

На правах рукописи



Осипова Диана Владимировна

**Особенности когнитивных нарушений у пациентов с хроническим
болевым синдромом**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Филатова Елена Глебовна

Официальные оппоненты:

Рачин Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нейрореабилитации и клинической психологии, заведующим отделом; заместитель директора по научной работе; главный научный сотрудник

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» сентября 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГБАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский б-р, 37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208. 001.12

доктор медицинских наук, профессор  Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая боль (ХБ) – сложное многофакторное состояние, оказывающее существенное влияние на такие аспекты, как физическое самочувствие, трудоспособность, настроение, социальную жизнь, сон и способность выполнять ежедневные дела. Она имеет важное значение для общества, являясь экономическим вызовом для организации здравоохранения [Kohrt A., 2018]. Хроническая боль в спине занимает лидирующее положение среди причин нетрудоспособности, второе место принадлежит головным болям, в частности мигрени и на третьем месте стоит боль в шее и другие виды мышечно-скелетных болей [Нау S.I., 2017].

Помимо постоянной боли и сопутствующих эмоциональных и поведенческих нарушений, серьезное снижение трудоспособности может быть также связанным с когнитивными нарушениями (КН). Когнитивные жалобы у пациентов с хронической болью встречаются чаще, чем при других заболеваниях в общей медицинской практике. Пациенты с хронической болью в спине (ХБС) активно предъявляют жалобы на снижение памяти, забывчивость, невозможность концентрации внимания, трудности с планированием дел, что приводит к значительному снижению качества жизни [Weiner D.K., 2006].

Долгое время считалось, что большинство предъявляемых когнитивных нарушений являются субъективными, однако Landri с соавт. в 2013 подтвердили наличие объективных нарушений у пациентов с ХБ. При этом показано, что нарушение исполнительной функции (ИФ), которая включает контроль внимания, рабочую память, планирование и другие функции, а не сама боль является основной причиной нарушения физического функционирования.

Как известно, центральная сенситизация (ЦС) играет ключевую роль в хронизации болевого синдрома. В основе ее лежит амплификация входящих ноцицептивных импульсов в центральной нервной системе, вследствие чего происходит повышение чувствительности к боли и изменение сенсорного ответа на адекватные (не болевые) импульсы. При этом боль при синдромах ЦС может

сопровождаться также неболевыми симптомами, снижающими качество жизни пациентов, среди которых – снижение концентрации внимания, депрессия и тревога [Bertolucci P., 2013].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на частую встречаемость жалоб пациентов в клинической практике, распространенность, выраженность и структура объективных КН при хроническом болевом синдроме изучены недостаточно, факторы, приводящие к развитию нарушений памяти и внимания при разных формах хронической боли, на данный момент неизвестны. На сегодняшний день недостаточное внимание уделяется проблемам своевременного выявления КН; при лечении хронического болевого синдрома не учитывается их наличие.

Таким образом, сравнительное исследование когнитивных функций у пациентов, страдающих хронической болью различной локализации, позволит не только уточнить характер КН, но и механизмы их взаимосвязи с хроническим болевым синдромом. Исследование особенностей КН при ХБ, способствует разработке адекватного лечения хронического болевого синдрома, направленного также на прекращение дальнейшего прогрессирования коморбидных КН и восстановления нормального когнитивного функционирования.

Цель исследования: Целью настоящего исследования являлось определение выраженности и клинической структуры КН у пациентов с хроническим болевым синдромом различной локализации, а также факторов, влияющих на их развитие.

Задачи исследования

1. Сравнить клинические, социо-демографические характеристики, трудоспособность и наличие феномена ЦС у пациентов с острой болью в спине (ОБС) и ХБС.
2. Изучить выраженность и клиническую структуру КН при ХБС по сравнению с популяционными нормативами.

3. Определить выраженность КН в зависимости от длительности болевого синдрома и выраженности ЦС у пациентов с болью в спине.
4. Изучить выраженность и клиническую структуру КН при хронической мигрени (ХМ).
5. Оценить влияние жалоб на нарушения памяти, наличие депрессии и тревоги, а также признаков ЦС на выраженность объективных КН у пациентов с ХБС и ХМ
6. Сравнить выраженность и структуру КН и факторов на них влияющих при ХБС, ХМ.

Научная новизна

В нашей работе впервые в России проведен анализ выраженности, клинической структуры КН при болевых синдромах различной локализации, также впервые был оценен вклад различных факторов, оказывающих влияние на эти нарушения. Было выявлено снижение показателей нейропсихологических тестов при ХБС и ХМ по сравнению с популяционными нормативами, что говорит о нарушении различных аспектов когнитивных функций у пациентов с ХБ. Получены новые факты о том, что у пациентов с хроническими болевыми синдромами имеется когнитивная дисфункция в виде нарушения скорости обработки информации, концентрации и поддержание внимания, нарушения исполнительной функции и памяти.

