

**С.В. Труфакин, Р.Г. Валеев, В.В. Лещинская, А.Э. Сизиков,
Л.И. Афтанас, В.А. Козлов**

АНАЛИЗ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОКОЯ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ: (II) РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
ГУ НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск

Проведено исследование спектров мощности ЭЭГ и межполушарных активационных асимметрий у здоровых испытуемых (КИ) и больных ревматоидным артритом (РА) в условиях физиологического покоя, нейтральной и отрицательной эмоциональной активации. Установлено, что у больных РА в покое снижены показатели мощности в $\alpha 2$ -, $\beta 2$ -диапазонах в передней коре. При аверсивной видеостимуляции наблюдается снижение амплитуды реакции десинхронизации в δ -диапазоне по всей коре наряду со снижением реакции десинхронизации в $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -диапазоне в передней коре. Анализ межполушарных активационных асимметрий выявил в покое относительно большую тоническую активность лобной коры левого полушария в $\alpha 2$ -диапазоне, а при моделировании отрицательной эмоциональной активации межполушарные активационные асимметрии не обнаружены. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарушении у больных РА функционирования специализированных мозговых систем тонической и эмоциональной активации, а также межполушарных региональных активационных асимметрий, опосредующих стратегии эмоционального поведения и индивидуальные особенности нейровегетативной регуляции.

Ключевые слова: ЭЭГ, межполушарные активационные асимметрии, физиологический покой, эмоциональная активация, здоровые испытуемые, ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой воспалительное заболевание суставов с хроническим прогрессирующим течением, в основе которого лежит патология иммунитета аутоиммунного характера. В силу большой распространенности, высокой частоты поражения лиц трудоспособного возраста, значительного процента инвалидизации больных РА представляет серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на успехи, достигнутые в патогенетическом лечении данного заболевания, эффективность реабилитационных мероприятий остается на достаточно низком уровне. В существенной степени такое положение дел обусловлено недостаточными представлениями о психонейросоматических аспектах РА [2, 4, 5]. Между тем, по данным психологических исследований, известно, что РА ассоциируется с подавленным стремлением к агрессии, повышенной враждебностью и значительными эмоциональными влияниями на мышечное выражение чувств при исключительно высоком уровне контроля. В немногочисленных клинико-физиологических

исследованиях обнаружены объективные показатели нарушения нейровисцеральных взаимоотношений у больных РА. Анализ различных компонентов хемо-соматосенсорных и сомато-сенсорных вызванных потенциалов показывает, что у больных РА нарушена переработка болевых стимулов [17]. Результаты позитронно-эмиссионной томографии указывают на изменения опийной системы во фронтальной, цингулярной и височной коре [7], а данные магнито-резонансного сканирования свидетельствуют о нарушенном взаимодействии между подкорковым белым веществом и лобно-теменными долями коры больших полушарий в результате развивающихся микроангиопатий [6]. На уровне вегетативной регуляции у больных ревматоидным артритом наблюдается усиление симпатической активации [11].

Целью настоящей работы было исследование нейрофизиологических нарушений у больных ревматоидным артритом.

В исследовании приняли участие больные ревматоидным артритом (РА, n=21, 2 мужчин

и 19 женщин) в стадии обострения, в возрасте 25-55 лет. Больные находились в клинике НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Длительность заболевания составляла не менее двух лет. Группу контрольных испытуемых (КИ) составили сопоставимые по возрасту практически здоровые добровольцы ($n=20$, 6 мужчин и 14 женщин). Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ГУ НИИ физиологии СО РАМН.

Предварительно, перед началом нейрофизиологического исследования у испытуемых обеих групп оценивали уровни личностной тревожности (STAI-t) Ч. Спилбергера, алекситимии (TAS-20), экстревенсии/интревенсии, нейротизма и психотизма (EPQ), депрессивности (BDI) и агрессивности (опросник Басс-Дарки). Состояние физиологического покоя регистрировали при открытых (ОГ) и закрытых (ЗГ) глазах в следующей последовательности: ОГ (90 с), ЗГ (90 с), ОГ (90 с), ЗГ (180 с).

