

А.П. Рачин, А.А. Аверченкова

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Изменение параметров вызванного потенциала P300 в зависимости от степени обострения болевого синдрома

При хронической боли состояние надсегментарных структур головного мозга — коры, лимбической системы, стволово-диэнцефальных образований, формирующих мотивационно-аффективные и когнитивные компоненты болевого поведения, — активно влияет и на проведение болевой афферентации.

Цель исследования — сравнительный анализ параметров и топографического распределения когнитивного потенциала P300 у пациентов с болью в нижней части спины. Обследовано 60 пациентов в возрасте от 22 до 60 лет. Проведены клиничко-неврологический осмотр, сбор анамнеза, оценка интенсивности боли в спине по визуально-аналоговой шкале. Полученные данные сопоставлялись с параметрами когнитивных вызванных потенциалов (выделение P300 на счет, нажатие клавиши при распознавании значимых стимулов, разработан протокол на вербальную и невербальную зрительную стимуляцию с использованием эмоционально значимых стимулов). У пациентов с различными стадиями болевого синдрома замедлены процессы распознавания и дифференцировки, процессы направленного внимания и скорость переработки информации. Применение методики выделения P300 с использованием эмоционально значимых стимулов позволяет оценить особенности хронизации болевых синдромов и наличие у таких пациентов «болевого памяти» в ЦНС. Особое значение имеет оценка параметров P300 в динамике или в процессе лечения для оптимизации и оценки его эффективности.

Ключевые слова: хроническая боль, когнитивный вызванный потенциал, P300.

Контакты: Анастасия Александровна Аверченкова A_Logvinova@mail.ru

A change in the parameters of P300 evoked potentials in relation to the degree of exacerbation of pain syndrome

A.P. Rachin, A.A. Averchenkova

Smolensk State Medical Academy

In chronic pain, the state of suprasegmental brain structures (the cortex, limbic system, truncodiencephalic structures, which form the motivational-affective and cognitive components of pain behavior), actively affects pain afferentation as well.

The purpose of the study was to comparatively analyze the parameters and topographic distribution of P300 cognitive evoked potential in patients with lower back pain. Sixty patients aged 22 to 60 years were examined. The authors made their clinical and neurological examinations, collected medical history data, and assessed back pain intensity by a visual analog scale. The findings were compared with the parameters of cognitive evoked potentials (the separating of P300 to count; keystroke in the recognition of significant stimuli; elaboration of a verbal and nonverbal visual stimulation protocol, by using emotionally significant stimuli). The processes of recognition and differentiation, those of directed attention, and the rate of information processing slowed down in patients with different stages of pain syndrome. The P300 separating procedure using the emotionally significant stimuli allows one to assess the specific features of chronization of pain syndromes and the presence of pain memory in the central nervous system of such patients. The estimation of P300 parameters over time or during treatment are of particular value for the optimization and evaluation of its efficiency.

Key words: chronic pain, cognitive evoked potential, P300.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Averchenkova A_Logvinova@mail.ru

В соответствии с современными данными от боли в суставах и позвоночнике страдает периодически три четверти населения Земли в возрасте от 30 до 50 лет. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3—40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1]. При этом примерно у 20% пациентов боль переходит в хроническую стадию, и чем старше человек, тем вероятней риск хронизации. Боль в спине — наиболее частая причина временной нетрудоспособности и ограничения активности у людей трудоспособного возраста [2].

Результаты многочисленных исследований показали, что хроническая боль (независимо от наличия в анамнезе травматического повреждения головного мозга и других

неврологических заболеваний) отрицательно влияет на когнитивные функции. Кроме того, она часто сопровождается тревогой, депрессией, ограничением повседневной активности, что значительно снижает качество жизни таких пациентов [3—7]. Так, при исследовании когнитивных функций у пациентов с хронической болью выявлены изменения концентрации внимания, памяти, а также процессов переработки информации.

Показано, что когнитивные процессы могут оказывать непосредственное влияние на физиологию боли, вызывая повышение чувствительности болевых рецепторов, снижение активности антиноцицептивных систем, а также активизацию вегетативных механизмов [8].

При функциональной магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии у пациентов с хронической болью в нижней части спины, синдромом раздраженного кишечника, фибромиалгией, головной болью обнаруживаются изменения в разных структурах головного мозга, связанных с передачей боли: передней поясной извилине, орбитофронтальной и инсулярной коре, а также в дорсальных отделах моста [9—11]. Изменения серого вещества головного мозга при хронической боли являются следствием постоянной ноцицептивной импульсации и могут быть обратимыми при эффективном лечении болевого синдрома [12]. С помощью морфометрического анализа также обнаружено снижение плотности серого вещества в дорсолатеральных отделах префронтальной коры с двух сторон и в правом таламусе, которые участвуют в процессах восприятия боли [13].