Продемонстрировано, что выраженность КН, определяется длительностью течения болевого синдрома и наличием центральной сенситизации или дисфункциональными изменениями в ЦНС, играющими ключевую роль не только в поддержании боли в хроническом состоянии, но и возникновении целого ряда коморбидных нарушений, в том числе когнитивных. Впервые показано, что КН при хронических болях не зависят от её локализации: выявлены аналогичные когнитивные нарушения у пациентов с ХБС и ХМ и одинаковые факторы на них влияющие. С помощью нейропсихологического тестирования продемонстрировано, что наличие жалоб на нарушения памяти у пациентов с

хроническим болевым синдромом указывают на наличие объективных умеренных КН.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В нашем исследовании была подтверждена гипотеза о ведущей роли ЦС в патогенезе КН у пациентов с хроническим болевым синдромом. Показана высокая коморбидность хронического болевого синдрома с когнитивными нарушениями и депрессией. Было показано, что у пациентов с ХБ присутствуют не только субъективные КН, такие как нарушение памяти, внимания, трудности с планированием дел, но и объективные КН. Кроме того показано, что наличие субъективных КН отражает выраженность и тяжесть имеющихся у пациентов объективных КН, что необходимо учитывать при ведении пациентов с ХБ. Наряду с возрастом и уровнем образования, продемонстрировано влияние депрессии на выраженность КН, а также длительности болевого синдрома. Учитывая высокую распространенность КН при хроническом болевом синдроме, теоретически обоснован персонализированный подход к лечению каждого пациента с ХБ, с учетом коморбидных когнитивных изменений.

Методология и методы исследования

Проведено простое сравнительное исследование. Были сформированы три группы пациентов с острой болью в спине, хронической болью в спине и хронической мигренью. Обследование включало клинико-неврологическое, анкетное и инструментальное исследование. Для статистической обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы в программе STATISTICA 12.0 (StatSoft, Inc.); для выявления связи между признаками: метод корреляции Спирмена. Результаты когнитивных тестов сравнивались с опубликованными нормативами при помощи t-теста Стьюдента.

Положения, выносимые на защиту

1. Когнитивное функционирование пациентов с хронической болью снижено как по сравнению с возрастными нормативами, так и пациентами, страдающими острой

болью. У пациентов с хроническим болевым синдромом отмечаются как субъективные, так и объективные КН, в виде нарушений памяти, внимания и исполнительных функций.

2. КН у пациентов с хроническим болевым синдромом различной локализации имеют сходную выраженность, структуру и общность факторов, оказывающих влияние на их развитие.
3. Феномен ЦС лежит в основе не только хронического болевого синдрома, он также является причиной развития коморбидных КН и депрессии.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности научных положений диссертационной работы определяется применением адекватных научных методов исследования и обследованием достаточного числа пациентов. Результаты исследования научно обоснованы и обсуждены с использованием широкого спектра научной литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Выводы диссертации соответствуют поставленным целям и задачам. Высокая степень достоверности обусловлена также высокоточной статистической обработкой результатов с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа Statistika 12.0.

Апробация результатов работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на Междисциплинарном Международном конгрессе «Manage pain», (ноябрь, 2018г., Москва), на конференции «Вейновские чтения», (март, 2019 Москва). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) 17 февраля 2022 года Протокол №2.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты используются при обследовании и лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами, в том числе хроническая боль

в спине, хроническая мигрень и другие формы ежедневной ГБ в Клинике головной боли и вегетативных расстройств академика Александра Вейна ООО Цефалголог, при подготовке ординаторов и лекционном материале для постдипломного образования по специальности «неврология» на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в планировании исследования, провела анализ иностранных научных публикаций на тему хронический болевой синдром и когнитивные нарушения, а также ряда отечественных публикаций. В исследование было включено 61 пациент с ХБС, 25 пациентов с ОБС, и 61 пациент с ХМ. Автор самостоятельно проводила интервьюирование, неврологический осмотр, анкетирование, нейрофизиологическое исследование пациентов, а также статистическую обработку полученных данных. Совместно с научным руководителем автор проводила анализ результатов исследования, формулирование положений, выносимых на защиту и выводов. По теме научной работы, при участии научного руководителя сделано 10 публикаций, тезисы опубликованы в материалах российских конференций с международным участием.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 10 работах, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, WoS); 1 зарубежная публикация индексируемая в Scopus и Web of Science, и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 132 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, эмпирической части (материалы и методы), полученные результаты, обсуждения результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Библиографический указатель содержит 213 источников литературы: 12 отечественных и 201 иностранных источника. В работу вошли 18 таблиц, 12 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и методы исследования

В исследовании приняли участие пациенты с хроническим болевым синдромом: 61 пациент с хронической неспецифической болью в спине (ХБС): 43 женщины и 18 мужчин, средний возраст в группе составлял 37 лет; 61 пациент с хронической мигренью (ХМ): соотношение женщин и мужчины в группе составило 52 и 9 соответственно, средний возраст – 33 года. В группу сравнения были включены 25 пациентов с острой болью в спине (ОБС), 13 женщин и 12 мужчин, средний возраст в группе составил 35 лет. Пациенты обследовались в период отсутствия или наименее выраженного болевого синдрома (интенсивность боли во время обследования составила 0–4 балла по 10-бальной визуальной аналоговой шкале) для исключения влияния боли на показатели альгометрии и когнитивных тестов. Все пациенты были в Клинике головной боли и вегетативных расстройств академика Вейна.