Для динамической эмоциогенной стимуляции использовали два аффективных видеофильма аверсивного содержания. В качестве референтного условия использовали два эмоционально нейтральных видеосфрагмента, которые предъявлялись в начале и в конце видеостимуляции [3]. Многоканальную ЭЭГ (отведения Fz, Cz, Pz, Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2) регистрировали монополярно с объединенным ушным электродом в полосе пропускания 0,3-30 Гц и при частоте дискретизации 125 Гц. В анализ включали по три фрагмента безартефактной ЭЭГ для каждого экспериментального условия (открытые глаза, закрытые глаза, нейтральные и эмоциональные фильмы) длиной 8,192 с. Фрагменты ЭЭГ разделяли на две эпохи по 4,096 с (2048 отсчетов АЦП) и подвергали быстрому преобразованию Фурье (FFT) с использованием окна Парзена. Для каждого испытуемого и экспериментального условия полученные значения

мощности усредняли в пределах дельта- (2-4 Гц), тета1- (4-6 Гц), тета2- (6-8 Гц), альфа1- (8-10 Гц), альфа2- (10-12 Гц), бета1- (12-18 Гц), бета2- (18-22 Гц), бета3- (22-30 Гц) частотных полос и подвергали логарифмированию для нормализации распределения. Полученные данные анализировали с помощью методов параметрической (t-тест Стьюдента) и непараметрической (тесты Вилкоксона и Мана-Уитни) статистики с использованием пакета Statistica v 6.0.

Результаты исследования

По данным психологического тестирования, эмоциональный профиль больных РА характеризовался повышенными уровнями личностной тревожности ($M_{КИ}=42,87$, $m\pm 8,62$; $M_{РА}=49,81$, $m\pm 7,76$), депрессии ($M_{КИ}=5,47$, $m\pm 3,89$; $M_{РА}=11,90$, $m\pm 8,09$) и алекситимии ($M_{КИ}=41,47$, $m\pm 9,52$; $M_{РА}=52,71$, $m\pm 10,0$). Поведенческие стратегии больных РА отличались сниженными уровнями физической агрессии ($M_{КИ}=50,60$, $m\pm 14,87$; $M_{РА}=20,95$, $m\pm 12,97$) и индекса агрессии ($M_{КИ}=51,26$, $m\pm 14,38$; $M_{РА}=37,14$, $m\pm 8,94$). В то же время значимо более высокими оказались показатели вербальной агрессии ($M_{КИ}=46,53$, $m\pm 19,78$; $M_{РА}=61,90$, $m\pm 18,80$), обиды ($M_{КИ}=29,47$, $m\pm 21,11$; $M_{РА}=64,95$, $m\pm 10,95$), подозрительности ($M_{КИ}=29,33$, $m\pm 22,65$; $M_{РА}=43,43$, $m\pm 17,90$), аутоагрессии ($M_{КИ}=49,87$, $m\pm 21,15$; $M_{РА}=79,62$, $m\pm 14,72$), враждебности ($M_{КИ}=0,23$, $m\pm 0,18$; $M_{РА}=0,35$, $m\pm 0,19$) и индекса враждебности ($M_{КИ}=29,10$, $m\pm 19,55$; $M_{РА}=63,43$, $m\pm 10,29$). Повышенными также оказались показатели защитных механизмов — регрессии ($M_{КИ}=0,19$, $m\pm 0,15$; $M_{РА}=0,36$, $m\pm 0,16$) и проекции ($M_{КИ}=0,29$, $m\pm 0,26$; $M_{РА}=0,67$, $m\pm 0,18$) (все сравнения при $p<0,05$).

