев В.В. — проф. каф. нервных болезней лечебного ф-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Яхно Н.Н. — зав. каф. нервных болезней лечебного ф-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.