Критериями невключения пациентов в исследование были: возраст младше 18 лет и старше 55 лет; пациенты со специфическими болями в спине и шее; пациенты с вторичными ГБ, за исключением лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ); неврологические и соматические заболевания (церебро-васкулярные заболевания, гипотиреоз, выраженные нарушения функции печени и почек, тяжелые системные и метаболические нарушения и др.), хронические инфекции, сопровождающиеся нарушением когнитивных функций; хронический алкоголизм или наркомания; пациенты с тяжелой депрессией и другими психическими

заболеваниями; прием препаратов, имеющих потенциальное воздействие на когнитивные функции и эмоциональную сферу (антидепрессанты, топирамат, бензодиазепины и др.).

Методы исследования

Клиническое неврологическое обследование включало в себя: сбор анамнеза, неврологический осмотр, клиническую диагностику хронической неспецифической боли в спине. При сборе анамнеза учитывались длительность заболевания, длительность текущего обострения, оценивали психологические и социальные факторы болевого синдрома, наличие жалоб на трудности запоминания новой информации, сложности сосредоточиться, рассеянность.

Особое значение придавалось выявлению и исключению признаков специфической боли в спине, болевой синдром соответствовал критериям неспецифической боли в спине: не прогрессирующая с течением времени, облегчающаяся в покое, не распространяющаяся на грудную клетку, живот, прямую кишку, промежность и влагалище, не отмечается усиление болевого синдрома при мочеиспускании и дефекации. При неврологическом обследовании исключались признаки поражения спинного мозга и корешков. В случае необходимости, для исключения специфической боли в спине выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ). Клиническое неврологическое обследование пациентов с ХМ включало в себя: сбор анамнеза, неврологический осмотр, клиническую диагностику мигрени для исключения вторичной природы ГБ при необходимости также проводилось МРТ. Постановка диагноза ХМ основывалась на Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (Headache Classification) (2018 года).

Для определения уровня тревоги и депрессии пациентам была предложена Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS). Степень нетрудоспособности пациентов оценивалась при помощи шкалы нарушения трудоспособности Шихана. Для выявления признаков ЦС и определения ее выраженности использовался Опросник центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory, CSI).

Тестирование когнитивных функций проводилось при помощи теста замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST), который позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память и исследован при различных заболеваниях. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) предназначена для оценки общего когнитивного статуса и разные аспекты когнитивных функций: память, внимание, речь, ориентация, зрительно-пространственная ориентация и исполнительная функция. Для оценки вербальной памяти и обучаемости мы использовали Тест Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT).

Нейрофизиологическое исследование проводилось с помощью альгометрии, которая применяется для объективизации измерения порога боли от давления. Для измерения порогов боли от давления использовался ручной альгометр (Pain Test™ FPK, Wagner Instruments). Измерения для пациентов с ХБС производились в 3 парах точек с двух сторон симметрично:

1. Зона боли. В зависимости от локализации болевого синдрома, при цервикалгии – паравертебральные мышцы (зона иннервации C3 – C8), при люмбалгии – паравертебральные мышцы на уровне поясницы (зона иннервации L1 – L5) с двух сторон.
2. Зона иннервации болевой области, за пределами зоны самой боли. При цервикалгии - тенор кисти (зона иннервации срединного нерва), при люмбалгии - передняя большеберцовая мышца с двух сторон.
3. Отдаленная безболевого область для сравнения. При цервикалгии – передняя большеберцовая мышца, при люмбагии – тенор кисти с двух сторон.

Пороги боли от давления во всех 6 точках суммировались для расчета итогового индекса альгометрии.

Статистический анализ

Статистический анализ производился при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc.). Для оценки правильного распределения демографических, клинических, нейропсихологических характеристик, а также для оценки показателей когнитивных тестов, использовался тест Шапиро-Уилка. С целью

сравнения показателей с нормальным распределением между группами ХМ и ХБС был проведен t-тест Стьюдента.

В большинстве случаев проводился тест Манна–Уитни для сравнения основных показателей. Данные представлены в виде медиана и межквартильный интервал, (граница квартиля 1 (Q1), граница квартиля 3 (Q3)). Для оценки взаимосвязи между исследованными показателями использовался корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В основную группу был включен 61 пациент с неспецифической ХБС, и 25 пациентов с неспецифической ОБС составили группу сравнения. Группа ХБС представлена 43 женщинами и 18 мужчинами (70%/30%). Группа ОБС была представлена 13 женщинами и 12 мужчинами (52%/48%). Средний возраст пациентов в группе с ХБС и ОБС составил 37 и 35,5 лет.

Среди пациентов высшее образование имели 74% с ХБС и 80% с ОБС. Дебют ХБС отмечался в 31 год, средняя длительность его на момент исследования – 7 лет. Среднее количество обострений в год составило 2, последнее обострение продолжалось в среднем 16 недель. При ОБС средний возраст дебюта отмечался в 32 года, среднее количество обострений в год составляло 1 раз в год и соответственно, средняя продолжительность обострения составила 3 недели.