В состоянии покоя (ЗГ) больные РА характеризовались сниженными значениями альфа-2-мощности в передней коре (Fp1, Fp2, F7, F8) и бета-2-мощности во фронто-полярных (Fp1/Fp2) отведениях (Рис. 1). При усилении активации в

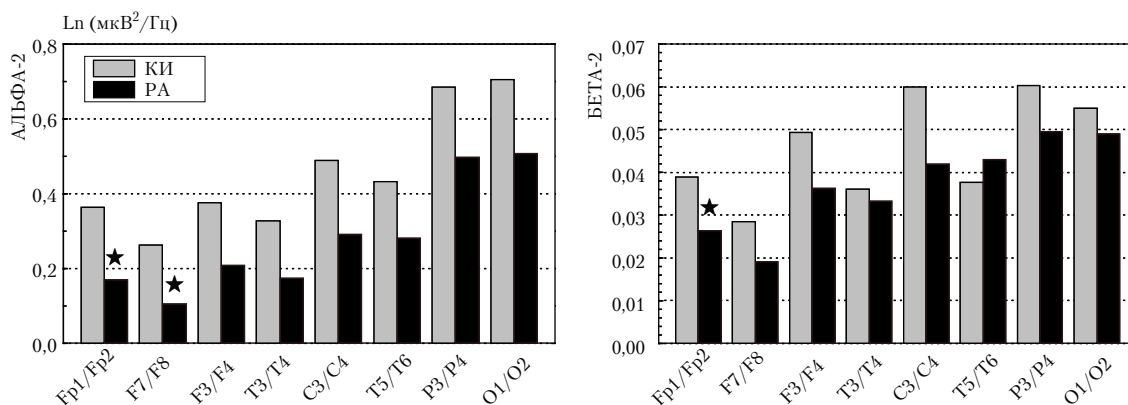


Рис. 1. Распределение абсолютных значений мощности в альфа-2- и бета-2-диапазонах ЭЭГ у контрольных испытуемых (КИ) и больных ревматоидным артритом (РА) в состоянии физиологического покоя (закрытые глаза) * — достоверность различий между КИ и РА при $p<0,05$.