В других исследованиях установлено, что у пациентов с хронической болью при функциональной МРТ отмечается меньшая активизация тех областей, которые активны при острой боли, и увеличивается активность регионов, которые не являются непосредственной частью спиноталамического пути (преимущественно префронтальной коры и связанных с ней подкорковых структур) [13—15]. При этом активность дорсолатеральных отделов префронтальной коры способна оказывать ингибирующее воздействие на активность ее медиальных отделов, и наоборот. И такое ингибирование отмечается у пациентов с болью в спине при функциональной нейровизуализации в случаях наличия спонтанной боли. Предполагают, что степень атрофии дорсолатеральных отделов коры связана с активностью медиальных ее отделов и вносит вклад в формирование спонтанной боли.

Наряду с такими высокотехнологичными методами, как функциональная МРТ, ПЭТ, регистрация вызванных потенциалов мозга является объективным нейрофизиологическим неинвазивным методом диагностики, позволяющим оценивать функциональное состояние структур нервной системы на разных уровнях.

Цель исследования — сравнительный анализ параметров и топографического распределения когнитивного потенциала P300 у пациентов с различными стадиями хронического болевого синдрома в нижней части спины.

Пациенты и методы. Проведено обследование 60 пациентов (28 мужчин и 32 женщины, средний возраст — $40,3 \pm 1,82$ года) с болью в нижней части спины длительно — не менее 3 мес. В 1-ю группу включено 20 пациентов с интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) >30 баллов (в среднем — $60,5 \pm 3,66$ балла), во 2-ю группу — 20 пациентов, у которых на момент осмотра боль являлась слабой, — $23,0 \pm 1,93$ балла. В 3-ю группу вошло 20 практически здоровых лиц.

Обследование пациентов включало клинико-неврологический осмотр, сбор анамнеза, оценку интенсивности боли в спине по ВАШ. Полученные данные сопоставляли с параметрами когнитивных вызванных потенциалов (P300), выделенных на базе электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03».

Методика выделения комплекса P300 на счет значимых звуковых стимулов включала использование 12 каналов, электроды: Fp1—Fp2, F3—F4, C3—C4, T3—T4, P3—P4, O1—O2 и референтные электроды: A1—A2. Чувстви-

тельность — 1—2 мкВ/деление; фильтр нижних частот (ФНЧ) — 70 Гц; фильтр высоких частот (ФВЧ) — 0,5 Гц; эпоха анализа — 1000 мс, задержка — 0. Характеристика стимуляции: значимый тон — 2000 Гц, интенсивность — 70 дБ, длительность — 50 мс; незначимый тон — 1000 Гц, интенсивность — 80 дБ, длительность — 50 мс; отношение числа значимых стимулов к незначимым — 25/75, чередование случайное; число стимулов в серии — 100, длительность паузы — 1200 мс. Для оценки моторного компонента методика P300 проводилась посредством нажатия клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов. При этом протокол исследования был идентичен протоколу выделения комплекса P300 на счет, но длительность звуковых стимулов составляла 500 мс. Анализировалось время двигательной реакции на стимул.

Для изучения клиничко-электрофизиологических соотношений при боли в спине разработаны программы для картированной оценки амплитуд и латентностей P300 на вербальную и невербальную зрительную стимуляцию, где в образном или словесном видеоряде из серии незначимых стимулов (стол, книга, дом, дерево) пациентам необходимо было выделить значимый (либо картинка пациента с болью в спине, либо словосочетание «боль в спине»).

Методика включала 12 каналов, электроды: Fp1—Fp2, F3—F4, C3—C4, T3—T4, P3—P4, O1—O2 и референтные электроды: A1—A2. Чувствительность — 1—2 мкВ/деление; ФНЧ — 70 Гц; ФВЧ — 0,5 Гц; эпоха анализа — 1000 мс, задержка — 0. Характеристика стимуляции: длительность экспозиции значимого стимула 700 мс; время нормальной реакции — 700 мс; незначимых стимулов — 700 мс; отношение числа значимых стимулов к незначимым — 25/75, чередование случайное, общее число стимулов в серии — 100, длительность паузы — 3500 мс, девиация паузы — 10%.

Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилькоксона и Колмогорова—Смирнова с использованием пакета статистических программ StatGraphics 2.1. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости — $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей клиничко-психофизиологических показателей при различных стадиях болевого синдрома был проведен корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе пациентов с интенсивным болевым синдромом параметры латентности потенциала P300 на счет значимых слуховых стимулов были больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) во фронтальных (F1, F2, F3, F4) и центральных (C3, C4) отведениях.

Параметры амплитуды P300 на счет значимых стимулов, напротив, статистически не различались между группами.

При оценке моторного компонента (нажатие клавиши при распознавании значимых слуховых стимулов) статистически значимых различий параметров латентности потенциала P300 между группами не обнаружено. В данном исследовании моторного компонента нажатие на кнопку при распознавании значимого стимула не требовало запоминания и удержания в памяти результата. Таким образом, можно прийти к заключению, что у пациентов с обострением хронического болевого синдрома замедлены процессы рас-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 1. Динамика латентности потенциала P300 на невербальную стимуляцию в зависимости от стадии обострения болевого синдрома

P300 невербальная стимуляция	1-я группа (обострение)	2-я группа (вне обострения)	3-я группа (контроль)
F1	293,9±7,70* **	332,0±11,58**	352,4±11,96*
F2	298,5±8,44* **	332,4±10,57**	348,8±15,74*
F3	287,8±7,44* **	313,4±18,69**	351,6±15,28*
F4	288,4±7,71* **	329,5±10,32**	345,9±15,44*
T3	290,3±8,73* **	336,2±11,99**	351,6±17,06*
C3	284,0±7,89* **	336,6±12,31**	352,8±17,08*
C4	286,7±8,48* **	336,0±10,87**	358,5±16,32*
T4	297,3±10,80*	327,8±12,14	344,63±15,77*
P3	304,0±9,7*	316,0±14,46	359,6±15,32*
P4	303,8±10,48*	308,4±11,43	363,8±15,55*
O1	320,0±11,78	293,1±9,36	365,3±12,83
O2	322,7±13,15	292,4±10,8	356,0±11,84

Примечание. Здесь и в табл. 2: ** — достоверные отличия между группами, * — по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика амплитуды потенциала P300 на невербальную стимуляцию в зависимости от стадии обострения болевого синдрома

P300 невербальная стимуляция	1-я группа (обострение)	2-я группа (вне обострения)	3-я группа (контроль)
F1	10,38±1,15	9,34±1,21	8,31±0,74
F2	9,81±0,91*	9,52±1,26	7,09±0,90*
F3	10,16±1,29*	9,25±1,41	7,14±0,57*
F4	11,29±1,39*	8,05±0,99	7,05±0,52*
T3	7,16±0,95	7,68±0,92	4,84±0,50
C3	9,51±1,20*	9,55±1,33	5,88±0,52*
C4	10,39±1,33	7,42±0,99	7,04±0,79
T4	7,93±1,63	6,26±1,01	4,78±0,56
P3	6,7±0,75	7,89±1,01	6,14±0,76
P4	6,99±0,97	6,76±1,06	5,64±0,76
O1	5,28±0,94	6,35±1,06	6,51±0,95
O2	5,55±0,77	6,21±0,82	5,61±0,71

познавания и дифференцировки, страдают процессы направленного внимания, в меньшей степени нарушается процесс принятия решений. Однако найдены статистически значимые различия по амплитуде P300, которая в центральных (F4, T3, C3), а также в теменно-затылочных (P3, P4, O1, O2) отведениях в 1-й группе была ниже по сравнению с контрольной. Самые низкие показатели амплитуды P300 получены у пациентов 2-й группы в переднецентральном отделе правого полушария (F4, C4), они оказа-

лись достоверно ниже, чем у больных 1-й группы и в контроле, что также можно рассматривать как объективный показатель затруднения процессов дифференцировки и опознания сигналов, сложностью направленного внимания.

При анализе латентности потенциала P300 на вербальные стимулы получено статистически значимое ее уменьшение на значимый стимул в правой височной области (T4) и центральных отведениях (C3, C4) в группе с обострением боли по сравнению с контролем. Амплитуд-

ные характеристики потенциалов отличались в 1-й и 2-й группах и были выше у пациентов с обострением болевого синдрома. Изменения были статистически значимыми в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4), а также центральных отведениях (C3, C4).