При сравнении клинико-демографических показателей у пациентов с ХБС и ОБС достоверные различия были получены только по показателям, связанным с длительностью болевого синдрома: при ХБС было больше обострений в год и была выявлена большая длительность каждого обострения по сравнению с пациентами ОБС. Представленность групп пациентов с ХБС и ОБС по диагнозу МКБ и по синдромальному диагнозу отражена в таблице 1 и 2 соответственно.

Таблица 1 – Представленность групп с ХБС и ОБС по диагнозу МКБ-10

	ХБС	ОБС	р
Боль внизу спины, n (%)	41 (67,2)	22 (88)	0,06
Цервикалгия, n (%)	20 (32,8)	3 (12)	

Таблица 2 – Синдромальный диагноза в группе с ХБС и ОБС

	ХБС	ОБС	р
МТС, n (%)	43 (71)	19 (76)	0,4
МФБС, n (%)	15 (26)	11 (43)	0,13
ФС, n (%)	48 (79)	18 (71)	0,7
КПС, n (%)	30 (49)	9 (37)	0,4

При сравнении результатов анкетирования пациентов с ХБС и ОБС были получены статистически значимые различия по степени трудоспособности, уровню депрессии и тревоги. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты анкетирования пациентов с ХБС и ОБС

	ХБС	ОБС	р
n	61	25	-
Трудоспособность, Шихан, баллы	20 (14; 24)	9 (6; 13)	0,0 0*
Потерянные дни	0	0	-
Непродуктивные дни	2,5	1,5	0,0 0*
HADS депрессия	6 (4; 8)	3 (2; 5)	0,0 0*
HADS тревога	8 (7; 12)	6 (4; 8)	0,0 0*

Сравнения проводились методом Манна-Уитни. * - статистически значимые различия.

ЦС определялась при помощи анкеты CSI, наличие отмечалась при сумме баллов 40 и выше. У 68% пациентов с ХБС выявлены признаки ЦС, при ОБС клинически значимой ЦС не выявлено. Степень выраженности центральной сенситизации отражена на рисунке 1.

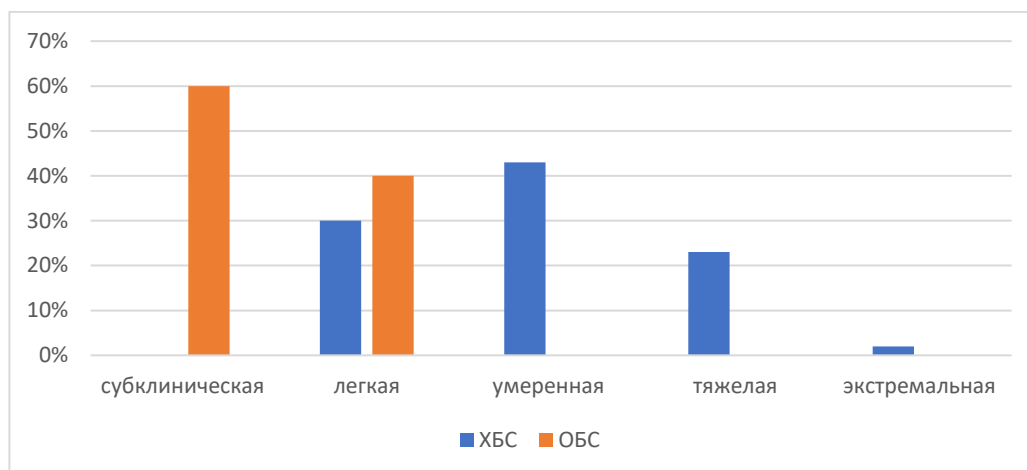


Рисунок 1 – Степень выраженности центральной сенситизации у пациентов с ХБС и ОБС

В ходе анализа результатов заполненных анкет CSI получена представленность коморбидных нарушений у пациентов с болью в спине, представленных на рисунке 2.