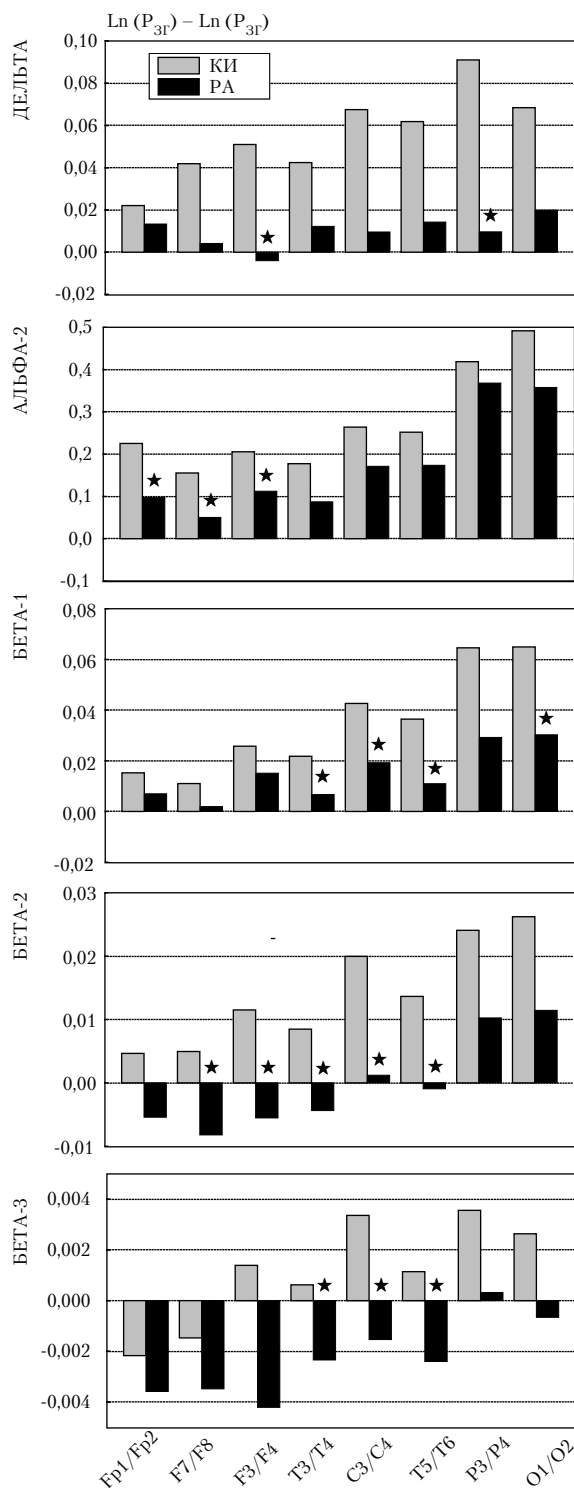


Рис. 2. Особенности реактивности ЭЭГ по данным спектральной мощности в дельта-, альфа-2-, бета-1-, бета-2- и бета-3-диапазонах в условиях слабой сенсорной активации (реакция открывания глаз) у контрольных испытуемых (КИ) и больных ревматоидным артритом (РА).

* — достоверность различий между КИ и РА при $p < 0.05$ (реакция десинхронизации — направленность вверх от нулевой линии).

ответ на открывание глаз больные РА по сравнению с КИ характеризуются снижением амплитуды реакции дельта-десинхронизации в теменной коре (P3, P4) с тенденцией к синхронизации в лобной коре (F3/F4), ослаблением альфа-2-десинхронизации в передней коре (Fp1/Fp2, F7/F8, F3/F4) и бета-1-десинхронизации в средневисочной, центральной, задневисочной и затылочной коре (T3/T4, C3/C4, T5/T6, O1/O2). Кроме того, у больных РА обнаружена инверсия реакции в бета-2-полосе, отражающаяся в синхронизации активности по всему корковому плану. В бета-3-диапазоне наблюдали аналогичную, хотя и более выраженную реакцию (Рис. 2). При восприятии эмоционально нейтральной информации различия в реактивности между КИ и больными выражены достаточно слабо. Однако в альфа-1-полосе больные РА демонстрируют в зрительной коре значимое снижение реакции десинхронизации с тенденцией к ее инвертированию. В условиях отрицательной эмоциональной активации (предъявление авersive видеокадра) КИ обнаруживают выраженную десинхронизацию мощности в дельта-, альфа-1- и альфа-2-полосах. У больных РА наблюдали недостоверную тенденцию к общему снижению реакции десинхронизации в дельта-диапазоне по всему корковому плану наряду с достоверным ее ослаблением в альфа-1- и альфа-2-полосах в передней коре. Причем в альфа-1-диапазоне наблюдали тенденцию к инвертированию реакции (Рис. 3).

Анализ межполушарных активационных асимметрий также обнаружил существенные отличия больных РА от КИ.

В условиях контролируемого покоя (усреднено для условий закрытых и открытых глаз) у КИ наблюдали правополушарное доминирование тета-1- и альфа-1-мощности в задневисочной (T6) и альфа-2-мощности в теменной (P4) коре. В свою очередь, для больных РА характерно меньшее количество межполушарных активационных асимметрий. И только в альфа-2-диапазоне большая мощность в лобной коре правого полушария свидетельствует об относительной активации симметричных отделов коры левого полушария у больных РА (Рис. 4). У КИ сходная картина межполушарных взаимоотношений сохранялась и при просмотре нейтрального видеокадра, в то время как у больных РА значимых межполушарных различий не обнаружено ни в одном из исследованных диапазонов. При моделировании условия отрицательной эмоциональной активации относительные межполушарные асимметрии у КИ характеризовались эффектами левополушарного доминирования дельта-мощности в передневисочной коре (F7) и бета-2 мощности в теменной

коре (P3), а также правополушарного доминирования тета-2-мощности в задневисочной (T6) и теменной (P4) коре. У больных РА наблюдали отсутствие латерализованных реакций на аверсивную стимуляцию.