При невербальной стимуляции (значимый стимул — образ человека с болью в нижней части спины) в 1-й группе были получены достоверно более короткие латентные периоды потенциала P300 в лобно-височных (F1, F2, F3, F4, T3, T4) и центрально-теменных (C3, C4, P3, P4) отведениях по сравнению со 2-й группой и контролем ($p < 0,05$). При этом наибольшие отличия обнаружены в переднецентральных отведениях (F, C) (табл. 1).

Эти данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о том, что в обработку эмоциональной информации в наибольшей степени вовлекаются лобно-височные [2, 7], а также центрально-теменные области коры [8]. Возникающая в ответ на отрицательные сигналы активизация лобных, центральных и височных областей коры может быть связана с усилением активности неспецифических восходящих влияний со стороны лимбико-ретикулярного комплекса.

Амплитуда P300 была достоверно выше в группе с обострением болевого синдрома, что также наиболее выражено в переднецентральных отведениях (F2, F3, F4, C3) по сравнению с контролем (табл. 2).

Компонент P300 связан с оценкой значения стимула и корректировкой имеющихся в памяти данных в соответствии с полученными новыми данными [5, 12] и соответствует окончательному звену информационной обработки [6]. Поэтому можно предположить, что негативные стимулы обладают большей биологической значимостью, в связи с чем «мозговая система обработки информации» в целом более чувствительна к негативным стимулам, они первыми привлекают избирательное внимание, сильнее активизируют соответствующие зоны коры и быстрее обрабатываются, что проявляется уменьшением латентности потенциала

P300. При проведении данной методики окончательная идентификация стимула требует его сравнения с образом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что при хронической боли в стадии обострения или ремиссии в памяти по типу условного рефлекса сохраняется «следовой отпечаток боли», что обуславливает хронизацию болевого синдрома и способствует формированию определенной формы «болевого поведения».

По данным различных исследователей, восприятие эмоционально значимой информации рассматривается отдельно от ее переживания. Теменно-височная область правого полушария с этой позиции отвечает за восприятие и оценку эмоций обеих валентностей, тогда как переживание различных эмоций связано с асимметричной активизацией лобных областей: при отрицательно окрашенном эмоциональном переживании происходит большее возбуждение правой лобной области [16]. В связи этим можно объяснить некоторую асимметричность полученных параметров P300 во фронтальных отведениях.

Таким образом, с учетом полученных данных и согласно данным литературы можно заключить, что у пациентов с различными стадиями болевого синдрома замедлены процессы распознавания и дифференцировки, процессы направленного внимания и скорость переработки информации, что достоверно отмечается в группе с обострением болевого синдрома. Применение методики выделения P300 с использованием эмоционально значимых стимулов позволяет оценить особенности хронизации болевых синдромов и наличие у таких пациентов «болевого памяти». Важно учитывать, что у таких пациентов провоцировать боль могут психологические, стрессовые факторы, переутомление. Особое значение имеет оценка параметров P300 в динамике или в процессе лечения для его оптимизации и оценки эффективности. Сопоставление клинических особенностей болевых синдромов и параметров P300 требует дальнейшего изучения и обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Gureje O., Simon G.E., von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain* 2001;92:195—200.
- Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain. *Neurol Clin* 2007;25:353—71.
- Hart R.P., Martelli M.F., Zasler N.D. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2000;10:131—49.
- Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress. *Cur Pain Head reports* 2003;7:116—226.
- McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(5):392—6.
- Nicholson K. Pain, cognition, and traumatic brain injury. *Neurorehabilitation* 2000;14:95—103.
- Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A. et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain* 2001;17:165—72.
- Tyrer S.P. Repetitive strain injury. Pain linked to repetitive work. *BMJ* 1994;22(308):269—70.
- Airaksinen O., Brox J., Cedraschi C. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(2):192—300.
- Aronoff G.M., Feldman J.B. Preventing disability from chronic pain: a review and reappraisal. *Int Rev Psychiatry* 2000;12(2):157—70.
- Haldeman S. Modern Development in the Principles and Practice of Chiropractic. N. Y.: Appleton-CenturyCrofts, 1980; 94.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137(1):7—15.
- Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D. et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2004;9:463—84.
- Иваничев Г. А. Миофасциальная боль. Казань, 2007; 392 с.
- Кукушкин М. Л. Механизмы хронизации болевых синдромов. Патогенез 2005;1:16—7.
- Heller W. Neuropsychological mechanisms of individual differences in emotion, personality, and arousal. *Neuropsychology* 1993;7(4):476—89.