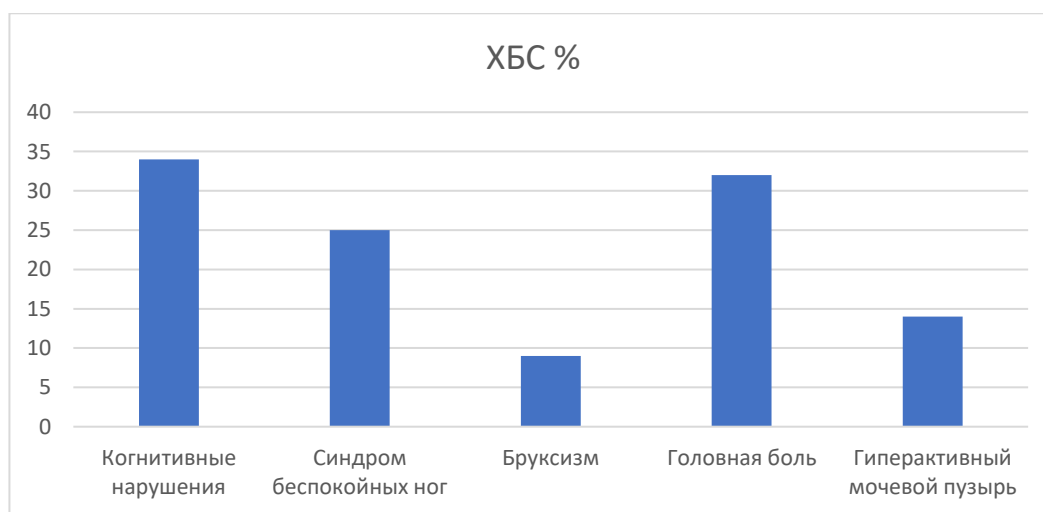


Рисунок 2 – Распространенность коморбидных нарушений при ХБС

Для изучения феномена ЦС в группе пациентов с ХБС (41 чел.) и ОБС (22 чел.) также выполнялась альгометрия. При сравнении результатов в группе ХБС выявлено снижение как суммарного индекса альгометрии, так и порогов боли практически во всех точках, в том числе референтных, что свидетельствует о генерализованном характере болевого синдрома и наличии ЦС при ХБС (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты альгометрии у пациентов с ХБС и ОБС (люмбалгия)

Точка альгометрии	ХБС	ОБС	p
N	41	22	-
Тенор кисти, справа (реф.)	4,5 (4; 5)	6 (5; 6,5)	0,00*
Тенор кисти, слева (реф.)	5 (4; 5)	5,75 (5; 7)	0,00*
Место выхода корешков L5-S1, справа	6 (5; 7)	7 (7; 8)	0,00*
Место выхода корешков L5-S1, слева	6 (5; 7)	8,25 (6,5; 8,5)	0,01*
Tibialis posterior, справа	3 (2; 4)	5,5 (4,5; 6,5)	0,00*
Tibialis posterior, слева	3 (2; 4)	5,75 (4,5; 6,5)	0,00*
Индекс альгометрии	28 (25; 30)	38,5 (36,5; 42)	0,00*

* - статистически значимые различия.

Для оценки когнитивного статуса пациентам с ХБС был предложен набор когнитивных тестов: DSST, RAVLT, MoCA. При сравнении результатов тестирования с нормативами, получены статистически значимые различия по всем показателям (Рисунок 3).

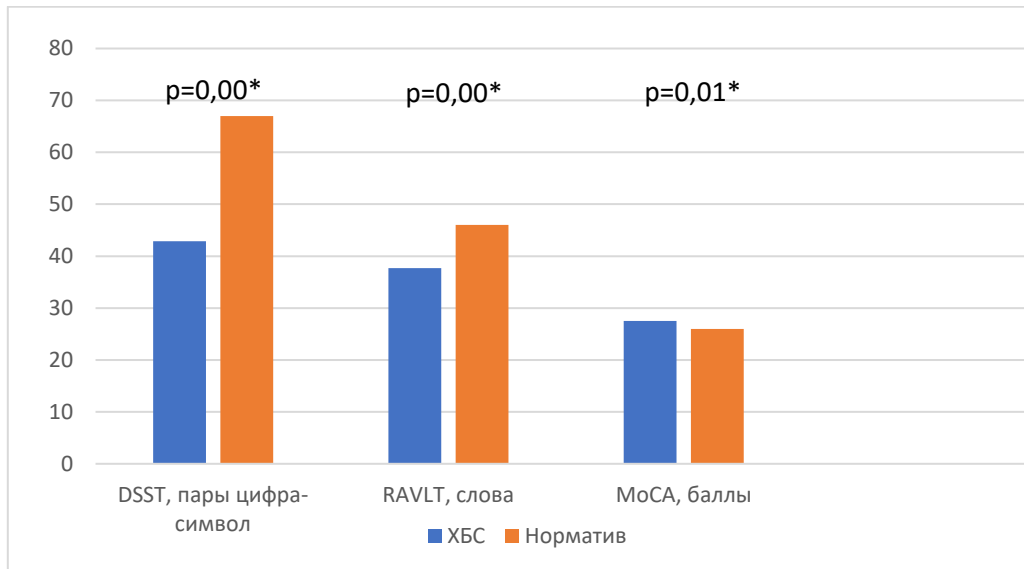


Рисунок 3 – Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов с ХБС * - статистически значимые различия, $p < 0,05$

С целью оценки влияния хронического характера болевого синдрома на выраженность КН проведено сравнение показателей теста DSST (замены цифр символами) у пациентов с ОБС и ХБС. Результат по тесту DSST у пациентов с ХБС статистически отличался от показателей нормативных данных и находился в нижнем quartиле (<36 правильных пар цифра-символ за 90 секунд) у 30% пациентов с ХБС.

У пациентов с ОБС результаты DSST статистически не отличались от нормативов, и лишь у 12% находился в нижнем quartиле. Полученные данные свидетельствует о наличии у пациентов с ХБС серьезных нарушениях различных аспектов когнитивных функций, таких как внимание, обучаемость и скорость обработки информации, рабочая память (компонент ИФ). Сравнение средних показателей теста DSST у пациентов с ХБС и ОБС представлено на рисунке 4.