Обсуждение

Как видно из представленных данных, в состоянии физиологического покоя (закрытые глаза) больные РА характеризуются сниженными значениями мощности в альфа-2- и бета-2-диапазонах с вовлечением передних областей коры. С учетом существующих в настоящее время представлений о функциональной роли различных диапазонов активности ЭЭГ [1, 9], можно констатировать, что наблюдаемое у больных РА снижение мощности в среднечастотных диапазонах отражает исходную (тоническую) избыточность неспецифической мозговой активации по сравнению со здоровыми людьми. Тоническая избыточность восходящей неспецифической активации при РА согласуется со сведениями о преобладании у этих больных в состоянии физиологического покоя на уровне нейровегетативной регуляции признаков симпатикотонии [11].

Однако при предъявлении на этом фоне функциональных нагрузок, требующих дополнительного напряжения активационных механизмов мозга, проявляется недостаточность его резервных возможностей. При усилении активации с помощью слабой сенсорной стимуляции (реакция на открывание глаз, восприятие и переработка нейтральной информации) больные РА обнаруживают снижение амплитуды реакции десинхронизации в дельта- и альфа-1-диапазонах с тенденцией к извращенной реакции усиления мощности в передней коре. Одновременно, в отличие от КИ, наблюдается усиление мощности в

бета-2- и бета-3-диапазонах. Сочетанное ослабление реакций дельта- и альфа-1-десинхронизации наряду с одновременным усилением высокочастотной активности ЭЭГ в ответ на эмоционально нейтральную информацию указывает на необходимость «подключения» дополнительных осцилляторных ресурсов для реализации реакции более выраженной активации. Вовлечение в эту реакцию «высокочастотных» нейронных сетей, участвующих в механизмах неспецифической и специфической (когнитивной и эмоциональной) активации коры больших полушарий [3, 18], по-видимому, отражает компенсаторную реакцию у больных РА. В условиях отрицательной эмоциональной активации (предъявление аверсивного видеоклипа) больные РА демонстрируют практически полное подавление реакции альфа-1-десинхронизации с вовлечением всего коркового плана и усиление мощности альфа-2-диапазона в передней коре. Вероятно, что отрицательная эмоциональная активация, возникающая на фоне ограниченных резервных возможностей мозговых активирующих систем у больных, сопровождается развитием процессов охранительного торможения, отражающихся в усилении альфа-1-синхронизации [14, 16].

Анализ межполушарных активационных асимметрий также обнаружил существенные отличия больных РА от КИ, что в целом согласуется со сравнительно немногочисленными данными литературы о нарушении межполушарных активационных асимметрий при психосоматических расстройствах [1, 10, 20]. В соответствии с современными представлениями о роли межполушарных асимметрий в регуляции эмоций и эмоционального поведения, относительно большая активность лобной коры правого полушария