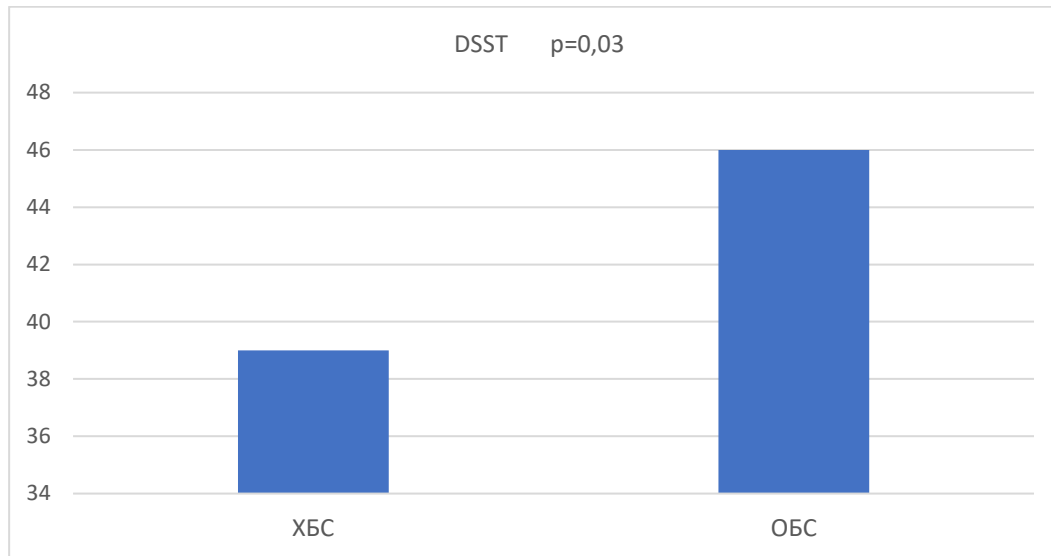


Рисунок 4 – Показатели теста DSST у пациентов с ХБС и ОБС

Объективные показатели когнитивных функций статистически различались у пациентов, предъявлявших и не предъявлявших жалобы на КН. В группе, предъявляющей активные жалобы на нарушение памяти и внимания, отмечается статистически значимое снижение по результатам тестов DSST, RAVLT (общее запоминание) и MoCA. В этой группе также отмечен более высокий уровень депрессии и тревоги. При сравнении пациентов с признаками ЦС и без признаков ЦС отмечалось статистически значимое различие по суммарному индексу альгометрии (нейрофизиологический эквивалент ЦС), уровню депрессии. Однако, по тесту DSST, объективно отражающему состояние когнитивных функций при ХБС отличий получено не было.

Для оценки влияния депрессии на результаты когнитивных тестов все пациенты из группы ХБС были разделены на 2 подгруппы по наличию депрессии (точка отсечения 7 баллов по шкале HADS). В группе пациентов с депрессией выявлено статистически значимое снижение по результатам выполнения объективных когнитивных тестов (DSST, MoCA, RAVLT), что указывает на влияние коморбидной депрессии на когнитивные функции у пациентов с ХБС. Пациенты с депрессией достоверно старше, дебют ХБС позже, более длительный анамнез хронического болевого синдрома и большая длительность обострения. В ходе сравнения получены также статистически значимые отличия в группах по

степени выраженности ЦС - анкета CSI и индексу альгометрии. Также в группе с наличием депрессии наблюдалось более выраженное снижение трудоспособности.

Для объективной оценки влияния хронического болевого синдрома на когнитивные показатели (память и внимание) нами, в качестве группы сравнения, был отобран 61 пациент с ХМ с аналогичными клинико-демографическими показателями. У пациентов из обеих групп отсутствовали статистически значимые различия в выраженности депрессии и тревоги, в степени трудоспособности по анкете Шихана и по анкете CSI. Группы по показателям объективных когнитивных тестов, статистически не отличались между собой, результаты тестов в обеих группах были одинаково низкими и отличались от популяционных нормативов (Рисунок 5).