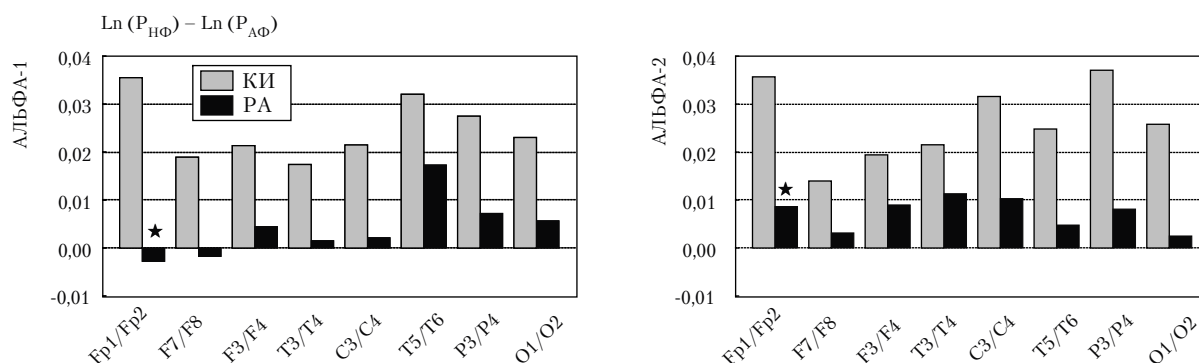


Рис. 3. Особенности реактивности ЭЭГ по данным спектральной мощности в альфа-1- и альфа-2-диапазонах в условиях отрицательной эмоциональной стимуляции (просмотр аверсивного видеоклипа) у контрольных испытуемых (КИ) и больных ревматоидным артритом (РА).

* — достоверность различий между КИ и РА при $p < 0,05$ (реакция десинхронизации — направленность вверх от нулевой линии, реакция синхронизации — вниз от нулевой линии).

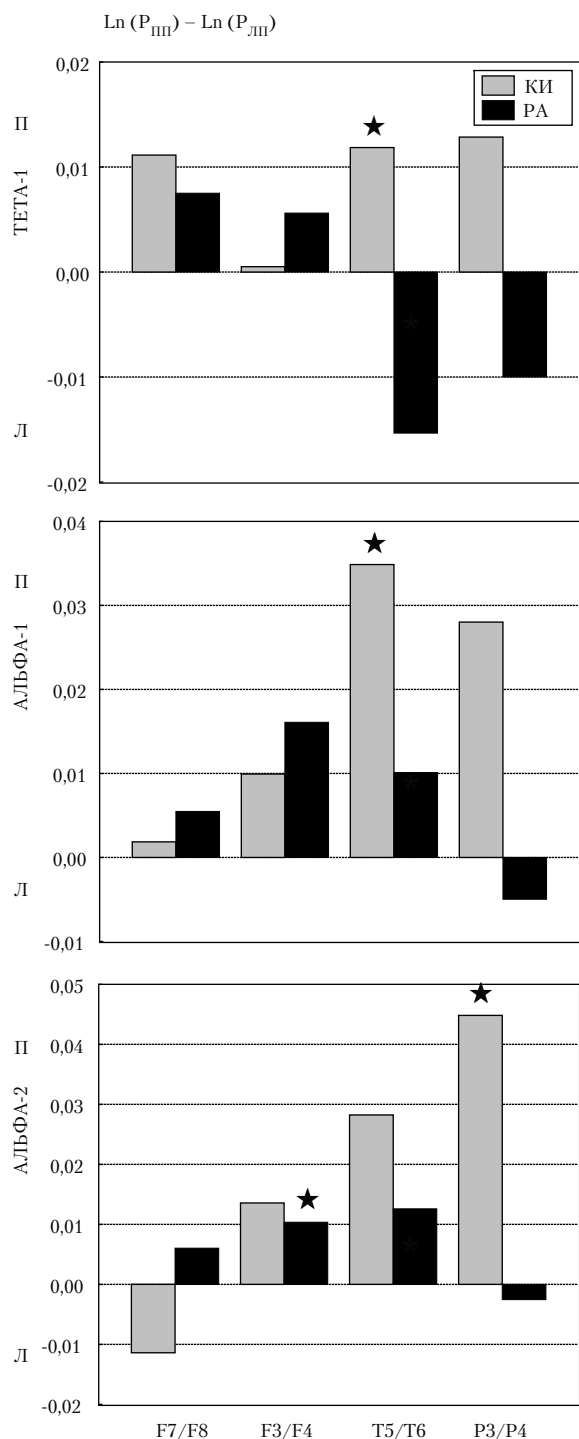


Рис. 4. Межполушарное распределение спектров мощности ЭЭГ в тета-1-, альфа-1- и альфа-2-диапазонах у контрольных испытуемых (КИ) и больных ревматоидным артритом (РА) в состоянии физиологического покоя (усреднено для условий открытых и закрытых глаз)

* — достоверность различий между значениями мощности в правом ($\ln(P_{ПП})$) и левом ($\ln(P_{ЛП})$) полушариях при $p < 0,05$. Столбик вверх — больше мощности в правом, столбик вниз — больше мощности в левом полушарии.

связывается с активностью системы торможения поведения и отрицательным аффектом, а преобладание активности в симметричной коре левого полушария — с работой системы активации поведения [8, 19]. В отношении задних областей коры больших полушарий, асимметричную активацию теменно-височных областей коры правого полушария соотносят с механизмами мотивационного внимания [4], активностью системы торможения поведения [15], а также с процессами неспецифической эмоциональной и вегетативной активации [10, 12]. В то же время относительно большая активность симметричных отделов левого полушария ассоциируется с когнитивными механизмами тревоги [1].

Состояние контролируемого покоя позволяет характеризовать наличие и направленность так называемых тонических активационных асимметрий. Из представленных данных отчетливо видно, что если здоровые испытуемые характеризуются относительным преобладанием активационных процессов в теменных и задневисочных зонах коры левого полушария в тета-1-, альфа-1- и альфа-2-полосах, то больные РА обнаруживают относительно большую тоническую активность лобной коры левого полушария в альфа-2-диапазоне. Преобладание у КИ в состоянии покоя активности задних отделов коры левого полушария может отражать относительно более высокую активность системы активации поведения и стратегий активного поведения. В свою очередь, относительно большая активность лобных отделов коры левого полушария у больных РА может ассоциироваться с элементами повышенной враждебности, высокого контроля поведения и личностной тревожности [3]. Совершенно иная картина наблюдается в условиях моделирования отрицательной эмоциональной активации. Здоровые испытуемые демонстрируют сдвиг в сторону относительно большей активности передневисочной, задневисочной и теменной коры правого полушария, отражающий повышение активности системы торможения поведения в попытке отстранения от предъявляемой авersive информации [3] и усиление симпатических нейровегетативных влияний [13]. Напротив, у больных РА во всех исследованных диапазонах межполушарные активационные асимметрии не обнаружены.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарушении у больных РА функционирования специализированных мозговых систем тонической и эмоциональной активации, а также межполушарных региональных активационных асимметрий, опосредующих стратегии эмоционального поведения и индивидуальные особенности нейровегетативной регуляции.

**EEG activity under controlled rest and during aversive emotional arousal in patients with psychosomatic diseases:
(II) rheumatoid arthritis.**

S.V. Trufakin, R.G. Valeyev, V.V. Leschinskaya, A.E. Sizikov, L.I. Aftanas, V.A. Kozlov

Power spectrums of EEG and hemispheric activation asymmetries were studied in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls under controlled rest and during neutral and aversive emotional arousal. It was revealed that under the controlled rest condition patients manifested decreased EEG power values in the $\alpha 2$ -, $\beta 2$ -frequency bands over anterior cortex. In patients the aversive stimulation ex-tent of $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -desynchronization over anterior cortex and δ -desynchronization over the whole cortical plane was also reduced. Analysis of hemispheric activation asymmetries in patients with RA showed relatively greater tonic activity of the frontal cortex the left hemispheric in the $\alpha 2$ -frequency under the controlled rest condition, whereas during aversive stimulation the hemispheric activation asymmetries were not indexed. It is concluded that patients with rheumatoid arthritis manifest disturbance of cortical arousal under studied conditions.

Литература

1. Афтanas Л.И. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ / Л.И. Афтanas // Новосибирск. — 2000. — 126 с.
2. Зайцева Т.В. Оценка качества жизни больных ревматоидным артритом / Т.В. Зайцева, Г.Г. Багирова // Терапевтический архив. — 2000. — № 12. — С. 38-41.
3. Нейрофизиологические корреляты вызванных дискретных эмоций у человека: индивидуальный анализ / Л.И.Афтanas, Н.В. Рева, Л.Н. Савотина, В.П. Махнев // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90. — № 12. — С. 1457-1471.
4. Никольская Е.А. Психологические и психопатологические аспекты ревматоидного артрита / Е.А. Никольская // Терапевтический архив. — 1990. — № 10. — С. 109-116.
5. A dual pathway model of daily stressor effects on rheumatoid arthritis / G. Affleck, S. Urrows, H. Tennen, P. Higgins, D. Pav, R. Aloisi // Ann. Behav. Med. — 1997. — Vol. 19 (2). — P. 161-170.
6. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study / M. Bartolini, M. Candela, M. Brugni, L. Catena, F. Mari, G. Pomponio, L. Provinciali, G. Danieli // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — Vol. 20 (4). — P. 491-497.
7. Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheu-

matoid arthritis / A.K. Jones, V.J. Cunningham, S. Harkawa, T. Fujiwara, S.K. Luthra, S. Silva, S. Derbyshire, T. Jones // Br. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 33 (10). — P. 909-916.

8. Coan J.A. Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems / J.A. Coan, J.J. Allen // Psychophysiology. — 2003. — Vol. 40 (1). — P. 106-114.

9. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes / E. Basar, C. Basar-Eroglu, S. Karakas, M. Schürmann // Int. J. Psychophysiol. — 2001. — Vol. 39. — P. 241-248.

10. Hagemann D. Central and autonomic nervous system integration in emotion / D. Hagemann, S.R. Waldstein, J.F. Thayer // Brain and Cognition. — 2003. — Vol. 52. — P. 79-87.

11. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis / H. Evrengul, D. Dursunoglu, V. Cobankara, B. Polat, D. Selegi, S. Kabukcu, A. Kaftan, E. Semiz, M. Kilic // Rheumatol. Int. — 2004. — Vol. 24 (4). — P. 198-202.

12. Heller W. The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity / W. Heller, J.B. Nitschke // Cognition and Emotion. — 1998. — Vol. 12 (3). — P. 421-447.

13. Hemisphere asymmetry in sympathetic control of the human myocardium / W. Wittling, A. Block, E. Schweiger, S. Genzel // Brain Cogn. — 1998. — Vol. 38 (1). — P. 17-35.

14. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis / W. Klimesch // Brain Research Reviews. — 1999. — Vol. 29. — P. 169-195.

15. Knyazev G.G. Psychophysiological correlates of behavioral inhibition and activation / G.G. Knyazev, H.R. Slobodskaya, G.D. Wilson // Personality and Individual Differences. — 2002. — Vol. 33. — P. 647-660.

16. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks / F. Lopes da Silva // EEG clin. Neurophysiol. — 1991. — Vol. 79. — P. 81-93.

17. Patients with rheumatoid arthritis adapt differently to repetitive painful stimuli compared to healthy controls / J. Wendler, T. Hummel, M. Reissinger, B. Manger, E. Pauli, J.R. Kalden, G. Kobal // J. Clin. Neurosci. — 2001. — Vol. 8 (3). — P. 272-277.

18. Rennie C.J. Mechanisms of cortical electrical activity and emergence of gamma rhythm / C.J. Rennie, J.J. Wright, P.A. Robinson // Journal of Theoretical Biology. — 2000. — Vol. 205. — P. 17-35.

19. Shankman S.A. The relation between depression and anxiety: an evaluation of the tripartite, approach-withdrawal and valence-arousal models / S.A. Shankman, D.N. Klein // Clin. Psychol. Rev. — 2003. — Vol. 23. — P. 605-637.

20. Wittling W. The right hemisphere and the human stress response / W. Wittling // Acta Physiol. Scand. Suppl. — 1997. — Vol. 640. — P. 55-59.