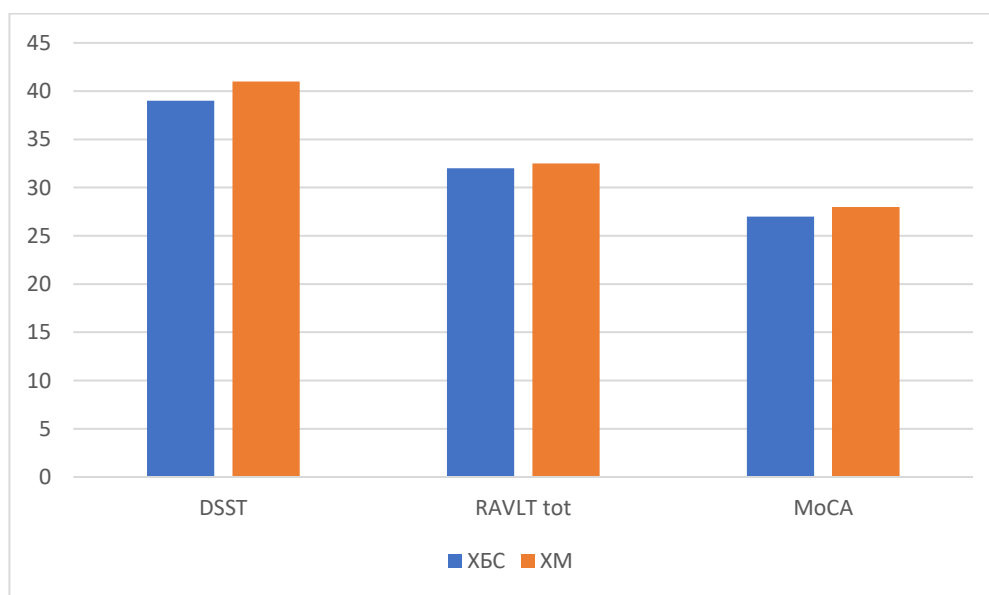


Рисунок 5 – Сравнение результатов объективных когнитивных тестов у пациентов с ХБС и ХМ

Как и в группе с ХБС, в группе пациентов с ХМ пациенты с наличием жалоб на нарушение памяти и внимания статистически различались по тесту MoCA и RAVLT (отсроченное воспроизведение), отмечен более высокий уровень депрессии и более высокий балл ЦС. В результате сравнения пациентов с признаками ЦС и без признаков ЦС при ХМ по тесту CSI, аналогично пациентам с ХБС, выявлено статистический значимое различие по уровню депрессии и тревоги. У пациентов с более 40 баллами по шкале CSI был выявлен более низкий

индекс альгометрии, приближающееся к достоверности ($p=0,06$). Так же, как и при ХБС отличий по когнитивному тесту DSST получено не было.

При анализе влияния депрессии на клинические характеристики и показатели когнитивных тестов у пациентов с ХМ была подтверждена связь частоты ГБ с депрессией. При наличии депрессии (HADS Д >7) частота ГБ составила 20 (18; 22) vs 15 (15; 15), $p=0,00$. У пациентов с депрессией также выявлялась достоверно более высокая ЦС по тесту CSI: 49 (47; 55) vs 39 (31,5; 45) $p=0,00$. В отличии от пациентов с ХБС достоверных отличий по когнитивным тестам в зависимости от выраженности депрессии получено не было.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ХБС показал наличие отрицательных корреляций результата теста DSST с возрастом (-0,47), длительностью обострения (-0,42), длительностью анамнеза ХБС (-0,44), уровнем депрессии (-0,37). Также, отмечена положительная корреляции с уровнем образования (0,43), суммарным индексом альгометрии (0,43) показателем общего запоминания RAVLT (0,6) и общим баллом по шкале MoCA (0,56).

Корреляционный анализ, проведенный в группе ХМ, выявил аналогичные результаты. Так, у пациентов с ХМ отмечаются отрицательные корреляции результата теста DSST с возрастом (-0,32), возрастом дебюта ХМ (-0,45), числом дней с головной болью в месяц (-0,53) длительностью обострения (-0,42), длительностью анамнеза головных болей (-0,32), уровнем депрессии (-0,2). Также, отмечена положительная корреляция с показателем общего запоминания RAVLT (0,38).

В нашей выборке у пациентов с ХБС отмечалась положительная корреляция уровня депрессии с возрастом, длительностью анамнеза хронического болевого синдрома, уровнем нетрудоспособности, с показателем ЦС, также отмечалась отрицательная корреляция с показателями когнитивных тестов (MoCA и DSST). У пациентов с ХМ отмечалась положительная корреляция уровня депрессии с частотой дней с головной болью в месяц, с уровнем тревоги, показателем ЦС, также отмечалась отрицательная корреляция с показателем DSST. Уровень тревоги положительно коррелировал с частотой дней ГБ в месяц, с уровнем

депрессии, показателем ЦС, отмечалась отрицательная корреляция с показателем МоСА.

Таким образом, хроническая боль является важной социально-экономической проблемой в связи с её широкой распространённостью в популяции. Примерно 41% взрослого населения испытывает хроническую боль, при этом пик заболеваемости приходится на трудоспособный и активный возраст, в среднем 35–55 лет (Edwards R., 2016). Пациенты с хроническими болями предъявляют жалобы на снижение памяти и проблемы с концентрацией внимания, трудности с планированием и организацией, которые негативно сказываются на их социальной жизни и повседневной активности (Breslau N., 2003). Однако, перечисленные нарушения нередко считаются субъективными и длительно не заслуживали должного внимания исследователей.

Проведенное нами психометрическое тестирование в специально отобранных группах пациентов с хронически болевым синдромом (ХБС и ХМ) и острым болевым синдромом (ОБС), с аналогичными клинико-демографическими показателями подтвердило наличие объективных нарушений различных аспектов когнитивных функций, таких как внимание, обучаемость и скорость обработки информации, рабочая память (компонент ИФ); продемонстрировало их сходство при различных по локализации и этиологии хронических болевых синдромах, а также взаимосвязь КН с такими факторами, как длительность болевого синдрома, выраженность депрессии и центральной сенситизации.

При наличии хронического болевого синдрома в головном мозге происходит ряд нейропластических (дисфункциональных) и нейрохимических изменений, выраженность которых коррелирует с длительностью болевого синдрома. Общность структур головного мозга участвующих процессах когниции и ноцицепции, нейрохимические и нейропластические процессы, могут приводить к нейродинамическим, а порой и структурным изменениям, лежащим в основе ХБ и КН. Уточнение механизмов взаимосвязи ХБ и КН, осуществлённое в нашем исследовании, способствует разработке эффективной персонализированной противоболевой терапии.

Показано важное значение своевременного выявления КН у пациентов с ХБ и теоретически обосновано, что адекватное лечение хронического болевого синдрома с учётом коморбидных КН может способствовать прекращению дальнейшего прогрессирования и даже восстановлению нормального когнитивного функционирования.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХБС в отличие от ОБС выявлены признаки ЦС: у 60 % клинические с помощью опросника CSI, а также инструментально с помощью альгометрии.
2. При идентичных клинических и социально-демографических данных DSST при ХБС достоверно ниже, чем у пациентов с ОБС, что указывает на влияние длительности болевого синдрома на когнитивный статус.
3. Показатели DSST, RAVLT и шкалы MoCA при ХБС значительно снижены по сравнению с популяционными нормативами, что говорит о нарушении различных аспектов когнитивных функций: внимания, обучаемости и скорости обработки информации, а также рабочей памяти (компонент ИФ)
4. При ХБС и ХМ с аналогичными клиничко-демографическими показателями, результаты когнитивных тестов (DSST, RAVLT и MoCA) одинаково низкие по сравнению с нормативами
5. Жалобы на нарушение памяти у пациентов с ХБС и ХМ отражают объективное нарушение когнитивного статуса и связаны с аффективными нарушениями
6. Показаны корреляции клинических и/или инструментальных признаков ЦС с объективными КН и депрессией у пациентов с ХБ, что может указывать на её ведущую роль в патогенезе их коморбидных взаимосвязей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо активно выявлять жалобы на такие когнитивные нарушения как снижение памяти, внимания, исполнительных функций и трудностей с концентрацией у пациентов с ХБ.

2. Следует проводить оценку когнитивного статуса пациентов с ХБ, в качестве объективно инструмента оценки когнитивных функций может выступать тест DSST, который позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память.
3. При лечении пациентов с ХБ следует учитывать влияние препаратов, используемых для терапии хронической боли, таких как amitriptilin, топирамат, бета блокаторы и многие другие,
4. Выявление и лечение депрессии у пациентов с ХБ способствует не только регрессу болевого синдрома, но и коррекции имеющихся когнитивных нарушений.
5. Коррекция имеющихся у пациентов КН меняет их субъективное восприятие, оценку и реагирование на боль. Важным компонентом лечения пациентов с ХБ должна стать когнитивно-поведенческая психотерапия, направленная на помощь.
6. пациенту осознать и оценить свое психоэмоциональное состояние, определить цели и способы его коррекции. Также, важное значение имеет выработка у пациентов способностей к самосознанию и самоисследованию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Osipova D.**, Latysheva N., Filatova E. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. // **Arquivos de neuro-psiquitria**. 2020 - № 3 (78): С. 133-138. [**Scopus, Web of Science**]
2. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Нарушение памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью: недооцененные симптомы. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. 2019–№2 (119): С. [**Scopus**]
3. **Осипова Д. В.**, Филатова Е. Г., Латышева Н. В. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болью в спине: возможные подходы к терапии. // **Фарматека**. 2019–№13 (26): С. 40–46.

4. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Данилов Ал. Б. Когнитивные нарушения у пациентов с эпизодической и хронической мигренью. // **Медицинской алфавит**. 2019–№2 (377): С. 15–18
5. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В. Нарушение памяти и внимания у пациентов с хронической болью в спине. // **Медицинский алфавит. Тезисы**. 2019–№2 (377): С. 69.
6. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью и хронической болью в спине. // **Российский журнал боли. Тезисы**. 2019 - №S1 (17): С. 19–20.
7. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической мигренью. // **Российский журнал боли. Тезисы**. 2018–№2 (56): С. 49–50.
8. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Нарушение памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. // **Нервномышечные болезни**. 2018 - №2 (8): С. 10-16. [**Scopus**].
9. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи. // **Нервно-мышечные болезни**. 2018–№3 (8): С. 34–42. [**Scopus**].
10. **Осипова Д. В.**, Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической. // **Нервно-мышечные болезни**. 2018–№4 (8): С. 35–42. [**Scopus**].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КН – когнитивные нарушения

ОБС – острая боль в спине

ХБС – хроническая боль в спине

ХБ – хроническая боль

ХМ – хроническая мигрень

ЦНС – центральная нервная система

ЦС – центральная сенситизация

CSI – Central Sensitization Inventory

DSST – Digit Symbol Substitution Test

HADS – Hospital Anxiety and Depression scale

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль