

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Осипова Диана Владимировна

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

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук наук, профессор  
Филатова Елена Глебовна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология и бремя хронического болевого синдрома.....	12
1.2 Хроническая боль и когнитивные нарушения.....	13
1.3 Влияние эмоциональных и когнитивных факторов на выраженность и хронизацию боли .....	16
1.4 Влияние боли на когнитивные функции.....	23
1.5 Особенности когнитивных нарушений при различных болевых синдромах.....	25
1.6 Хроническая боль и болезнь Альцгеймера.....	31
1.7 Механизмы коморбидности хронической боли и когнитивных нарушений.....	33
1.8 Заключение.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	45
2.1 Материалы исследования.....	45
2.2 Методы исследования .....	46
2.2.1 Клиническое неврологическое исследование.....	46
2.2.2 Анкетирование.....	48
2.2.3 Альгометрия.....	50
2.2.4 Тестирование когнитивных функций.....	51
2.3 Статистическая обработка материала.....	52
2.4 Дизайн исследования.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Клинико-демографические характеристики пациентов с болями в спине и особенности центральной сенситизации.....	54
3.1.1 Демографические и клинические характеристики пациентов.....	54
3.1.2 Причины неспецифической боли в спине и их представленность в группе с ХБС и ОБС.....	56

3.1.3 Результаты анкетирования пациентов с болью в спине.....	59
3.1.4 ЦС у пациентов с болью в спине.....	60
3.1.5 Альгометрия.....	62
3.2 Выраженность и клиническая структура КН при ХБС и факторы, влияющие на них.....	64
3.2.1 Выраженность и клиническая структура КН при ХБС.....	64
3.2.2 Анализ факторов, влияющих на КН при ХБС.....	67
3.2.3 Когнитивные функции у пациентов с ОБС и ХБС.....	71
3.2.4 Сравнение клинико-демографических показателей и результатов когнитивного тестирования у пациентов с ХБС и ХМ.....	73
3.2.5 Анализ факторов, влияющих на выраженность КН при ХМ и сравнение с ХБС.....	76
3.2.6 Корреляционный анализ факторов, влияющих на выраженность КН у пациентов с ХБС и ХМ.....	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
Приложение А.....	126
Приложение Б.....	127
Приложение В.....	128
Приложение Г.....	129
Приложение Д.....	130
Приложение Е.....	131
Приложение Ж.....	132

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования

Хроническая боль (ХБ) – комплексное сенсорное и эмоциональное переживание, его восприятие широко варьирует не только у разных людей, но и у одного и того же человека в зависимости от его когнитивного и психо-эмоционального состояния. В свою очередь, хроническая боль меняет социальную и профессиональную деятельность человека, его физическое и эмоциональное самочувствие. При этом хроническая боль имеет важное общественное социальное значение, являясь экономическим вызовом для организации здравоохранения [121]. 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 [12,94].

Вследствие переживания ХБ у человека отмечаются эмоциональные, поведенческие и когнитивные нарушения. При этом влияние ее на когнитивные аспекты функционирования человека значительны, и частота ее встречаемости превосходит другие заболевания. 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 [203]. Долгое время считалось, что большинство предъявляемых когнитивных нарушений являются субъективными, однако Landri с соавт. в 2013 подтвердили наличие объективных нарушений у пациентов с ХБ [148]. Основной причиной нарушения трудоспособности и качества жизни выступает не сама боль, а когнитивные изменения в виде нарушения исполнительных функций (рабочая память, способности к концентрации внимания, функции планирования и др.)

До сих пор проведены немногочисленные исследования когнитивных функций у пациентов с ХБ. В своей работе Мелкумова К.А. показала, что у пациентов с хронической болью в спине отмечались нарушения когнитивных

функций в сфере внимания, памяти, а также регуляторных функций (гибкости мышления, скорости обработки информации) [10]. Латышева Н. В. впервые в России провела широкий анализ коморбидных нарушений у пациентов с ХМ, при этом такие КН как нарушения памяти, функции планирования и обработки информации, трудности с фиксацией внимания и исполнительных функций отмечались у значительной части пациентов [4]. У 56% пациентов с ХМ отмечены выраженные нарушения памяти и внимания, а у 44% выявлено снижение когнитивных функций по шкале МоСА [81]. В исследовании Bertolucci P. et.al у пациентов с фибромиалгией выявлены нарушения памяти, функции планирования и обработки информации, трудности с фиксацией внимания и исполнительных функций в 50–80% случаев [30]. У пациентов с остеоартритом основной причиной нетрудоспособности и снижения качества жизни и выступали нарушения в сфере когниции, а именно исполнительных функций (ИФ) [154].

ЦС играет ключевую роль в хронизации болевого синдрома. В ее основе 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 [4]. При этом боль при синдромах ЦС может сопровождаться также неболевыми симптомами, снижающими качество жизни пациентов, среди которых – снижение концентрации внимания, депрессия и тревога [30]. Таким образом можно полагать, что ЦС у пациентов с ХБ может выступать в качестве одного из патогенетических механизмов участвующих в возникновении КН у пациентов с ХБ и коморбидности с психическими расстройствами. Выдвинутая гипотеза требует подтверждения при дальнейших исследованиях.

#### Степень разработанности

Несмотря на частую встречаемость жалоб пациентов в клинической практике, распространенность, выраженность и структура объективных КН при хроническом болевом синдроме изучены недостаточно, исследования носят единичный характер, недостаточно изучены факторы, выступающие в роли провокаторов развития КН при болевых синдромах различной этиологии.

Таким образом, сравнительное исследование когнитивных функций у пациентов, страдающих ХБ различной локализации является актуальным, 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 с целью прекращения дальнейшего прогрессирования 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 и практическая значимость

В нашей работе впервые в России проведен анализ выраженности, клинической структуры КН при болевом синдроме, имеющем различную этиологию, 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 когнитивной сферы 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 ХБ 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

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 течение ХБ.

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

Отобранные нами пациенты были распределены по трем группам: острая боль в спине, хроническая боль в спине и хроническая мигрень. В параллельных группах изучались и анализировались результаты проведенного простого сравнительного исследования.

Тест Шапиро-Уилка был применен для правильного распределения демографических, клинических, нейропсихологических характеристик, а также для оценки показателей когнитивных тестов. При помощи t-тест Стьюдента в группах с ХБС и ХМ. Данные представлены в виде медиана – межквартильный интервал, который в соответствии с международными рекомендациями, представлен в виде (граница квартиля 1 (Q1), граница квартиля 3 (Q3)).

При двустороннем значении  $p < 0,05$ , данные оценивались как статистически значимые. Статистический анализ полученных данных производился с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc.).

#### Внедрение полученных 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, при подготовке ординаторов на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

#### Основные 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, КН имели как и субъективный и объективный характер: нарушения 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. Помимо хронического болевого синдрома, феномен ЦС ответственен также за развития КН и депрессии.

Соответствие диссертации паспорту заявленной специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту специальности

14.01.11 Нервные болезни. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, конкретные пункты 8, 9 и 15.

Достоверность научных положений и выводы

Вследствие применения соответствующих научных подходов и методов исследования, и отбором, и обследованием достаточного числа пациентов, была достигнута необходимая степень достоверности научных положений настоящей диссертационной работы. Для научной оценки, обработки, сравнения и обсуждения полученных результатов использовался широкий спектр отечественной и зарубежной научной литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом, проведенным при помощи профессиональной программы статистического анализа Statistika 12.0. Выводы диссертации логически соответствуют и отвечают поставленным целям и задачам.

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 и зарубежных конференций.

#### Апробация результатов исследования

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). 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.

#### Публикации

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.

#### Структура и объем 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология и бремя хронического болевого синдрома

По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (от 11,3 до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [170]. Несмотря на активное изучение боли, в течение последних десятилетий, имеется лишь небольшое число эффективных методов ее лечения. Одна из причин заключается в том, что боль – это субъективное переживание, восприятие, которое тесно связано с полом, генетическими, социальными, культурными и индивидуальными особенностями, в частности таких ментальных процессов, как восприятие и убеждение в отношении боли [156,208]. Без глубокого понимания взаимодействия и вклада каждого из этих компонентов трудно понять этиологию и механизмы боли, и, соответственно, определить пути управления болевым синдромом. Восприятие боли субъективно и зависит от индивидуального жизненного опыта человека [107].

Согласное определению Международной ассоциации изучения боли International Association for the Study of Pain (IASP) боль – это негативное переживание на сенсорном и эмоциональном уровнях, которое может иметь в основе как настоящее поражение ткани, так и представление о нем, или даже его описание [166]. Melzack and Casey (1968) определили боль как совокупность сенсорных, мотивационно-аффективных и когнитивно-оценивающих составляющих. Боль — это субъективное, мультимодальное восприятие (переживание), которое может оказывать влияние как на физиологическое, так и на психологическое состояние индивида. Она оказывает отрицательное воздействие на повседневную активность, трудоспособность и приводит к нарушениям в сфере когниции, эмоции [141].

## 1.2 Хроническая боль и когнитивные нарушения

Пациенты, испытывающие хроническую боль часто предъявляют жалобы на снижение когнитивных функций, которые негативно сказываются на их социальной жизни и повседневной активности. Наиболее частые жалобы пациентов с ХБ звучат следующим образом: “я не могу мыслить ясно”, “у меня проблемы с концентрацией внимания”, “моя память очень плохая” - самые распространенные жалобы пациентов с ХБ различной этиологии. “Фиброфог”, термин которым в литературе описывается состояние у пациентов с фибромиалгией, характерен и для других пациентов с ХБ [25].

Чаще всего звучат жалобы на снижение памяти и проблемы с концентрацией внимания, трудности с планированием и организацией. По данным исследования, проведенного М. Миñoz и соавт., было показано, что у пациентов, страдающих ХБ, наиболее часто встречаются жалобы на расстройства памяти при просмотре фильмов и чтении книг (61%), на забывчивость (44%), на проблемы с выполнением повседневных заданий (38%) и нарушения концентрации внимания (38%) [25]. Показана связь этих жалоб с имеющейся депрессией. Такие эмоциональные нарушения, как депрессия, тревожность и неспособность переключить внимание от боли, играют важную роль в структуре нарушения памяти у пациентов с болевыми синдромами длительного персистирования [137].

Как правило, КН, у пациентов с хроническими болевыми синдромами, не достигают степени деменции и имеют лёгкий или умеренный характер. При легких КН когнитивные способности человека регрессируют по сравнению с преморбидным состоянием. При этом не отмечается выхода за рамки среднестатистических возрастных значений, либо отмечается лишь минимальное отклонение от норм. Легкие КН выражаются лишь субъективно самим пациентом, они обычно не заметны для окружающих. Пациент при этом активен в повседневной и социальной жизнедеятельности, эти нарушения носят в

основном нейродинамический характер и не выявляются обычными скрининговыми шкалами деменции [3].

Термин умеренные когнитивные нарушения, впервые описанные Petersen в 1997г., представляет собой нарушения в когнитивной сфере, выраженность которых превалирует над изменениями при физиологическом старении [162]. Имеются 6 главных сфер когниции, которые могут страдать: обучаемость и память, социальное функционирование, язык, зрительно-пространственное восприятие, внимание и исполнительные функции. Термин умеренные когнитивные нарушения (УКН) главным образом касается способности к обучению новой информации и использованию хранящейся информации [18, 171]. Распространенность УКН в популяции согласно литературе, составляет от 3 до 22% [90]. Среди наиболее высоких факторов риска развития УКН возраст является наиболее значимым. Другие факторы это – мужской пол, наличие липопротеин E аллели, отягощенная наследственность по деменции, болезни сосудов сердца и инсульт, депрессия, обструктивные болезни легких, диабет [153].

Выделяют 2 формы УКН амнестическую, которая характеризуется трудностями в использовании хранящейся информации, и менее распространенную, неамнестическую, характеризующуюся изменения в одной и более сфер когниции, не затрагивающую память. В DSM-V УКН определяется как умеренное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся как субъективными, так и объективными изменениями в одной и более из 6 когнитивных сфер, не влияющих на повседневную активность. Они не должны быть проявлением делирия и других психических заболеваний [162]. Таким образом, УКН занимает промежуточное положение между нормальной когницией и деменцией. Степень выраженности когнитивных нарушений при УКН превышает как таковую при физиологическом старении, однако критериев, необходимых для диагностики деменции, недостаточно.

Не у всех индивидов УКН прогрессируют до стадии деменции, в 30–50% случаев они являются обратимыми, при условии ранней диагностики и выявления

причинного фактора и его правильного и своевременного лечения [89]. Благоприятными в прогностическом плане, факторами являются, нарушение в одной когнитивной сфере [89], наличие депрессии [18], прием антихолинергических препаратов в анамнезе, отсутствие аллели апополипротеина Е [171], достаточный объем гиппокампа при нейровизуализации [176], высокие результаты когнитивных тестов [171]. Несмотря на высокий процент обратимости УКН, 5–10% случаев УКН прогрессируют до стадии деменции, что намного превышает процент развития деменции в общей популяции – 2% [142]. Таким образом, учитывая наличие модифицирующих факторов, важно своевременное выявление и адекватное лечение причинного заболевания.

Одним из обратимых факторов УКН, является использование большого количества лекарственных средств пациентами, влияющих на память – опиоиды, миорелаканты, анксиолитики, противоэпилептическая терапия, антихолинергический и антигистаминные препараты, антидепрессанты, антипсихотики и др. Депрессия является важным обратимым фактором развития УКН, которая может стать причиной снижения как физического, так и когнитивного функционирования. По данным литературы, наличие депрессии может увеличивать риск перехода УКН в деменцию [112,143]. Адекватное и правильное лечение депрессии способно обратить процесс развития УКН до нормальной когниции [15]. Адекватная коррекция таких метаболические нарушений, как гипитиреоз [194], гипогликемия и гипергликемия [206], дегидратация и дефицит витамина В12 [33] способно восстановить когнитивные функции.

Еще одним обратимым фактором является обструктивное сонное апное, которое может стать причиной дневной усталости и причиной развития когнитивных нарушений [53]. Сенсорные нарушения в зрительной и слуховой сфере также могут привести к развитию УКН [52].

Ранняя диагностика УКН важна по нескольким причинам. Во-первых, раннее выявление когнитивных нарушений позволит своевременно вмешаться в

процесс, предотвратить дальнейшее прогрессирование или даже обратить процесс вспять. Также, при выявлении необратимых процессов, позволит пациенту и его семье запланировать дальнейшие действия и подготовиться к предстоящей ситуации, т. е. организовать соответствующий уход, решить социальные, финансовые и юридические вопросы [168].

### 1.3 Влияние эмоциональных и когнитивных факторов на выраженность и хронизацию боли

Переживание боли зависит не только от степени ноцицептивного влияния, множество эмоциональных и когнитивных факторов оказывают воздействие переживание боли. К эмоциональным факторам, которые могут усилить восприятие боли, относятся тревога, депрессия и злость. Положительные эмоции обычно уменьшают чувствительность к боли. Когнитивные факторы, такие как внимание, ожидание и оценка, также могут либо усиливать, либо уменьшать восприятие боли, в зависимости от их фокусировки на определенном состоянии [131].

Эмоция обычно определяется как субъективная осмысленная оценочная реакция к существующим и возможным ситуациям. Исследования, проведенные на здоровых испытуемых, показали, что тревога, особенно связанная с ожиданием болевого восприятия, повышает чувствительность к боли и продолжительность ее переживания [74,101]. Более того, как показали в своей работе van Wijk AJ et. al. 2009г, тревога ожидания инъекции (болевого воздействия), усиливает ее восприятие и переживание [197].

Воздействие тревоги на боль может осуществляться на различных уровнях и путях в ГМ, ответственных за чувствительное и эмоциональное восприятие, таких как соматосенсорная кора, передняя поясная извилина (ППИ), инсула, миндаля, таламус и гипоталамус [111]. Имеется множество работ, показывающих воздействие тревоги, прямое или косвенное, на болевое восприятие и переживание на всех уровнях этой цепи. Ploghaus A et. al 2001 в

своём исследовании выявили активацию энториальной коры гиппокампа, которая в свою очередь регулирует активность медиальных отделов островка [163]. У пациентов со склонностью к тревоге отмечается нарушения функционирования префронтальной коры (ПФК), которая участвует в подавлении боли [164]. Так же, у тревожных пациентов отличался паттерн взаимодействия между передней инсулярной корой и околопроводным серым веществом ОСВ [161]. Тревожность также может быть вовлечена в процесс хронизации болевого синдрома.

В отличие от тревоги – ожидания боли, страх определяется как мгновенная реакция на актуальное воздействие, и направлена на мобилизацию всего организма в целях избегания опасной ситуации. Соответственно, страх, в отличие от тревоги, уменьшает болевое восприятие [170]. Одна из наиболее известных моделей хронической боли, особенно мышечно-скелетной - модель страха и избегания боли [125,200]. Согласно этой теории, страх боли и страх получения травмы и повреждения, препятствует регрессии эпизода острой боли, так как тревожное ожидание боли приводит к развитию избегательного и неактивного поведения. Продолжительное отсутствие активности может в свою очередь приводить к последующему ухудшению физического состояния, нетрудоспособности и стрессу и соответственно к усилению и пролонгированию боли [160, 209]. Особенно это касается трансформации острой боли в спине в хроническую [129].

Одна из наиболее изученных моделей хронизации боли это послеоперационная боль. Хирургическая операция подразумевает повреждение ткани и соответственно массивное ноцицептивное воздействие, и в зависимости от особенностей вмешательства, боль может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней, или даже недель. У определенной части пациентов болевой синдром персистирует, развивается хроническая послеоперационная боль. Частота ее развития колеблется от 5 до 30%, достигая 50% при ампутациях и торакальных операциях. Поскольку плановая операция подразумевает некий период ожидания вмешательства, психологическое состояние пациента может быть лабильным. Соответственно тревожность, которую испытывает пациент в

этот период, является важным предиктором затяжного выхода из послеоперационного состояния в плане боли и нетрудоспособности [165].

Так же, тревожность может стать причиной аггравации субъективного восприятия болевого стимула и приводить к развитию дезадаптивного поведения у пациентов с хронической болью и затруднить выход из данного состояния.

Доказано, что у пациентов с большой депрессией отмечаются как субъективные, так и объективные КН [121]. Среди критериев диагноза депрессивного эпизода в современных классификациях DSM-5 и МКБ-10 является такой когнитивный дефицит, как снижение способности к концентрации внимания [13]. При депрессии отмечаются нарушения с сфере внимания и способности к концентрации, снижена скорость обработки информации, снижается память и отмечаются изменения в сфере ИФ [9]. При этом, несмотря на адекватную терапию депрессии и достижение ремиссии, данные симптомы могут сохраняться, оказывая значительное влияние на жизнедеятельность и трудоспособность [207].

Zelman et.al при помощи Велтеновской процедуры по индукции настроения Velten Mood Induction Procedure (VMIP) который заключается в том, что у испытуемого вызывается подавленное и депрессивное состояние, используя определенный контент (музыка, клип или текст), выявили снижение толерантности к тесту холодового воздействия «cold pressure test» по сравнению с группой нейтральным эмоциональным состоянием [212]. Депрессивное состояние ведет к усиленному переживанию болевого восприятия.

В литературе встречаются данные о том, что при депрессии возможны структурные изменения головного мозга (ГМ). При этом отмечается такие изменения в стриатуме, передней поясной извилине, уменьшается в размерах серое вещество в лобной коре, орбитофронтальной коре, также продемонстрирована взаимосвязь объема гиппокампа с числом депрессивных эпизодов [199], повышается активность в структурах ГМ, регулирующих боль, таких как ПФК, ППИ и гиппокамп. Таким образом депрессию можно

рассматривать как нейротоксическое состояние, способное приводить к развитию мягких КН и деменции [72].

Несмотря на это, факт наличия депрессии при ХБ не может в полной мере объяснить имеющиеся КН. В литературе имеются данные в пользу этой теории, так, показано, что наличие ХБ выступает самостоятельным, т. е. независимым, фактором приводящим к развитию КН, вне зависимости от наличия сопутствующей депрессии и тревоги [64]. Кроме того, Dick с соавт. показали в своей работе отсутствие взаимосвязи КН с депрессией, тревогой и интенсивностью боли [55].

В исследованиях показано, что наличие чувства злости повышает болевую чувствительность как у здоровых, так и у испытуемых болевым синдромом [38]. Более того, особенности поведения человека, испытывающего чувство злости (anger management style), также оказывает влияние на чувствительность. Экспериментально было выявлено, что испытуемые, для которых было характерно выражение чувства гнева в физической и вербальной форме, более чувствительны к восприятию боли. Подобная картина была характерна и для острой послеоперационной боли [39]. Предполагается, что это связано с особенностями в эндогенной опиоидной модуляции в ростальных отделах лимбической системы, что лежит в основе как повышения болевой чувствительности, так и нарушения адекватной регуляции чувства злости [37].

Имеются также работы по изучению положительных эмоций на боль, которые рассматриваются не только в противоположность негативным, но также и самостоятельно. В исследовании на здоровых испытуемых было показано, что положительные эмоции приводят к уменьшению болевого восприятия благодаря воздействию на супраспинальную (разобщение нейрональной сети боли и эмоции) и нисходящую спинальную модуляцию (снижение спинального ноцицептивного рефлекса) [65].

Положительные эмоции также имеют защитную функцию, они могут предотвратить переход острой боли в хроническую и развитие связанного с болью страха (pain-related fear). Meulders A. et.al в эксперименте, который

заклучался в том, что определенное движение рукой приводило к удару тока, выявили, что у испытуемых, которые этот момент испытывали положительные эмоции, редукция страха была выше [139]. Дальнейшие исследования показали, что положительные эмоции могут таким образом уменьшать страх и ожидание возникновения боли при новых движениях [77].

В исследованиях было показано, что испытываемые пациентами положительные эмоции уменьшают выраженность и продолжительность болевого синдрома и эмоционального дистресса при ревматоидном артрите переломах бедра, фибромиалгии [50,70,98].

Другим, когнитивным аспектом, влияющим на восприятие боли является оптимизм, который приводит к уменьшению влияния боли на повседневную активность, настроение и снижает уровень катастрофизации. Оптимизм также является защитным фактором, предотвращающим развитие хронической послеоперационной боли [165].

Помимо эмоциональных, в восприятии и персистировании боли значительное влияние оказывают также и когнитивные факторы.

Внимание и ноцицепция тесно взаимосвязаны и оказывают влияние друг на друга [146]. Боль может полностью захватить внимание, особенно когда она интенсивная, новая или угрожает жизни и здоровью [134]. С одной стороны переключение внимания на потенциальный источник боли необходимо для избежания боли и дальнейшего повреждения ткани, с другой, переключение на саму боль приводит к переносу ее в сферу сознания и фокусировке на ней, что в свою очередь усиливает ее интенсивность. В противоположность тому, перенос внимания от боли исключает дальнейшую ее переработку и соответственно приводит к ее уменьшению [113].

Исследования показали, что переключение внимания от боли ассоциирована с уменьшением активности в восходящих ноцицептивных путях, включающих таламус, соматосенсорную и инсулярную кору, ППИ и увеличением ее в нисходящих регулирующих боль путях (ППИ и ОСВ) [190]. Исследования на животных показали вовлеченность дофаминергической,

серотонинэргической и опиоидной системы в регуляцию болевого восприятия посредством внимания [67,68].

Повышенное внимание к болевому сигналу, определяемое как настороженность, также может привести к переходу острого болевого синдрома в хронический [200]. Страх перед болью у настороженных пациентов высока и избегание боли является их главной задачей. В то же время, у пациентов с хроническим болевым синдромом, избегательное поведение приводит к повышению интенсивности боли [90].

Согласно исследованиям, вербальное осознание усиления или уменьшения боли может влиять на ее восприятие и актуальное переживание. Этот феномен лежит в основе плацебо и ноцебо эффекта на боль, связанный непосредственно с ожиданием уменьшения или усиления болевого восприятия [26, 27]. Colloca et.al показали, что факт ожидания повышения слабого по интенсивности электрического воздействия на кожу, приводит не только к усилению болевой чувствительности и оценке неболевого стимула как болевого, он также изменяет оценку обычного тактильного стимула на болевую [48].

Эффект ожидания на субъективное восприятие боли реализуется на уровне афферентных ноцицептивных отделов ГМ (соматосенсорная кора и инсула), и частично, на уровне нисходящих модулирующих боль отделах (ППИ, ОСВ) [117,201], Cormier et.all выявили, что эффект ожидания может задействовать и на спинальном уровне, посредством влияния на спинальный флексорный рефлекс. Они показали, что ноцицептивная ингибиция была выше, когда пациенты ожидали, что воздействие (вмешательство) приведет к аналгезии, и ниже, при ожидании усиления боли после вмешательства (определенного стимула) (усиление спинального флексорного рефлекса) [49]. Соответственно, негативные ожидания пациента от получаемой терапии и действий медицинского работника приводят к уменьшению эффективности проводимой терапии [119]. Также негативные ожидания могут увеличивать сроки восстановления острых травм и болей и хирургических вмешательств, тем самым, индуцировать процесс перехода острой боли в хроническую [44]. Например, при хирургическом

вмешательстве у пациентов с хронической болью в спине, негативные ожидания действительно, приводили к персистированию болевого синдрома и сохранению нетрудоспособности [54].

Более сложный когнитивный процесс – это интерпретация и оценка индивидом значения боли и ее влияния. Одним из негативных аспектов этого является катастрофизация – преувеличение негативной оценки актуальной боли или ее ожидание, которая сопровождается преувеличением негативного действия боли, постоянное прокручивание мыслей о боли и чувством беспомощности перед ее лицом, которая тесно связана с тревогой, вниманием и ожиданием. Катастрофизация является предшественником ассоциированного с болью страха (pain-related fear), повышающим внимание к боли, и является одним из аспектов ожидания того, что боль останется и интенсивность ее увеличится. У здоровых испытуемых катастрофизация боли приводит к усилению восприятия экспериментальной боли, а при хроническом болевом синдроме к увеличению интенсивности восприятия боли, ее интерференции и соответственно нетрудоспособности [122]. Влияние катастрофизации на ноцицепцию осуществляется на уровне тех же структур ГМ, что внимание и эмоции [81], т. е. связано с торможением активности нисходящих ингибиторов [80].

Катастрофизация также имеет большое значение в хронизации болевого синдрома. Она является предиктором перехода эпизода острой боли в спине в хроническую, и персистирования послеоперационной боли [189]. В исследовании George SZ et.al было показано, что сочетание определенной генной диплопии и высокого уровня катастрофизации у пациентов с мышечными болями в плече (спортивные травмы и постоперационные) является наиболее выраженным фактором усиления болевого синдрома [75].

Таким образом, можно сделать вывод, что на восприятие и переживание боли влияют множество эмоциональных и когнитивных факторов, и отделы ГМ ответственные за эти функции тесно взаимосвязаны между собой и с соматосенсорной корой.

## 1.4 Влияние боли на когнитивные функции

Боль во многом несет субъективный характер и ее влияние на индивида имеет множество вариаций. Несмотря на то, что многие пациенты с острой или хронической болью, могут вести нормальную жизнь, адекватно и полноценно функционировать, многочисленные исследования показали, что боль может оказывать прямое влияние на когнитивные функции.

Когниция определяется как совокупность ментальных процессов, направленных на получение, обработку, хранение и поиск информации [124]. Когнитивно-ассоциированная составляющая боли направлена на поиск в памяти следов боли, сопоставление ее с прошлыми болевым опытом и переживанием, на адаптивное обучение и активное принятие решения [138]. Усиление болевого восприятия приводит к когнитивным нарушениям, тогда как повышение, не связанного с болью когнитивного воздействия приводит к редукции боли. Таким образом, когнитивные функции могут страдать как при наличии острого, так и хронического болевого синдрома.

В исследовании Gil-Gouveia R. et.al провели проспективное перекрестное нейропсихологическое исследование пациентов с эпизодической мигренью без ауры во время приступа и в межприступном периоде [35]. Во время приступа было выявлено снижение результатов по всем тестам когнитивных функций, включая скорость чтения, вербальное обучение, кратковременную память и отложенное воспроизведением. Во период мигренозной боли пациенты отмечают невозможность думать и концентрировать внимание (до 71% пациентов), выполнять ежедневные дела (до 83%), выполнять свои домашние и социальные обязанности (до 60%). В то же время ряд авторов отметили наличие когнитивных изменений и в межприступном периоде, которые нельзя объяснить наличием головной боли [8,103,184].

Влияние острой боли на когнитивные функции также изучалось у атлетов, которые получили травму мышечно-скелетного характера, соответственно

испытывали острую мышечно-скелетную боль. Когнитивные функции у них были оценены при помощи Automated Neuropsychological Metrics (AMAN), которая оценивает такие когнитивные функции как, внимание, концентрацию, память, реакцию, время обработки информации и принятия решения.

Таким образом, при сравнении результатов по тесту AMAN, атлеты с острой болью показали худшие результаты при сравнении их со группой контроля – здоровыми испытуемыми [144]. В исследовании Morogiello J. et.al у спортсменов с острой мышечно-скелетной болью были выявлены нарушения в исполнительной функции, которая представляет собой высокоуровневый когнитивный процесс, позволяющий планировать текущие действия в зависимости от целей и обстоятельств.

Когнитивные изменения в сочетании с непрерывными болевыми ощущениями и связанными с ним негативными поведенческими и эмоциональными изменениями, оказывают значительное отрицательное воздействие на качество жизни пациента. По данным авторов, около 20% пациентов с ХБ имеют различные нейропсихологические затруднения, которые мешают им в повседневном функционировании, особенно при выполнении работ, в основе которых лежат способности к концентрации внимания [123]. Особенно это заметно у пациентов с нейропатической болью, при котором клинически значимое КН имеет каждый 3-й пациент.

Несмотря на то, что представления о коморбидности боли и когнитивных нарушений заложены в само определение боли, механизмы взаимосвязи до сих пор мало изучены. Взаимоотношения ХБ и КН в настоящее время представляются двухсторонними: когнитивные факторы влияют на выраженность острой боли и способствуют её хронификации и наоборот, боль может в значительной степени затруднять когнитивные процессы, нарушая тем самым трудоспособность.

## 1.5 Особенности когнитивных нарушений при различных болевых синдромах

Хроническая боль в спине является самой частой причиной ХБ, широко распространены головная боль, боль в шее и в суставах.

Боль в спине представляет собой большую проблему для здравоохранения, и механизмы, лежащие в ее основе, до сих пор остаются не до конца изученными. ХБС наиболее частая причина временной нетрудоспособности и ограничения активности среди людей трудоспособного возраста [93]. Пик заболеваемости болями в спине приходится на возраст до 40 лет [97].

В своей работе Мелкумова К. А. показала, что у пациентов с хронической болью в спине отмечались нарушения когнитивных функций в сфере внимания, памяти, а также регуляторных функций (гибкости мышления, скорости обработки информации) [11]. Было выявлено, что с увеличением возраста и при увеличении длительности болевого синдрома отмечается ухудшение результатов выполнения тестов для оценки памяти (тест 12 слов), регуляторных функций и внимания (теста последовательного соединения цифр и букв и теста символично-цифрового кодирования). Было также продемонстрировано отрицательное воздействие депрессии и тревоги на выраженность когнитивных нарушений при ХБС [115].

Хроническая мигрень – заболевание, при котором головная боль наблюдается более 15 дней в месяц, при этом более 8 дней в месяц они соответствуют критериям мигрени. Одним из причин выраженного снижения трудоспособности при ХМ, помимо частой и интенсивной ГБ и недостаточного ответа на анальгетики, являются когнитивные расстройства. Пациенты с ХМ отмечают проблемы с памятью, концентрацией внимания, скоростью обработки информации и нарушения исполнительных функций. У 56% пациентов с ХМ отмечены жалобы на нарушения памяти и внимания, а у 44% выявлено снижение когнитивных функций по шкале MoCA [6,7].

Ревматоидный артрит самое частое воспалительное заболевание суставов, распространенность в популяции составляет 0,5–1%, поражает главным образом женщин и взрослое население [109]. Оно не относится к числу заболеваний, ассоциированных с поражением центральной нервной системы и изменениями в ГМ, однако в литературе встречаются исследования, сообщающих о наличии когнитивных нарушений у таких пациентов, которые снижают качество жизни и самообслуживания пациентов, могут влиять на комплаентность и эффективность терапии [69]. Julian LJ et.al в своей работе показали связь между ревматоидным артритом и когнитивными нарушениями, обозначаемыми как мягкие когнитивные нарушения, при котором незначительные возрастные проблемы с памятью и другими когнитивными функциями становятся клинически значимыми, хотя пациенты продолжают вести привычный образ жизни [114].

Большое проспективное популяционное исследование выявило значительное преобладание у пациентов с РА когнитивных нарушений, по сравнению с пациентами с другими заболеваниями суставов в течение 21 года [202]. Имеются предположения о связи их с системным воспалением, который затрагивает в том числе и ГМ, с присутствием болевого синдрома при РА.

Нейропатическая боль, описываемая как боль вследствие первичного поражения или дисфункцией в периферической или центральной нервной системе, является общим состоянием для диабетической, тригеминальной, невралгической, постгерпетической полиневропатии, поражении спинного мозга и др., и является причиной обращения в клиники боли у 25% пациентов [147].

Povedano et.al в своем исследовании оценивали когнитивные функции у пациентов с нейропатической и смешанной (нейропатическая и ноцицептивная) болью при помощи теста MMSE (Mini-Mental State Examination). Когнитивные нарушения были значительно выше в группе с нейропатической болью по сравнению со смешанной группой и в среднем в испанской популяции. В другом исследовании Moriarty O. et.al показали снижение уровня IQ, пространственной и вербальной памяти и внимания у пациентов с нейропатической] болью по сравнению с группой контроля [147].

Фибромиалгия – классический вариант хронического болевого синдрома, при котором имеющиеся КН в большинстве своем имеют субъективный характер, не имеющих объективного подтверждения. Данное состояние, описываемое как фиброфог, или фибротуман, значительно воздействует на социальную и трудовую сферу [9, 25].

Согласно литературным данным у 50–80% пациентов с фибромиалгией выявляются такие КН, как трудности с концентрацией внимания, снижение памяти и ИФ, которые носят субъективный характер [30]. У пациентов с фибромиалгией отмечаются трудности с переключением внимания, снижение скорости мышления и обработки информации, замедление психомоторных реакций. Также, отмечены нарушения в сфере долговременной памяти [188]. Пациенты с ФМ имели значительное снижение результатов тестов по MMSE по сравнению с пациентами с нейропатической или смешанной болью [173].

Хроническая боль часто сочетается с другими соматическими синдромами, такими как: слабость, некачественный сон, нарушения в эмоциональной сфере и когнитивными изменениями. Таким образом, когнитивные и эмоциональные факторы имеют большое влияние на восприятие боли [31]. Как было сказано выше, негативное эмоциональное состояние усиливает болевую импульсацию, и наоборот, положительные эмоции уменьшают болевое восприятие [34].

По мнению некоторых авторов, хроническая боль может быть ассоциирована со специфическим, до конца неясным когнитивным дефицитом, который влияет на повседневное поведение [41].

При объективной оценке когнитивных нарушений у пациентов с ХБ были выявлены умеренные нарушения памяти, внимания и исполнительной функции [159]. Landrø с соавт. сообщают, о наличии нейропсихологических нарушений у 20% пациентов, которые могут влиять на выполнение ежедневных обязанностей, требующих повышенного внимания [122].

Исполнительная функция – высокоуровневый процесс, отвечающий за инициацию и планирование текущих действий в зависимости от цели, контроль за конфликтными мыслями, и позволяет избирательно уделять внимание нужным стимулам. Префронтальная кора ответственна за ИФ она также ответственна за процесс восприятия и контроля боли.

А. Bechara для выявления поражения орбитофронтальной коры предложил использование игрового задания, связанного с принятием решений Iowa Gambling Task IGT [28]. Суть задания заключалась в способности пациент иметь максимальный выигрыш, используя минимальное количество подсказок. Используя данную методику нейропсихологического тестирования, были проанализированы группы пациентов с ХБ (КРБС и хроническая боль в спине) и здоровые испытуемые [187]. Результаты пациентов с ХБ была значительно ниже, что может указывать на наличие КН, оказывающих воздействие на поведение и функционирование пациентов с ХБ, усугубляющихся в эмоционально значимых ситуациях [16].

Группа авторов в своей работе оценивали ИФ у пациентов с ХБ при помощи теста Behavior Rating Inventory of Executive Function, Adult Version (BRIEF-A), изучались 9 аспектов ИФ – подавление, изменение, эмоциональный контроль, инициация, самоконтроль, рабочая память, планирование/организация, принятие решений, структурирование данных [21]. У пациентов с ХБ было выявлено значительное снижение ИФ, ассоциированное с повседневной активностью, чем в популяции в целом. Клинически значимые изменения наблюдались по всем аспекта ИФ, но были более выражены в сфере эмоционального контроля и рабочей памяти, которые больше подвержены негативному влиянию ХБ. Более того, почти 50% пациентов сообщали о трудностях в ментальной гибкости и смене задачи, в инициации, которая отражает самоконтроль и мотивацию, генерацию новых идей и начало действий без внешнего стимула.

В исследовании Veldhuijzen et.al, несмотря на то что пациенты с ХБ совершали больше ошибок при выполнении тестов на внимание, давали ответ на задания за меньшее время [198]. Это может быть связано с как с повышенной импульсивностью, так и с нарушением контроля внимания.

Проблемы с памятью самая распространенными жалоба пациентов с ХБ, и вносит значительный вклад в картину снижения качества жизни трудоспособности. Более того, анатомические и функциональные структуры ГМ ответственные за кратковременную и долговременную память могут быть вовлечены в процесс перехода острой боли в хроническую.

При оценке памяти и обучения у пациентов с ХБ было выявлено снижение по таким параметрам как пространственная и вербальная память, объем рабочей памяти, запоминание и воспроизведение, узнавание, долговременная (пространственная) память [124].

Особенно распространено нарушение памяти у пациентов с фибромиалгией, по сравнению с другими видами ХБ [78]. По данным различных исследований, у пациентов с ХБ страдает в основном рабочая (эксплицитная) память, и в меньшей степени недеklarативная (имплицитная), т. е. семантическая, процедурная, специфическая, которая отвечает за автоматизированные процессы. Так, Park у пациентов с ФМ выявили нарушения также в семантической памяти, у них были трудности с подбором синонимов и антонимов к заданным словам (вербальное узнавание) [163].

Роль депрессии, тревоги и постоянные мысли оказывают значительное влияние на снижении качества жизни у пациентов с ХБ, которые предъявляют активно жалобы на КН. При сравнении двух групп пациентов с ХБ с легкими и значительными жалобами на снижение памяти, без значительной разницы по возрасту, полу, уровню образования, приеме лекарств, длительности и интенсивности боли, были получены следующие результаты: пациенты из группы со значительными жалобами на память имели более выраженные проблемы в эмоциональной сфере. Даже когда у

пациентов с ХБ объективные жалобы предшествуют субъективным, влияние их на социальное и трудовое функционирование значительно [135].

Влияние хронической боли в долгосрочном периоде на когнитивные функции у возрастных пациентов остается неизученным. В литературе можно встретить ограниченное количество работ, посвященных этому вопросу.

Whitlock et al. в своей работе в течении 12 лет оценивали пролонгированный эффект персистирующего болевого синдрома у 10065 взрослого населения (средний возраст 73 года), где ХБ встречалась у 69% [204]. С течением времени, скорость снижения памяти у пациентов с персистирующим болевым синдромом повышается на 9,2% при сравнении с контрольной группой. Также, у таких пациентов на 15,9% выше риск потерять финансовую и повседневную независимость в течение 10 лет. У пациентов с ХБ на 7,7% повышен риск развития деменции.

В другом проспективном исследовании, Einstein Aging Study (EAS), в одном и продолжительных, принимали участие 1114 взрослых пациентов с ХБ, у 114 (10%) из них, в течение последующих 4,4 лет развилась деменция [116,62]. В этом исследовании высокий уровень болевой интерференции, которая определялась, как степень связанного с болью нарушения повседневной активности, была ассоциирована с высоким риском развития деменции.

В литературе встречаются данные, указывающие на связь болевого синдрома, обусловленного наличием остеоартрита с развитием болезни Альцгеймера БА [106]. Из этих данных можно сделать вывод, что боль, особенно персистирующая, является причиной развития не только субклинических (мягких) когнитивных нарушений, она может стать инициатором развития деменции.

## 1.6 Хроническая боль и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, и самая распространенная форма деменции, которая характеризуется когнитивными и поведенческими нарушениями, часто коморбидна с хронической болью. Частота встречаемости ХБ при БА составляет 45,8% [195]. Что интересно, частота встречаемости боли выше у пациентов с более выраженной деменцией, также, выраженность болевого синдрома положительно коррелирует с выраженностью деменции [95].

Несмотря на взаимосвязь ХБ и БА, механизм ее развития остается неясным. В литературе встречаются работы, которые указывают на общую патофизиологию ХБ и БА, которая заключается в патологии голубого пятна и норадренергической системы [95]. Аксоны из голубого пятна направляются в многочисленные отделы ГМ, также, оно является главным источником синтеза норадреналина в ЦНС. Что интересно, изменения в системе голубое пятно – норадреналин при данных состояниях, может служить пусковым механизмом, приводящим в итоге к нейрогенному воспалению и развитию микроглиальной дисфункции [85]. Патология в этой системе приводит к активации микроглии в различных отделах ГМ, в частности в отделах, куда направляются аксоны из голубого пятна (ПФК, гиппокампу) и усилением центрального воспаления и последующим развитием ЦС [178]. При аутопсии голубого пятна, у пациентов умерших от БА, выявляется потеря около 50–60% нейронов голубого пятна, и только 41% нейронов ПФК. Связанное с гипотрофией снижение концентрации норадреналина было выявлено в регионах ГМ, отвечающих за когнитивные процессы – орбитофронтальная кора и кора средней височной доли [14].

Степень потери нейронов, синтезирующих норадреналин в голубом пятне, напрямую коррелирует с длительностью течения БА [210]. Нормальное функционирование системы голубое пятно – норадреналин имеет важное значение для контроля центрального воспаления, имеются

данные, так как норадреналин способен эффективно ингибировать воспаление, включая связанное с микроглией нейрональное воспаление [85]. С другой стороны, по данным литературы, норадреналин может обладать также провоспалительным действием [23].

Таким образом, при нарушении гомеостаза в системе голубое пятно-норадреналин, недостаточное, либо избыточное влияние норадреналина ведет к развитию нейрогенного воспаления. В исследованиях с использованием ПЭТ, была показана микроглиальная активация в ГМ у пациентов с БА, более того его наличие определяется еще до начала когнитивных нарушений [88].

Еще одной общей особенностью ХБ и БА является изменения в сером веществе в отделах ГМ [132], отвечающих за сенсорные и аффективные компоненты боли и когницию [34,35], таких как амигдала, энториальная кора, парагиппокампальная извилина, ППИ, таламус, инсула. Также гипотрофия обнаруживается в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК), медиальной префронтальной коре (МПФК) и в гиппокампе [43], что также можно объяснить патологией в системе голубого пятна – норадреналина.

Для взрослого населения сохранность когнитивных функций играет большую роль в поддержании адекватной физической активности и повседневной независимости, и соответственно функциональной независимости. Учитывая, что каждый 3-й возрастной пациент страдает тем или иным видом ХБ, можно сделать вывод, что медицинская и финансовая нагрузка на здравоохранение и экономику огромна.

Важно знать, что пациенты с продолжительным болевым синдромом, входят в группу риска ухудшения КФ и развития деменции, и своевременное и качественное лечение ХБ может предотвратить развитие когнитивных нарушений и деменции.

Для адекватной оценки состояния пациентов с ХБ и эффективной терапии, необходимо правильное понимание взаимосвязей, анатомических и

функциональных, между процессами, лежащими в основе депрессии, ХБ и КН.

### 1.7 Механизмы коморбидности хронической боли и когнитивных нарушений

Болевое восприятие, по существу, является сенсорным процессом, требующим участия внимания. Согласно многочисленным исследованиям, у пациентов с ХБ выявляются как субъективные, так и объективные трудности с вниманием [186]. Трудности возникали при выполнении заданий, требующих переключения и поддержания внимания. Это говорит о том, что боль конкурирует за ресурсы внимания, необходимые для поддержания когнитивных функций на должном уровне [59]. Продолжающийся болевой стимул может уменьшить нисходящий контроль внимания, необходимого для отфильтровывания отвлекающих стимулов, и таким образом ухудшать концентрацию внимания на выполняемом задании [127]. Эта теория может объяснить лишь один из механизмов, как болевой процесс может привести к когнитивным нарушениям.

Дефицит внимания присутствует при широком спектре заболеваний с хроническим болевым синдромом, таких как фибромиалгия, диабетическая полинейропатия, хроническая боль в спине, хроническая мигрень, хлыстовая травма шеи и соответственно у широкого спектра пациентов.

Используя тест аудиального темпа сложения Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) и теста соединения цифр Number Connection Test (NCT) у пациентов с ХБС изучались и оценивались память и скорость мыслительных процессов. Данные тесты предназначены для оценки внимания, особенно слухового, кратковременной памяти, способности к концентрации и к устному счету. В результате исследования полученные данные, свидетельствовавшие о наличии у пациентов с ХБС в 25% случаев, нарушения скорости обработки информации, способности к концентрации,

внимание, снижение скорости мышления [181]. Методика выполнения тестирования заключалась следующем: испытуемый устно складывает предъявляемые на слух цифры по принципу «предыдущая с вновь предъявляемой», интервал между отдельными предъявлениями составляет 3 секунды. Количество предъявляемых цифр равняется 61, при этом, результат тестирования оценивается по количеству правильных ответов, которые должны быть выше 46 [167].

Tamburin в своем исследовании оценивали скорость мышления и принятия решения у пациентов с хроническими болями в спине при помощи модифицированного теста сортировки карточек Modified card sorting test (MCST) и Игровой задачи Айова IGT Iowa Gambling Test [187]. MCST оценивает возможность решать проблемы и задачи в ответ на изменение стимула, оценивает способности к обратной связи и к изменению и построению новых схем. О IGT говорилось выше. Пациенты с ХБС показали значительно низкие результаты по тесту MCST, причем длительность и интенсивность болевого синдрома значительно коррелировала с отрицательными результатами.

Данные результаты могут говорить о нарушении выработки обратной связи в дорсолатеральной ПФК. Боль может быть представлена как конкурирующая задача, приводящая к нарушениям в работе дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК). Действительно, Аркариан в своей работе используя методы высокотехнологического морфометрического анализа выявили у пациентов с ХБС снижение объема ДЛПФК у пациентов с ХБС [45]. Результаты IGT у пациентов с ХБС также были значительно хуже, было выявлено отсутствие процесса обучения у пациентов с ХБС, без связи с характеристиками болевого синдрома. Причем, пациенты с ХБС показали отрицательные результаты как в количестве выигранных денег, так и в способности к обучению.

При оценке скорости обработки информации, ИФ и скорости принятия решений у пациентов с ХБ в спине отмечаются затруднения, которые могут

быть ассоциированы с наличием изменений в префронтальной коре дисфункционального характера. Этот отдел головного мозга отвечает за процессы обработки информации. Для оценки его функционирования использовался Висконсинского тест сортировки карточек Wisconsin Card Sorting Test (WCST), который позволяет оценить способности решать задания в ответ на изменение стимулов, поддерживать определенную программу с использованием обратной связи [17].

Гибкости мышления – это способность адаптироваться и развивать собственные интеллектуальные схемы при работе с новой информацией [179]. Ее можно изучать и оценить используя тесты, в основе которых лежат задания на переключение действий с одной задачи на другую, например тест последовательного соединения цифр и букв, Trail Making Test, Part B. При выполнении данного задания у пациентов с ХБ отмечались нарушение гибкости мышления, способности к переключению, при этом было показано, что результаты выполнения теста последовательного соединения цифр и букв зависят от тяжести болевого синдрома.

Таким образом спектра КН у пациентов страдающих ХБ довольно широкий, помимо нарушения памяти, способности к концентрации, внимания и скорости обработки информации могут отмечаться также изменения в зрительно-моторной координации, абстрактном мышлении и ИФ. Особенно данные изменения проявляются при выполнении заданий, вовлекающих эмоциональную сферу.

В хронизации болевого синдрома важное значение имеет феномен центральной сенситизации ЦС, вследствие которого происходит усиление и увеличение ноцицептивной импульсации центрального генеза, что приводит к повышению возбудимости и болевой чувствительности. В результате этого происходит повышение чувствительности и изменение общего сенсорного ответа на обычные (не болевые) импульсы [92]. В основе нарушения регуляции восходящих и нисходящих структур в ЦНС лежат такие нарушения как дисфункция в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники,

гиперактивация глиальных клеток и, как следствие, выделение провоспалительных медиаторов. Возникает дисбаланс в системе регуляции боли, снижается синтез антиноцицептивных и повышается уровень ноцицептивных веществ [191]. Боль при этом может присутствовать и без периферической ноцицептивной импульсации.

При ЦС обнаруживаются изменения объема серого вещества ГМ, трофические и иммунные нарушения в отделах, отвечающих за обработку боли, нарушается корковая возбудимость. Нейрохимические изменения в этих же отделах приводят к нарушению регуляции и функционирования в ноцицептивных и антиноцицептивных системах [92].

В основе развития процесса ЦС одну из ключевых ролей играют провоспалительные цитокины, они также ответственны за процесса хронизации боли [192].

У пациентов с хроническим болевым синдромом с признаками ЦС обнаруживаются также нарушения внимания, сна, синдром хронической усталости, депрессия и тревога. Показано также, что развитие ЦС происходит при различных неболевых состояниях, например: гиперактивный мочевой пузырь, синдрома беспокойных ног, при вестибулярной мигрени [61].

За последние годы появилось множество работ, описывающих структурные изменения в определенных отделах ГМ, участвующих в обработке болевого импульса, при ХБ. Выраженность этих изменений коррелирует с длительностью болевого синдрома. К этим структурам относятся поясная извилина, орбитофронтальная кора, инсула и дорзальная часть ствола. Также изменения выявлены в таламусе, дорсолатеральной ПФК, базальных ганглиях и гиппокампе.

Arkarian с соавт. 2004г., используя методы высокотехнологического морфометрического анализа выявили у пациентов с ХБС снижение объема неокортекса на 5–11% по сравнению со здоровыми испытуемыми. За каждый год присутствия ХБС, объем серого вещества уменьшается на 1,3 см куб, сто

соответствует 10–20 годам старения. При ХБС выявлена атрофия серого вещества с двух сторон в дорсолатеральной префронтальной коре, в правом таламусе [17] причем, паттерн атрофии отличается от картины, наблюдаемой при хронической депрессии тревоги [29].

Таким образом, данные отделы являются специфическими для хронической боли, учитывая, что таламус и ДЛПФК участвуют в восприятии болевого импульса. Восприятие боли осуществляется благодаря вовлечению и взаимодействию нейрональных сетей, отвечающих за восприятие, когницию и эмоции, в связи с чем изучение его делается непростым. Благодаря использованию морфометрических методов исследования, выявлены различия в объеме серого вещества с специфических регионах ГМ – ППИ, таламус, базальные ганглии и инсула [136]. Не до конца изучена связь между отдельными изменениями в определенных структурах ГМ с определенными нарушениями их функций, т.е. связь структуры ГМ с функцией.

Функциональная болевая сеть включает в себя соматосенсорную кору, ППИ, таламус, инсула, базальные ганглии, гиппокамп, кора височных и теменных областей [47]. Уменьшение объема ГМ у пациентов с ХБ негативно коррелирует с результатами болевых опросников. У пациентов с фибромиалгией наблюдается активация нижней лобной извилины при катастрофизации боли [81]. Этот отдел ГМ участвует в речевых процессах и в рабочей памяти, а также эмоциональной эмпатии, т. е. в эмоциональном переживании болевого процесса [184]. Инсула также оказывает значительный вклад в процесс болевого восприятия. Активация передних отделов инсулы связана с аффективной составляющей болевого восприятия и ожиданием боли, тогда как задние отделы ассоциированы с соматосенсорной составляющей [155].

ППИ одна из наиболее изученных и важных компонентов, участвующий в болевом восприятии, особенно в аффективном ее компоненте. Уменьшение объемов ГМ в инсулярных отделах при ХБ

приводит к эмоциональной дисфункции, болевой модуляцией, страхом и избегающим боль поведением [184].

Верхняя теменная извилина, как компонент болевого восприятия, является малоизученной частью, она отвечает за регулирование несоответствия между ожидаемым и актуальным восприятием. Соответственно, при ее дисфункции возникает несоответствие ожидаемого болевого восприятия с актуальным, что может привести к возникновению усталости центрального генеза [184].

Гипоталамус также участвует в аффективном и сенсорном компонентах боли, также есть предположение, что и с двигательным и речевым компонентами. Этим объясняется тот факт, что пациенты с ХБС испытывают трудности с завершением действий и речи, по причине боли, усталости, и они должны прилагать больше усилий для этого [184].

Верхняя лобная извилина ассоциирована со множеством когнитивных процессов отвечает за такие функции как самоанализ, рабочая память, и пространственное восприятие [32]. Также она играет роль в восприятии боли, хотя ее роль не до конца изучена. Есть предположение, что у некоторых пациентов с ХБ она позволяет осознать болевое восприятие, и соответственно, участвовать в выработке определенных копинг стратегий [184].

Гиппокамп, как и парагиппокампальная извилина, активируются во время восприятия боли, особенно в состоянии тревоги, которая приводит к ее усилению [163]. Таким образом, по данным многочисленных морфометрических методов исследования, регионы вовлеченных в процесс восприятия боли, также участвуют в процессах когниции, и соответственно наличие ХБ напрямую влияет на когнитивные процессы.

Боль, по своей природе, субъективное переживание, и ее восприятие тесно связано с определенной ситуацией и эмоциональной (стресс, тревога, настроение) и психологической (ожидания, убеждения, опыт, катастрофизация и т. д.) составляющей. Плацебо аналгезия, наряду с

отвлечением, наиболее известный и изученный механизм когнитивной регуляции боли, уменьшающий болевое восприятие. Уменьшение боли достигается благодаря нисходящей ингибции с вовлечением различных структур и нейротрансмиттерных (опиоидная, канабиоидная, моноаминэргическая) систем ГМ [145].

Buhle J.T. в своем исследовании показали добавочное (additive) снижение восприятия термального болевого стимула под действием плацебо и отвлечения [40]. Таким образом можно сделать вывод, что плацебо, это не исполнительный процесс, зависящий от внимания и рабочей памяти, и что плацебо и отвлечение имеют различные пути болевой модуляции.

В картине болевого восприятия большое значение имеет также контекст ожидания [76]. Когда болевой стимул средней интенсивности был представлен после серии интенсивных стимулов, он ассоциировался с уменьшением боли, соответственно болевой стимул был описан как положительный. Активность в дорсальной ППИ была снижена, тогда как активность в вентромедиальной ПФК увеличена, по сравнению с контрольным состоянием. Кроме того, была выявлена усиление функциональной взаимосвязи центра вознаграждения с околопроводным серым веществом ОСВ (компонент нисходящей регулирующей боль системы), что говорит о наличии анальгезии связанной с индуцированием вознаграждения.

Zeida выявили эффект осознанности на боль и нейрональный субстрат отвечающий за это влияние [211]. Благодаря осознанности, возможно процесс управления мыслями, при что приводит к деактивации высших центров в ПФК. Этот механизм был показан в исследовании Gard, при котором отмечалось снижение активности в латеральной ПФК в период переживания боли в состоянии осознанности, и, наоборот, повышение активности в задней инсуре и соматосенсорной коре, при этом, ожидание боли увеличивает активность в ростальных отделах ППИ [71].

Lutz также показали повышение активности в дорсолатеральной инсуле и передней переднемедиальной частях инсулы у медитирующих в период болевого восприятия, в то время как изначально активность в этих регионах была значительно ниже [130]. Когнитивно-поведенческая терапия у пациентов с фибромиалгией приводит к регрессу болевого синдрома, активации вендролатеральной ПФК, и его связей с таламусом [110]. Legrain в своем исследовании показали, что выполнение заданий с вовлечением рабочей памяти, связано с редукцией кортикального ответа на болевой стимул, что говорит о предотвращении захвата ресурсов внимания болью [126].

При ХБ в ЦНС возникают функциональные нарушения, которые могут быть ответственны за развитие КН. У пациентов, страдающих различными вариантами хронического болевого синдрома в инсулярных отделах ГМ отмечается активация межнейронных связей [22,63]. В кортиколимбических отделах (в префронтальных отделах, миндалевидном теле и прилежащее ядро), во фронтальной коре, прекунеусе, ППИ, парагиппокампальных и лимбических областях, наоборот, отмечается снижение функциональных связей [63]. Помимо этого, в гипоталамусе происходит снижение синтеза новых нейронов [83]. Сочетание вышеописанных факторов у пациентов с ХБ приводит к развитию КН [193].

ППИ имеет важное значение в обеспечении таких функций как, исполнительная, способность к концентрации внимания, социальное функционирование, эмоциональный контроль, адекватное реагирование на стимул и исполнение ответного действия. Перечисленные функции обеспечиваются благодаря тесной взаимосвязи ППИ с лимбическими и кортикальными структурами: передняя инсулярная область, базальные ганглии, лобно-теменные отделы коры. ППИ как бы связывает нейроны лобной коры, таламуса и миндалевидного тела [4,193]. При ХБ отмечаются изменения в ППИ функционального геноза, которое проявляется увеличением концентрации глутамата на пресинаптическом уровне.

Выявлено, что при депрессии ППИ уменьшается в объеме, происходит снижение активности дорзальных ее отделах, в вентральных отделах отмучается гиперактивация [91].

Недавние исследования выявили тесную взаимосвязь на функциональном и анатомическом уровнях между миндалевидным телом, орбитофронтальной корой и ППИ. За вегетативные и поведенческие аспекты эмоциональных переживаний ответственно миндалевидное тело. Медиальные отделы и орбитальные части ПФК ответственны за когнитивные особенности эмоциональных состояний. Таким образом, можно сделать вывод об общности и перекрывании анатомических структур ответственных за болевое восприятие, эмоциональные состояния и когнитивные функции, и наличия в них атрофических и функциональных изменений [177].

ХБ и КН объединяют также молекулярные и нейрохимические изменения в структурах ГМ ответственных за боль и когницию. Согласно исследованиям, такие провоспалительные цитокины как интерлейкин 6, интерлейкин 1 $\beta$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , воздействуют на функциональную активность нейронов в различных отделах головного мозга, они также способствуют изменению нейрогенеза в гиппокампе [152]. Они также способны к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Путем повышения активности индоламин-2,3-диоксигеназы они способны редуцировать синтез серотонина, что и было выявлено при депрессии [19].

В развитии ХБ отмечаются изменения в нейромедиаторной сфере, которые также обеспечивают когнитивное функционирование [146]. Известно, что глутамат, который воздействует на NMDA-рецепторы, оказывает значительное влияние на внимание, память и способности к обучению. При развитии феномена ЦС и соответственно при хронизации боли большую роль играет глутамат и рецепторы на которые он воздействует, NMDA-рецепторы.

$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК) также играет значительную роль в регуляции когнитивных процессов, замедляя их путем изменения сенсорной передачи сигналов и блокирования выброса других медиаторов. Регуляцию ГАМК-ергических нейронов осуществляется при помощи серотониновых 5-НТЗ рецепторов, которые локализованы в ПФК и в гиппокампе, где они участвуют в регуляции холинергических, дофаминергических и глутаматергических путей [51]. Проведенные на животных моделях исследования показали, что антагонист 5-НТЗ рецепторов ондансетрон способствует улучшению памяти и способности к обучению.

Согласно последним исследованиям, ацетилхолин, помимо обеспечения когнитивного функционирования, обладает также антиноцицептивными свойствами, путем воздействия на уровне миндалевидного тела, инсулярной области, ПФК и ППИ [149].

## 1.8 Заключение

Таким образом, боль – это комплексное сенсорное и когнитивно-эмоциональное переживание. Большая часть пациентов с ХБ отмечают изменения в когнитивной сфере, которые оказывают значительное влияние на качество жизни, снижают их трудоспособность и социальное функционирование. При этом единичные исследования показали наличие помимо субъективных КН, но и объективное снижение когнитивного функционирования, таких памяти, внимания, скорости мышления и ИФ. По данным литературы, у пациентов с ХБ имеются когнитивные нарушения, среди которых снижение памяти, проблемы с концентрацией внимания и трудности с планированием и организацией являются наиболее частыми.

Взаимоотношения боли и КН в настоящее время представляются двухсторонними: когнитивные факторы влияют на выраженность острой боли и способствуют её хронификации и наоборот, боль может в

значительной степени затруднять когнитивные процессы, нарушая тем самым трудоспособность.

В основе этих двух процессов могут лежать общие процессы. Согласно функциональным и нейровизуализационным методам исследования в основе могут быть, во-первых, общность структур ГМ участвующих процессах когниции и ноцицепции; во-вторых, конкуренция за ресурсы внимания: стимул (болевого), который представляется множеством раз, воспринимается значительно лучше, даже если он неактуальный, что затрудняет запоминание новой актуальной информации; в третьих, боль прерывает кортикальный ингибиторный механизм и тормозит деактивацию определенных отделов ГМ в процессе и оценки стимула и после нее.

Четвёртым и наименее изученным механизмом является нейропластичность. Деадаптивная нейропластичность и феномен центральной сенситизации, обычно обратимые после успешного лечения, могут также лежать в основе ХБ и сопутствующих КН. У многих пациентов отмечено сохранение нейропластических изменений (снижение метаболизма) в ПФК даже после наступления клинического улучшения, что может лежать в основе развития стойких КН у таких пациентов [4].

Фактор депрессии, которая высоко коморбидна различным видам ХБ, выступает в качестве значимого фактора, усугубляющего имеющиеся КН.

Несмотря на то, что представления о коморбидности боли и когнитивных нарушений заложены в само определение боли, механизмы взаимосвязи до сих пор мало изучены. Особенности КН при различных по локализации болевых синдромах недостаточно исследованы. До сих пор остаётся неясной выраженность и структура КН, при различных видах болевого синдрома, не изучены факторы на них влияющие. Нет четких данных, полученных при помощи нейропсихологического тестирования, указывающих на наличие у пациентов с хроническим болевым синдромом не только субъективных, но и объективных когнитивных дисфункций.

Нет объективных данных, указывающих на ключевую роль центральной сенситизации, т. е. дисфункциональных изменений в ЦНС, не только в поддержании боли в хроническом состоянии, но и в возникновении КН, и целого ряда коморбидных нарушений, в том числе депрессии.

Необходимы дальнейшие исследования факторов, способствующих развитию ХБ и присоединению сопутствующих ей КН. Важное значение имеет определение обратимости КН на фоне лечения ХБ и депрессии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы 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.

Все пациенты были обследованы амбулаторно в Университетской клинической больнице №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в Клинике головной боли и вегетативных расстройств академика А. М. Вейна и в Клинике Семейная.

Критерии включения:

- Возраст от 18 до 55 лет
- Неспецифическая ХБС (хронические скелетно-мышечные боли пояснично-крестцовой и шейной локализации, продолжительностью более 3-х месяцев)
- ХМ, соответствующая критериям МКГБ-3, 2018 г. [96]
- Неспецифическая ОБС (острые скелетно-мышечные боли пояснично-крестцовой и шейной локализации продолжительностью менее 3-х месяцев)
- Подписанное информированное согласие

Критерии невключения:

- Возраст ниже 18 лет и выше 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.)

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. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого Московского государственного университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Оно выполнялось в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации. Пациентами было подписано информированное согласие до включения в исследование

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клиническое неврологическое исследование

Испытуемым с неспецифической болью в спине было проведено клиническое неврологическое обследование, что включало в себя оценка анамнез жизни и заболевания, неврологический осмотр пациента и проведение клинической диагностики хронической неспецифической боли в спине.

При сборе анамнеза мы учитывали длительность заболевания, длительность текущего обострения, оценивали психологические и социальные факторы болевого синдрома, наличие жалоб на трудности запоминания новой информации, сложности сосредоточиться, рассеянность.

При анализе анамнестических данных особое значение придавалось выявлению и исключению признаков специфической боли в спине, к которым относятся: недавняя травма спины, злокачественные новообразования в анамнезе, наличие инфекционных или системных воспалительных заболеваний, длительный прием кортикостероидов, необъяснимая потеря веса.

Клиническая оценка включала в себя определение характера и локализации боли. Согласно критериям хронической неспецифической боли в спине, она не должна прогрессировать с течением времени, облегчаться в покое, не распространяться в грудную клетку, живот, прямую кишку, промежность и влагалище. Также не отмечается усиление болевого синдрома при мочеиспускании и дефекации.

При неврологическом обследовании мы исключали признаки поражения спинного мозга и корешков, такие как парезы, нарушения чувствительности, изменения коленных и ахилловых рефлексов. Всем нашим пациентам были проведены пробы для выявления симптомов натяжения (симптом Ласега, Вассермана, Мацкевича), у всех пациентов данные пробы были отрицательные.

Для выявления возможных причин неспецифической боли в спине оценивался внешний вид пациента, наличие изменения статики позвоночника, ее физиологических изгибов. Оценивались симметричность ягодичных складок, остей и гребней подвздошных костей, ромба Михаэлиса. Проводился осмотр и пальпация крупных суставов. Пальпировались такие структуры позвоночного столба, как проекции остистых отростков, фасеточных суставов ФС, крестцово-подвздошного сустава КПС. Для

оценки состояния и тонуса мышц и выявления триггерных точек проводилась пальпаторная их оценка.

В случае необходимости, для исключения специфической боли в спине выполнялась магнитно-резонансная томография МРТ.

У пациентов с ХМ оценивались анамнез жизни и заболевания, проводился неврологический осмотр и клиническая диагностика, с целью исключения вторичной ГБ. Постановка диагноза ХМ основывалась на Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 года).

Критерии диагноза ХМ:

- А. ГБ (мигрень или головная боль напряжения) частотой  $\geq 15$  дней/месяц в месяц в течении  $> 3$  месяцев, согласно критериям В и С
- В. Не меньше 5 приступов: мигрень без ауры – критерии В-D и/или критерии В и С – мигрень с аурой
- С. Частотой  $\geq 8$  дней в месяц в течение  $> 3$  месяцев, согласно:
  - 1. критериям С и D – мигрень без ауры
  - 2. критериям В и С – мигрень с аурой
  - 3. оценивается пациентом как приступ мигрени, облегчается триптанами или эрготаминовыми производными
- Д. Не соответствует другим видам ГБ согласно МКГБ-3.

Так же как при ХБС, пациентам с ХМ оценивали психологические и социальные факторы болевого синдрома, наличие жалоб на трудности запоминания новой информации, сложности сосредоточиться, рассеянность.

Пациентам, которым требовалось исключение вторичных причин ГБ, проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга.

### 2.2.2 Анкетирование

Пациентам заполняли самостоятельно Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) для оценки уровня тревоги и наличие депрессии. При помощи HADS, которая многократно

была валидизирована в различных исследованиях, возможно быстро оценить наличие и выраженность этих показателей [185,99].

В состав опросника входит по 7 вопросов оценивающих наличие тревоги и депрессии. Каждый вопрос содержит 3 варианта ответа, пациент должен выбрать лишь один из них (Приложение А).

Результат вычисляются путем суммирования баллов, максимальное количество которых может достигать до 21 по каждому показателю (тревога и депрессия), и оцениваются как отсутствие тревоги/депрессии (0–7 баллов), субклиническая тревога/депрессии (8–10 баллов), клинически выраженная тревога/депрессия (>11 баллов) [4].

При помощи шкалы нарушения трудоспособности Шихана (Приложение Б) пациент самостоятельно оценивал выраженность нетрудоспособности в трех сферах жизнедеятельности отдельно по 10-бальной шкале: работа/учеба, социальная жизнь, семейная жизнь [182]. Согласно данным исследований шкала обладает высокую чувствительность (83%) и специфичность (69%) [174].

Для выявления признаков ЦС и определения ее выраженности использовался Опросник центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory, CSI) (Приложение В). Опросник CSI состоит из 25 вопросов, для каждого из которых представлено 5 вариантов ответа: никогда (0 баллов), редко (1 балл), иногда (2 балла), часто (3 балла) или всегда (4 балла)[4]. Пациент самостоятельно отвечает на вопросы, после чего вычисляется сумма баллов, которая и отражает тяжесть феномена ЦС. Используется следующая градация выраженности ЦС: субклиническая (0–29 баллов), легкая (30-39 баллов), умеренная (40-49 баллов), тяжелая (50-59 баллов), экстремально тяжелая (60-100 баллов) [2,4,151]. Опросник обладает высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (75%). Наличие симптомов ЦС отмечается при сумме баллов 40 и выше.

В основе данного опросника лежат вопросы, которые предоставляют возможность выявить коморбидных заболеваний, в основе которых, как

известно, лежит феномен ЦС. Например, вопросы 13 и 23 позволяют оценить наличие у пациентов субъективных нарушений памяти и внимания. Наличие у пациентов проблем с мочеиспусканием, такими как нейрогенный мочевой пузырь, можно оценить при помощи вопросов 11 и 21. Вопрос 22 позволяет предположить у пациента наличие синдрома беспокойных ног [4]. Для того, чтобы выявить перечисленные заболевания, пациент должен ответить на эти вопросы «часто» или «всегда».

### 2.2.3 Альгометрия

Для оценки болевого порога использовался альгометр. Он позволяет объективно при помощи давления оценить порог боли, который определяется как сила необходимая для приложения на участок исследования для перехода субъективного нейтрального чувства в негативное болевое ощущение. Метод валидизирован в многочисленных исследованиях [66, 158].

Нами был использован ручной альгометр (Pain Test™ FPK, Wagner Instruments). Прибор показывает значения в формате кг/см<sup>2</sup> в диапазоне от 0 до 10 кг с интервалом в 0,05 кг (Приложение Г) [4]. При помощи прибора проводилось давление в каждой исследуемой точке до момента, когда пациент ощущал боль и говорил «Стоп», после чего записывалось полученное значение. Через 20 секунд измерение в данной точке повторялось, и данные фиксировались. Среднее значение в каждой точке отражал необходимый нам показатель. Для точности исследования экран прибора был закрыт как для исследователя, так и для пациента.

Измерения для пациентов с ХБС с двух сторон в 3 парных точках:

1. Зона боли. В зависимости от локализации болевого синдрома, при цервикалгии – паравертебральные мышцы (зона иннервации С3 – С8), 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 представленности срединного нерва), при люмбалгии – передняя большеберцовая мышца с двух сторон.
3. При цервикалгии отдаленная нейтральная точка – передняя большеберцовая мышца, при люмбагии – тенор кисти с двух сторон.

Для определения конечного индекса альгометрии суммировались значения порогов боли от давления во всех точка.

#### 2.2.4 Тестирование когнитивных функций

Тест замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST) позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память и исследован при различных заболеваниях [102]. Легенда содержит 9 пар цифра-символ. Далее на листе бумаги следует последовательность цифр, под каждой из которых испытуемый должен карандашом или ручкой вписать соответствующий символ в течении 90 сек. Оценивается общее количество правильных пар (Приложение Д).

Тест DSST требует сохранной ИФ, т. е. планирования и разработки стратегии, сохранной рабочей памяти, который является подвидом ИФ. Для ее выполнения необходима высокая скорость моторных реакций, способность к концентрации внимания, достаточное визуальная перцепция, а также ассоциативное обучение. В процессе выполнения теста испытуемый заучивает пары цифра-символ [4], соответственно реже приходится сверяться с легендой.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) используется для оценки когнитивного статуса. Помимо этого, она позволяет оценить такие домены когнитивного функционирования, как память, внимание, речь, ориентация во времени, зрительно-пространственная ориентация и исполнительную функцию

(Приложение Е) [4]. Шкала валидизирована на различных популяциях пациентов. Максимальный общий балл по шкале MoCA составляет 30 баллов. Результат в 26 баллов был установлен в качестве точки отсечения для диагностики умеренных когнитивных нарушений [150].

Для оценки вербальной памяти и обучаемости мы использовали Тест Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) (Приложение Ж). Этот широко используемый нейропсихологический тест, который позволяет оценить возможность пациента кодировать, консолидировать, запоминать, извлекать вербальную информацию [120]. Участникам представляют список из 15 не связанных между собой слов. Испытуемый должен повторить те из них, которые удалось запомнить, и сделать 5 попыток воспроизвести показанный список. После представляется перечень из других 15 слов, которые пациент должен воспроизвести 1 раз. Затем, испытуемый должен вспомнить слова из первоначального списка. Через 20 мин участник исследования снова воспроизводит первоначальный список. Оценивается 3 показателя: общее запоминание (Total Learning, сумма всех запомненных слов в первых 5 попытках), забывание (Delayed Recall, разница между 1-й и последней попыткой через 20 мин) и обучение (Learning Rate, разница между 5-й и 1-й попытками).

### 2.3 Статистическая обработка материала

Для оценки правильного распределения демографических, клинических, нейропсихологических характеристик, а также для оценки показателей когнитивных тестов, использовался тест Шапиро-Уилка. Между группами пациентов с ХБС и ХМ, для сравнения полученных показателей с нормативами, был проведен t-тест Стьюдента. Данные представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение (СО). Остальные показатели были сопоставлены при помощи теста Манна-Уитни. Данные представлены в виде медиана – межквартильный интервал, который в

соответствии с международными рекомендациями, представлен в виде границы квартиля 1 (Q1), граница квартиля 3 (Q3).

Для сравнения частот использовался двусторонний тест хи-квадрат Пирсона. Для оценки взаимосвязи между исследованными показателями использовался корреляционный анализ Спирмена. С использованием t-теста Стьюдента результаты некоторых тестирований сравнивались с нормативными данными. При двустороннем значении  $p < 0,05$ , полученные результаты оценивались как статистически значимые. Статистический анализ производился при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc.).

#### 2.4 Дизайн исследования

Поперечное исследование проводилось в параллельных группах, применялись клинические, психометрические и нейрофизиологические методы оценки результатов.

На первом этапе проводилось сравнительное одномоментное исследование пациентов с ХБС (основная группа) и пациентов ОБС (группа сравнения) с целью определения выраженности КН в зависимости от длительности болевого синдрома и выраженности ЦС.

На втором этапе проведено сравнение выраженности и структуры КН у пациентов с ХБС и ХМ и факторов на них влияющих.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинико-демографические характеристики пациентов с болями в спине и особенности центральной сенситизации

##### 3.1.1 Демографические и клинические характеристики пациентов

В основную группу был включен 61 пациент с неспецифической ХБС, и 25 пациентов с неспецифической ОБС составили группу сравнения. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов с БС представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-демографические показатели пациентов с ХБС и ОБС

	ХБС	ОБС	p
n	61	25	-
Пол, жен/муж (n/n) (%/%)	43/18 (70,5/29,5)	13/12 (52/48)	0,17
Возраст, лет	37 (33; 45)	35 (30; 39)	0,1
Образование, лет	14 (12; 15)	15 (13; 16)	0,4
Длительность заболевания, лет	7 (4; 10)	3 (2; 5)	0,00*
Количество обострений в год	2 (2; 2)	1 (1; 2)	0,01*
Возраст начала, лет	31 (26; 35)	31 (28; 36)	0,29
Высшее/среднее образование (n/n) (%/%)	45/16 (73,8/26,2)	19/6 (76/24)	0,95
ВАШ в покое	3 (3; 4)	5 (5; 6)	0,00*
Длительность обострения, нед.	16 (12; 16)	3 (2; 4)	0,00*

Пациенты в группе с ХБС были представлены 43 женщинами и 18 мужчинами, доля женщин и мужчин в основной группе в процентном выражении составило 70%/30%. Группа с пациентами с острой болью в спине ОБС была представлена 13 женщинами и 12 мужчинами, что в процентном соотношении составило 52%/48%. Достоверной разницы в гендерном

соотношении между обследованными нами пациентами с острой и хронической болью в спине выявлено не было.

Средний возраст пациентов в группе с ХБС составил 37 лет. Средний возраст пациентов с ОБС также не отличался от пациентов с ХБС и составил 35,5 лет. Среди наших пациентов с ХБС высшее образование имели 74% пациентов, у которых средняя длительность обучения была 14 лет. Высшим образованием считалось при наличии 13 и более лет образования. 80% пациентов с ОБС имели высшее образование, при этом средняя длительность обучения так же, как и ХБС, составляла 14 лет.

ХБС дебютировала у наших пациентов в 31 год, соответственно, средняя длительность его на момент исследования равнялась 7 годам. Среднее количество обострений в год составило 2, при этом, 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. Разница в количестве обострений и их длительности между основной и группой сравнения была достоверной в силу критериев отбора. Интенсивность боли в покое по ВАШ в основной группе пациентов с ХБС, была относительно лёгкой - 3 балла по ВАШ. При этом у пациентов с ОБС этот показатель был выше, и составлял 5,7 баллов ( $p < 0,00$ ).

Таким образом, 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 с год и была выявлена большая длительность каждого обострения по сравнению с пациентами ОБС. Кроме того, выраженность боли по ВАШ в группе с ОБС была выше.

У 67% исследованных нами пациентов, предъявлявших жалобы на боль в спине, был выставлен диагноз боль внизу спины по МКБ-10, и соответственно у 33% отмечался болевой синдром шейной локализации, они наблюдались под диагнозом цервикалгия. При сравнении между группами с

ХБС и ОБС не выявлено статистически значимых различий по представленности боли внизу спины и цервикалгии. Сравнение представлено в таблице 3.2 и на рисунке 3.1.

Таблица 3.2 – Представленность групп с ХБС и ОБС по диагнозу МКБ-10

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

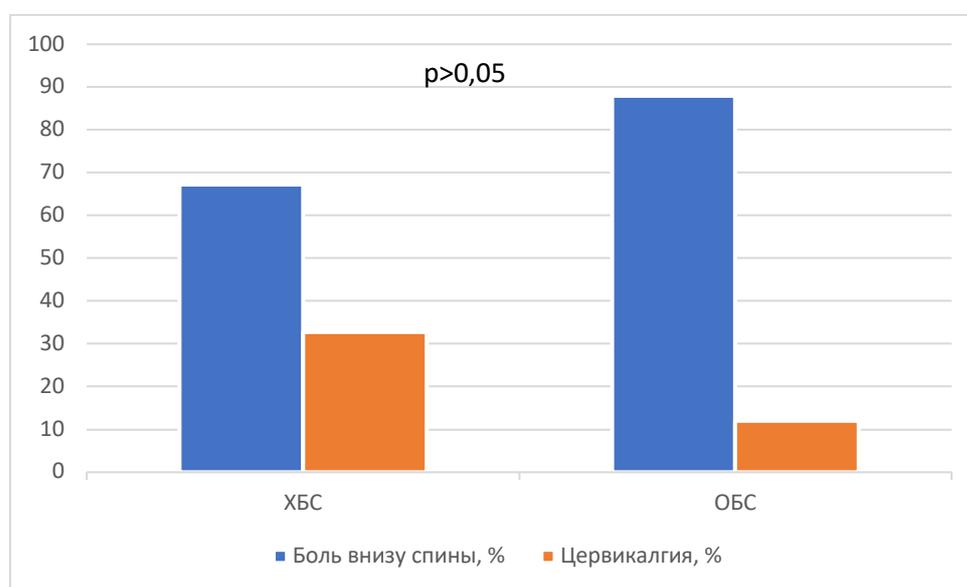


Рисунок 3.1 – Диагноз по МКБ-10 у пациентов с ХБС и ОБС

### 3.1.2 Причины неспецифической боли в спине и их представленность в группе с ХБС и ОБС

В нашем исследовании, согласно критериям включения/исключения принимали участие только пациенты с неспецифической болью в спине, т. е. пациенты, у которых не обнаружено компрессии спинномозгового корешка, спинного мозга, корешков конского хвоста, также, отсутствовали специфические причины боли (перелом позвоночника, инфекционные и опухолевые поражения, спондилоартрит и др.).

Причинами развития хронической боли внизу спины были дисфункция крестцово-подвздошного сочленения КПС, фасеточный синдром ФС, миофасциальный болевой синдром МФБС, мышечно-тонический синдром МТС в различных сочетаниях. При неврологическом осмотре мы выявляли следующие симптомы: пальпируемый тугой тяж в мышце, участок болезненности в пределах этого тяжа, характерный паттерн отраженной боли или парестезии, ограничение объема движений, положительные результаты тестов на дисфункции КПС (боль при пальпации крестцовой борозды, тест на сопротивление отведению бедра, дистракционный тест), боль в позвоночнике, усиливающаяся при экстензии и ротации с локализованной болезненностью в области дугоотростчатого сустава – ФС.

При сравнении причин возникновения болевого синдрома у пациентов с ХБС и ОБС не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов.

В таблице 3.3 и на рисунке 3.2 показана представленность синдромального диагноза пациентов с неспецифической болью в спине в группе с ХБС и ОБС.

Таблица 3.3 – Представленность синдромального диагноза в группе с ХБС и ОБС (число пациентов)

	ХБС	ОБС	p
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

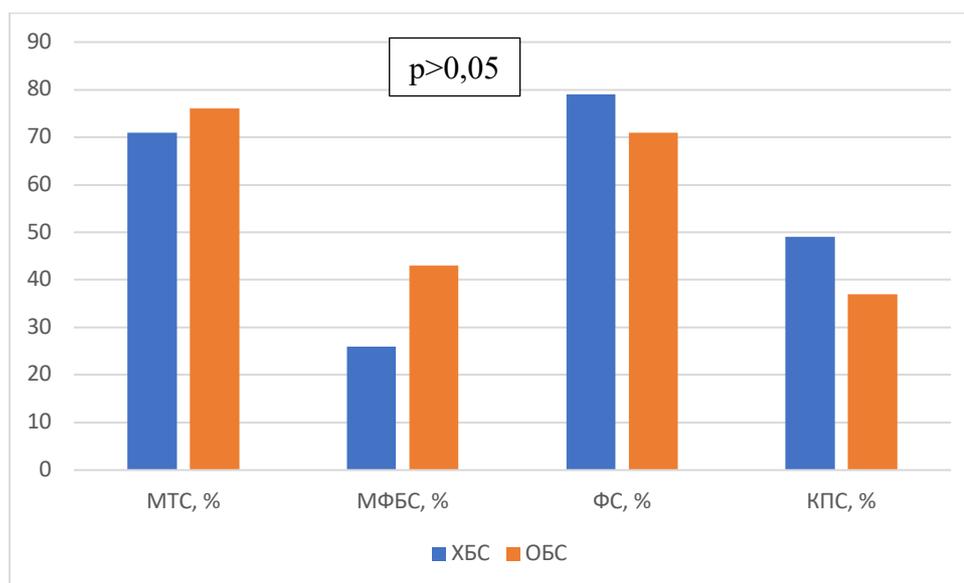


Рисунок 3.2 – Причины неспецифического болевого синдрома в спине при ХБС и ОБС

В группе с ХБС нами был проведен анализ на наличие у пациентов болевых синдромов другой локализации, т. е. на наличие сопутствующих болевых синдромов. При этом, пациентам задавался вопрос о том, беспокоит ли их частая боль другой локализации. Лишь у 34% (n=27) пациентов ХБС был единственным болевым синдромом. У 38% (n=30) пациентов был выявлен один дополнительный болевой синдром, и соответственно 2 и более болевых синдрома было выявлено у 28% (n=22) пациентов. В группе пациентов с ОБС у 68% (n=17) пациентов боль в спине была единственным болевым синдромом, и лишь у 32% (n=8) отмечался дополнительный болевой синдром иной локализации. На рисунке 3.3 представлена вероятность наличия дополнительных болевых синдромов у пациентов с ХБС и ОБС.

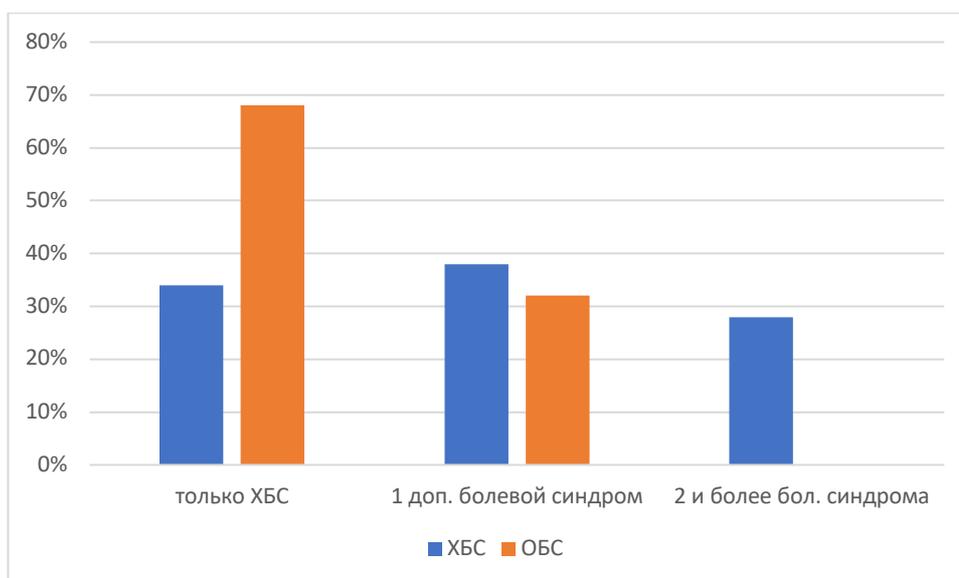


Рисунок 3.3 – Вероятность наличия дополнительных болевых синдромов у пациентов с ХБС и ОБС

### 3.1.3 Результаты анкетирования пациентов с болью в спине

В таблице 3.4 представлены результаты анкетирования пациентов с ХБС и ОБС, и сравнение полученных данных.

Таблица 3.4 – Результаты анкетирования пациентов с ХБС и ОБС

	ХБС	ОБС	p
n	61	25	-
Трудоспособность, Шихан, баллы	20 (14; 24)	9 (6; 13)	0,00*
Потерянные дни	0	0	-
Непродуктивные дни	2,5	1,5	0,00*
НАДС, депрессия	6 (4; 8)	3 (2; 5)	0,00*
НАДС, тревога	8 (7; 12)	6 (4; 8)	0,00*

\* - статистически значимые различия.

Для выявления выраженности тревоги и депрессии у пациентов из группы ХБС и ОБС проводилось анкетирование НАДС. В результате медиана уровня депрессии в группах ОБС и ХБС составила 3 и 6, соответственно. Таким образом, отмечалось статистически значимое различие между группами, однако в абсолютных значениях депрессия отсутствовала.

Общее количество баллов по тревогу у пациентов с ОБС составлял 6 баллов, для группы с ХБС 8 баллов. При этом отмечалась статистически значимое отличие при сравнении этих показателей. Однако в расчете на абсолютные значения в группе пациентов с ОБС отсутствовала тревога, в группе с ХБС отмечалась субклинически выраженная тревога.

Пациенты с ОБС и ХБС заполняли самостоятельно анкету нетрудоспособности Шихана. У пациентов с ХБС количество дней в неделю при котором их трудоспособность была снижена, оказалась выше по сравнению с пациентами с ОБС, и составляла в среднем 2,5 дня. При этом степень нетрудоспособности между группами оказались статистически значимыми. Полностью потерянных дней в связи с заболеванием не было ни в основной, ни в контрольной группе.

Следует заметить, что у всех пациентов с болями в спине среднее значение баллов по шкале Шихана была высокой и составила 9 и 20 при ОБС и ХБС, соответственно. Полученные данные говорят о высокой степени влияния болевого синдрома, особенно хронического, на качество жизни пациентов, на их трудоспособность, социальную и семейную сферу.

#### 3.1.4 ЦС у пациентов с болью в спине

ЦС в нашем исследовании изучалась при помощи анкетирования и альгометрии. При помощи анкетирования в группе пациентов с ХБС уровень ЦС был исследован у 61 пациента, признаки ЦС при этом выявлены у 68% пациентов. Наличие симптомов ЦС CSI отмечается при сумме баллов 40 и выше. Оценка полученных результатов анкетирования по CSI проводилась также по показателям тяжести ЦС. Таким образом, у 30% пациентов с ХБС отмечалась легкая степень ЦС, у 43% - умеренная, у 23% пациентов ЦС носила тяжелый характер, у 2% - экстремально тяжелый (рисунок 3.4). Таким образом, в более чем в половине случаев отмечена умеренная и высокая степень выраженности ЦС. Пациентам с ОБС также

была предложена анкета CSI, которая не выявила у них клинически значимой ЦС, т. Е. Медиана общего балла не достигла отметки в 40 и выше. При оценке степени тяжести ЦС у 60% пациентов (n=15) выявлена субклиническая степень центральной сенситизации, у 40% (n=10) – легкая.

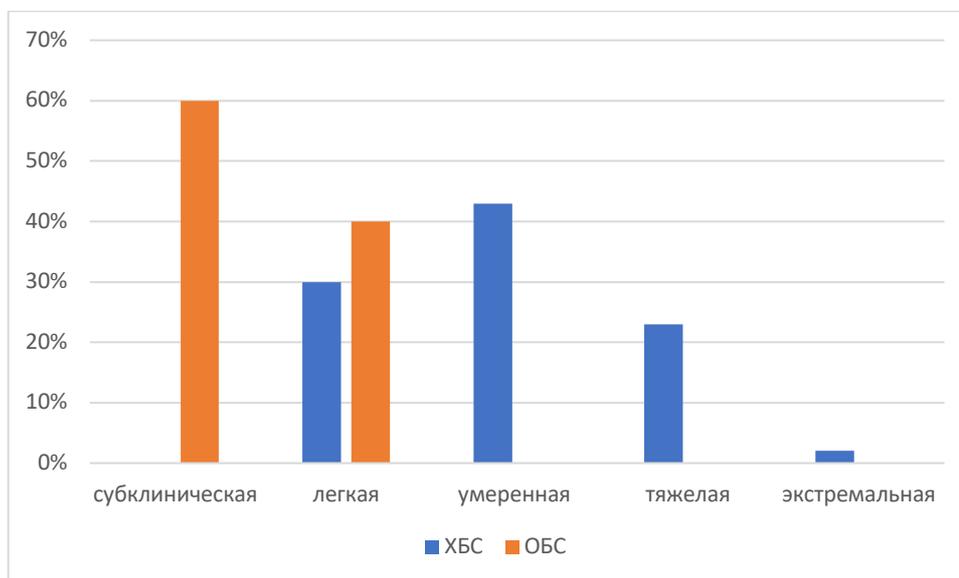


Рисунок 3.4 – Степень выраженности центральной сенситизации у пациентов с ХБС и ОБС

Как известно, феномен ЦС помимо ХБ, встречается также при различных заболеваниях, которые часто являются коморбидными, сопровождающими хронический болевой синдром. В ходе анализа результатов заполненных пациентами анкет ЦС нами была получена представленность различных коморбидных нарушений у пациентов с болью в спине (рисунок 3.5). Наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием являлись когнитивные нарушения, которые встречались у 34% пациентов из группы ХБС, следующим, по частоте была головная боль, которая отмечалась у 32% пациентов. Синдром беспокойных ног отмечался в 23% случаев. Также у наших пациентов отмечались бруксизм дневной и ночной (9%), неприятные ощущения в области мочевого пузыря отмечали 12% пациентов (рисунок 3.5). Некоторые пациенты отмечали также наличие симптоматики характерной для синдрома раздраженного кишечника

(повышенное газообразование, поносы или запоры, или их сочетание). В группе пациентов с ОБС лишь у 12% пациентов отмечены КН; синдром беспокойных ног и гиперактивный мочевой пузырь отмечен у 8% и 4% пациентов соответственно. Наиболее частым коморбидным нарушением была головная боль, которая отмечалась у 20% пациентов.

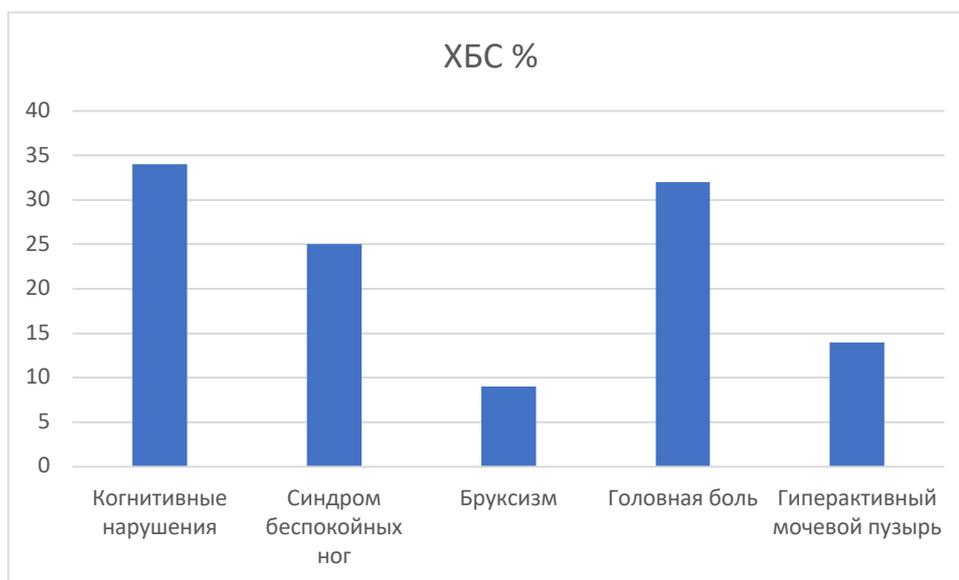


Рисунок 3.5 – Распространенность коморбидных нарушений при ХБС

### 3.1.5 Альгометрия

Для выявления и оценки феномена ЦС выполнялась альгометрия. В связи с тем, что в группе пациентов с ОБС представленность цервикалгии была крайне мала (3 пациента), нами было принято решение провести сравнение в группах ХБС и ОБС по наличию боли внизу спины. В группу сравнения мы включили 22 пациента с ОБС и 41 пациента с ХБС. 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 3.5 и рисунок 3.6).

Таблица 3.5 – Результаты альгометрии у пациентов ХБС и ОБС с болью внизу спины (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.

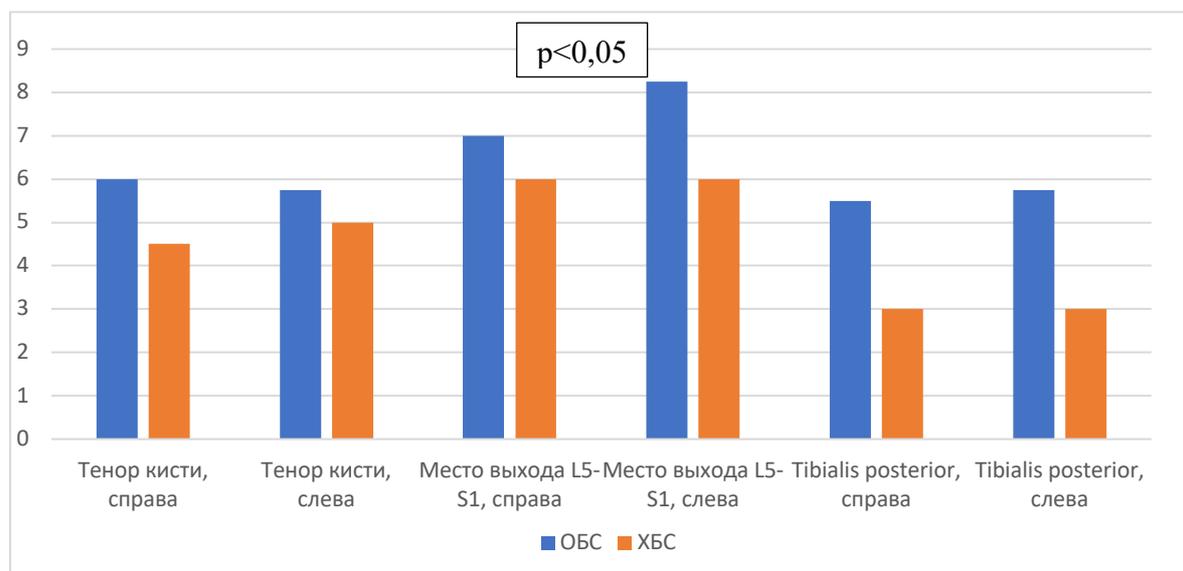


Рисунок 3.6 – Данные альгометрии у пациентов с люмбалгией при ХБС и ОБС

### 3.2 Выраженность и клиническая структура КН при ХБС и факторы, влияющие на них

#### 3.2.1 Выраженность и клиническая структура КН при ХБС

Для более детальной оценки когнитивного статуса пациентов было отобрано 61 пациент с ХБС, которым были предложен набор когнитивных тестов: DSST, RAVLT, MoCA, результаты которых были оценены при помощи сравнения с нормативами данными. В таблице 3.6 и на рисунке 3.7 показано сравнение КФ у пациентов с ХБС с нормативными данными.

Таблица 3.6 – КН у пациентов с ХБС в сравнении с нормативами

	<b>ХБС</b>	<b>Норматив</b>	<b>P</b>
DSST, пары цифра-символ	42,9±8,2	67,0±9,6	0,00*
RAVLT, слова	37,7±8,8	46,0±10,9	0,00*
MoCA, баллы	27,5±2,1	26,0–30,0  (точка отсечения определена по лучшему сочетанию чувствительности и специфичности)	0,01*

\* - статистически значимые различия

При оценке результатов при помощи t-теста выявлено статистически значимое отличие для всех когнитивных тестов от соответствующих опубликованных нормативов. На рисунке 3.6 показаны результаты тестирования КФ у пациентов с ХБС.

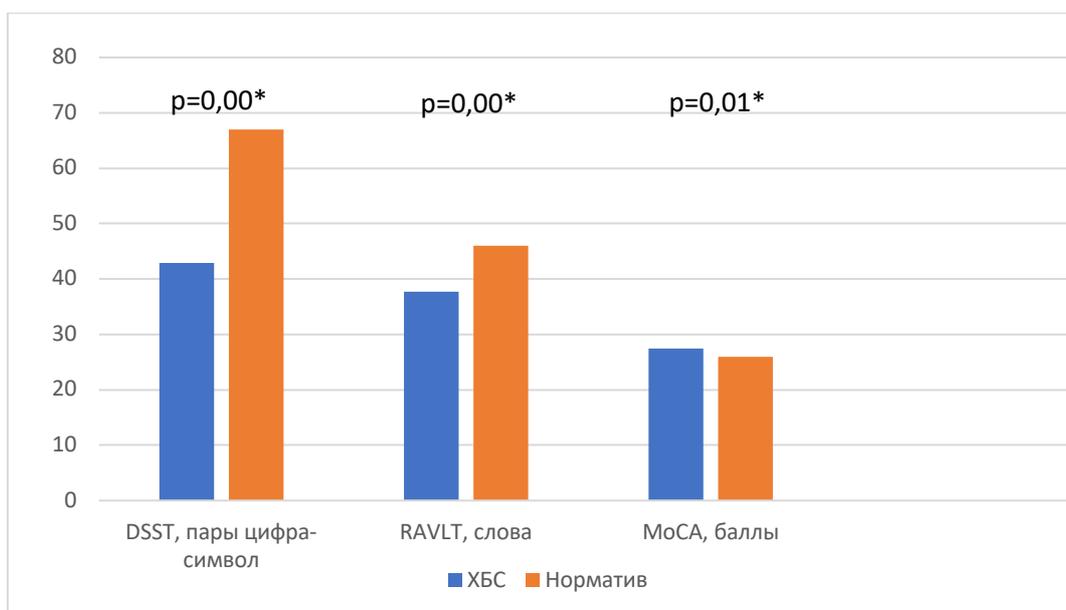


Рисунок 3.7 – Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов с ХБС \* - статистически значимые различия,  $p < 0,05$

В ходе сравнения полученные по всем тестам результаты оказались значительно низкими. При сравнении результатов теста DSST с нормативными значениями отмечены статистически значимые различия. У 30% пациентов с ХБС результат по тесту DSST находился в нижнем отрезке (<36 правильных пар цифра-символ за 90 секунд). При этом у 85% пациентов с ХБС количество правильных пар цифра-символ не превышало верхнюю границу третьего отрезка (49 правильных пар). Таким образом, можно сделать вывод о том, что когнитивная сфера пациентов с ХБС, а именно, способности к концентрации, внимание, обучаемость, скорость обработки информации и рабочая память нарушены. В ходе проведения теста RAVLT, при сравнении его результатов с нормативами, также получены статистически значимые различия по показателю общего запоминания. Граница нижнего отрезка по тесту RAVLT составляет 28 слов. В результате тестирования у 28,6% пациентов с ХБС результаты тестирования оказались ниже данного отрезка. На результаты теста RAVLT значительное влияние оказывает возраст и уровень образования. В связи с чем, для опубликованные для него нормативы отражают большие выборки здоровых

людей разного возраста и уровня образования [46]. У 71% пациентов с ХБС результат не превышали верхнюю границу третьего отрезка (37 запомненных слов). По результатам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с ХБС выявлены объективные КН.

Для выявления и оценки когнитивных нарушений и различных ее аспектов мы использовали шкалу МоСА. Результаты у пациентов с ХБС находилась в пределах нормальных значений. Однако общий балл при сравнении статистически отличался от нормативов ( $p=0,01$ ). При этом результат по шкале МоСА не достигал точки отсечения в 26 баллов у 25% пациентов с ХБС. У пациентов чаще отмечались нарушения памяти (57,7%), внимания (48%), исполнительной функции (46%) и способности к абстракции (19,2%). На рисунке 3.8 показаны нарушения когнитивных функций по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций МоСА у пациентов с ХБС

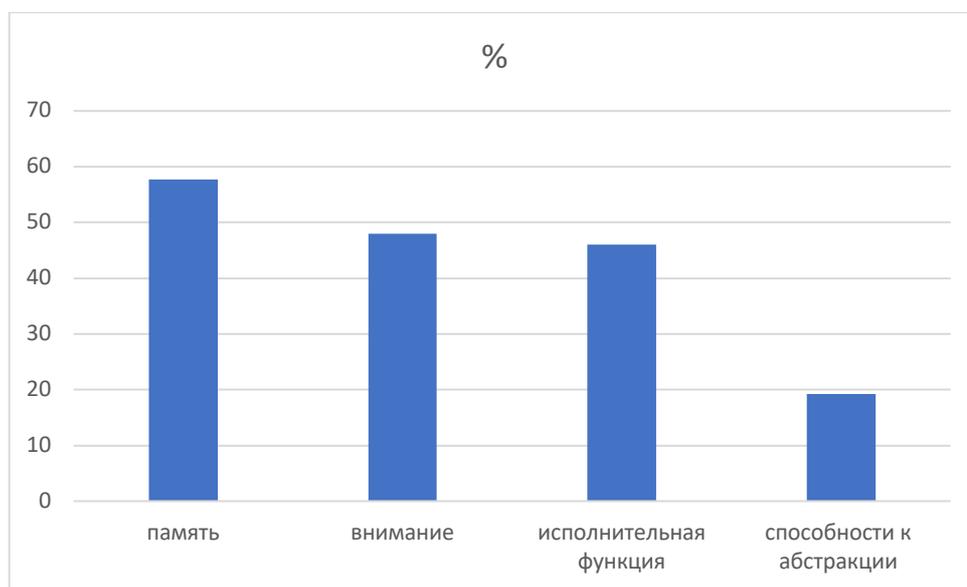


Рисунок 3.8 – Нарушения когнитивных функций по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций МоСА у пациентов с ХБС

### 3.2.2 Анализ факторов, влияющих на КН при ХБС

В нашей работе оценивалось влияние различных факторов на показатели когнитивных функции. В частности, оценивался такой показатель как наличие жалоб на изменения памяти и внимания.

Обращает на себя внимание тот факт, что объективные показатели когнитивных функций статистически различались у пациентов, предъявлявших и не предъявлявших жалобы на КН (таблица 3.7). Так, в группе, предъявляющей активные жалобы на нарушение памяти и внимания, результаты тестов DSST, RAVLT (общее запоминание) и MoCA были статистически ниже. Уровень депрессии и тревоги в данной группе был также выше. В этой группе также отмечен более высокий уровень депрессии и тревоги. Таким образом, можно сделать вывод о том, что жалобы объективно отражают снижение когнитивного статуса, также они могут отражать наличие сопутствующих тревожно-депрессивных нарушений.

Таблица 3.7 – Клинико-демографические показатели и данные объективных когнитивных тестов у пациентов с ХБС (с жалобами и без жалоб)

	<b>Нет жалоб</b>	<b>Есть жалобы</b>	<b>р</b>
n	34	27	-
Возраст, лет	36,5 (31; 45)	39 (35; 46)	0,12
Образование, лет	15 (14; 15)	14 (12; 15)	0,12
ВАШ в покое	4 (3; 4)	3 (3; 3)	0,13
Возраст начала, лет	29 (26; 35)	33 (27; 36)	0,08
Длительность обострения, месяцев	16 (12; 16)	16 (12; 20)	0,55
Число обострений	2 (2; 2)	2 (1; 2)	0,8
Длительность анамнеза ХБС, лет	5 (3; 10)	8 (5; 10)	0,18
HADS, депрессия, баллы	5 (4; 7)	9 (6; 10)	0,00*
HADS, тревога, баллы	8 (5; 9)	10 (8; 12)	0,00*
Трудоспособность, Шихан, баллы	19,5 (11; 22)	20 (15; 24)	0,37
ЦС (CSI), баллы	37,5 (33; 46,5)	47 (41; 49)	0,02*
Индекс альгометрии, кг/см	29,25 (26; 32,5)	29 (26; 30,5)	0,6

Продолжение Таблицы 3.7

DSST, пары цифра-символ	42 (37; 49)	36 (31; 40)	0,01*
RAVLT, общее запоминание, слова	36 (32; 44)	26 (18; 32)	0,00*
RAVLT 2	-0,5 (-2; 0)	-1 (-1; 0)	0,7
RAVLT 3	1,5 (0; 2)	0 (0; 1)	0,15
MoCA, баллы	28 (26; 29)	26 (26; 27)	0,02*

\* - статистически значимые различия.

Все пациенты их группы с ХБС были разделены на 2 группы: HADS  $\leq 7$  и HADS  $< 7$  баллов. Это было сделано для оценки влияния на результаты когнитивных тестов (таблица 3.8). Вследствие условий отбора, в нашем исследовании, большинство пациентов страдали легкой депрессией. 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.

Также в результате сравнения этих подгрупп было получено статистически значимое различие по клиническим и социодемографическим характеристикам, за исключением уровня образования. Пациенты с наличием депрессии достоверно старше, дебют ХБС у них был позже, болевой синдром протекает тяжелее: 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.

На рисунке 3.9 представлено сравнение результатов объективных когнитивных тестов у пациентов с ХБС HADS  $> 7$  и HADS  $< 7$ .

Таблица – 3.8 Клинические характеристики и данные тестов когнитивных функций у пациентов с ХБС, по наличию депрессии.

	HADS Д ≤7 баллов	HADS Д >7 баллов	P
N	39	22	-
Возраст, лет	35 (31; 38)	45 (39; 47)	0,00*
ВАШ в покое	4 (3; 4)	3 (2; 3)	0,03
Уровень образования, лет	15 (14; 15)	14 (11; 15)	0,06
Возраст начала	27 (25; 31)	35 (32; 36)	<b>0,00*</b>
Длительность обострения, месяц	12 (12; 16)	16 (16; 20)	<b>0,01*</b>
Длительность анамнеза ХБС, лет	5 (3; 10)	9 (6; 10)	0,01*
Трудоспособность, Шихан, баллы	19 (10; 24)	22 (18; 24)	0,049*
ЦС (CSI), баллы	39 (33; 46)	53 (48,5; 55,5)	<b>0,00*</b>
HADS, тревога, баллы	8 (5; 12)	9,5 (8; 11)	0,5
DSST, пары цифра-символ	44 (37; 49)	34 (30; 38)	<b>0,00*</b>
Индекс альгометрии, кг/см	29,5 (27,5; 32,5)	27 (25; 29)	0,07
RAVLT, общее запоминание, слова	37,5 (32; 45)	26 (18; 36)	<b>0,01*</b>
MoCA, баллы	28,5 (27; 29)	26 (26; 27)	<b>0,01*</b>

\* - статистически значимые различия.

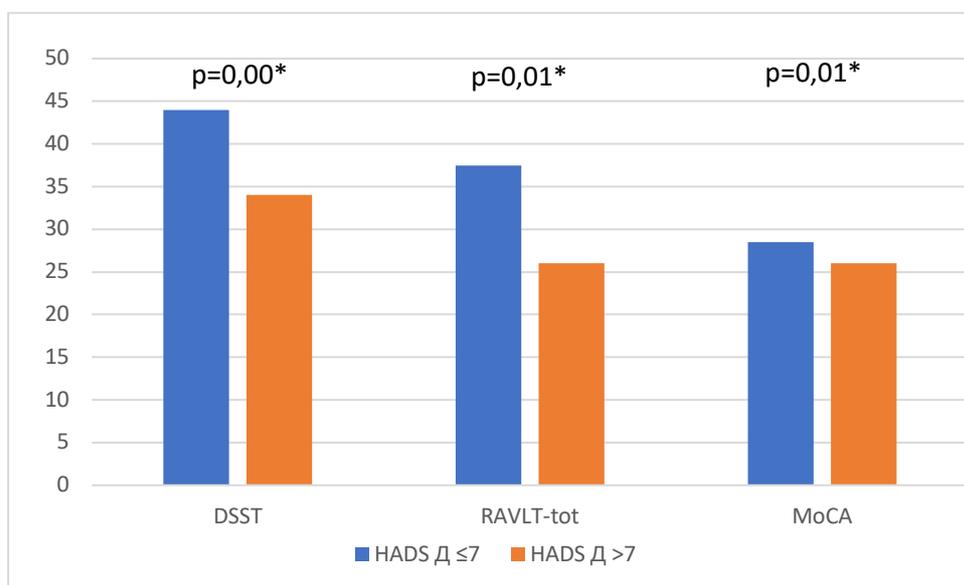


Рисунок 3.9 – Сравнение результатов объективных когнитивных тестов у пациентов с ХБС HADS>7 и HADS <7 \* - статистически значимые различия, p<0,05

По показателю тревоги пациенты не отличались между собой. Данный факт свидетельствует о том, депрессия оказывает значительное влияние на развитие у пациентов с ХБС когнитивных нарушений.

При сравнении пациентов с признаками ЦС и без признаков ЦС отмечалось статистически значимое различие по суммарному индексу альгометрии, уровню депрессии. Однако, по тесту DSST, объективно отражающему состояние когнитивных функций при ХБС отличий получено не было (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Сравнение пациентов с признаками ЦС, и без признаков ЦС при ХБС

	CS менее 40	CS более 40	p
n	24	37	-
Возраст, лет	37 (31; 38)	38 (31; 45,5)	0,43
Образование, лет	15 (14; 15)	14,5 (14; 15)	0,96
Возраст начала, лет	27 (25; 36)	29 (26; 31,5)	0,39
Длительность обострения	16 (12; 20)	16 (12; 16)	0,6
Длительность анамнеза хр. болевого синдрома, лет	8 (4; 10)	8 (5; 14)	0,6
ВАШ	4 (3; 4)	3 (2; 4)	0,23
Число обострений в год	2 (1; 2)	2 (2; 2)	0,6
HADS, депрессия, баллы	5 (3; 6)	6,5 (3; 9,5)	0,03*
HADS, тревога, баллы	7 (5; 12)	10 (8; 12)	0,27
Индекс альгометрии, кг/см	28 (27,5; 32)	29,5 (28; 32,5)	0,04*
Трудоспособность, Шихан, баллы	18 (6; 20)	20 (14,5; 24,5)	0,48
DSST	37 (31; 47)	39,5 (37,5; 48)	0,32

\* - статистически значимые различия.

КН чаще выявлялись у пациентов основной группы с ХБС, по сравнению с ОБС при одинаковом возрасте, половом составе и уровне образования исследованных пациентов, что демонстрирует влияние хронического болевого синдрома на когнитивный статус пациентов.

КН при ХБС, исследованные с помощью батареи тестов, носят значимый характер и существенно отличаются от нормативных показателей,

полученных на массивных выборках здоровых людей различного возраста. Объективные КН по результатам тестов DSST, RAVLT и MoCA наблюдались у значительного числа пациентов с ХБС. Таким образом, у пациентов с ХБС отмечаются нарушения различных доменов когнитивного функционирования, а именно, способности к концентрации и обучаемости, внимание, снижение скорости обработки информации, исполнительная функция (ИФ).

Почти половина пациентов с ХБС предъявляет жалобы на нарушение памяти, что отражает объективное нарушение когнитивного функционирования и связано как с выраженностью болевого синдрома, так и наличием тревожно-депрессивных нарушений

Среди факторов, влияющих на наличие объективных КН при ХБС показано влияние депрессии, а не тревоги несмотря на то, что пациенты с выраженной депрессией не вошли в основную группу в соответствии с критериями невключения.

### 3.2.3 Когнитивные функции у пациентов с ОБС и ХБС

С целью оценки влияния хронического характера болевого синдрома на выраженность КН нами было проведено сравнение показателей теста DSST (замены цифр символами) у пациентов с ОБС и ХБС. Исследование проводилось в период наименьшей боли или её отсутствии, чтобы исключить влияние интенсивности болевых ощущений на когнитивные нарушения. Тест позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память. У пациентов с ХБС по показателям DSST в 30% случаев результаты находились в нижнем отрезке (<36 правильных пар цифра-символ за 90 секунд), при этом у 85% пациентов результаты не превышали верхнюю границу третьего отрезка (49 правильных пар цифра-символ). При этом данные статистически отличались от нормативных показателей.

Пациенты с ОБС по результатам теста DSST статистически не отличался от нормативов, и лишь у 12% находился в нижнем квартиле, при этом у 28% пациентов результат был выше верхней границы третьего квартиля. Кроме того, у пациентов с ХБС показатели теста DSST составили 39 (34; 47), что достоверно было ниже показателей пациентов ОБС 46 (40; 48),  $p=0,03$  (рисунок 3.10).

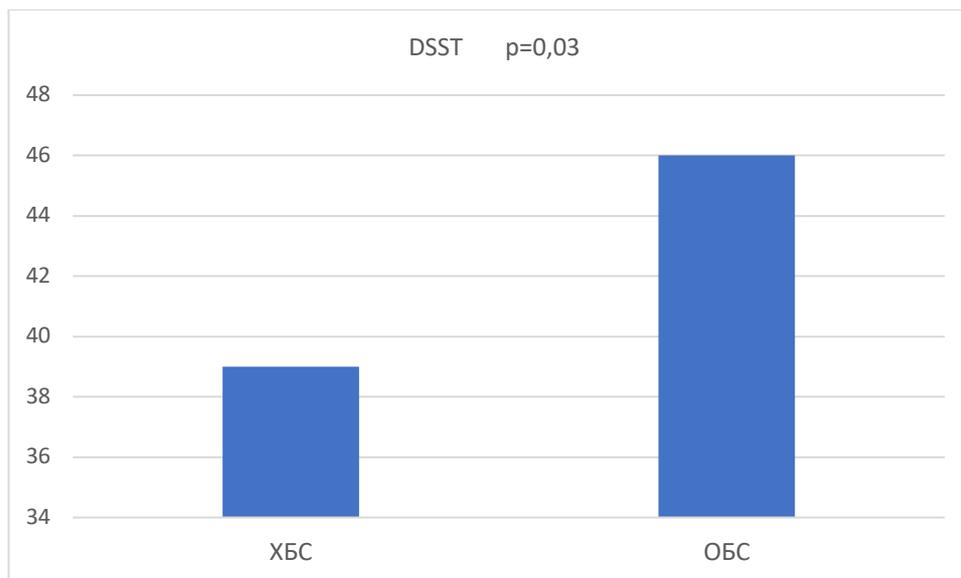


Рисунок 3.10 – Показатели теста DSST у пациентов с ХБС и ОБС

Полученные данные свидетельствует о наличии у пациентов с ХБС значимых изменений когнитивного статуса, а именно скорость обучения и обработки полученной информации, внимание и ИФ.

Проведенное сопоставление клинико-демографических показателей: возраст, пол, уровень образования у пациентов основной группы с ХБС и группы сравнения с ОБС показало их идентичность.

Основные отличия касались показателей, связанных с длительностью болевого синдрома: длительность заболевания, число обострений и длительность последнего обострения, что было обусловлено прежде всего с критериями отбора в основную и группу сравнения.

Таким образом, достоверные отличия по тесту DSST между пациентами основной и группы сравнения сходных по клинико-

демографическим показателям (пол, возраст, уровень образования), а также значимое снижение когнитивных функций у пациентов с ХБС по сравнению с нормативами, позволяют заключить, что именно хронический характер боли в исследованных группах оказывает решающее влияние на состояние когнитивных функций.

Наиболее важные отличия были получены при исследовании ЦС как при помощи анкетирования по опроснику CSI, так и по результатам нейрофизиологического исследования. У 60% пациентов с ХБС выявлены признаки ЦС, в то время как при ОБС клинически значимая ЦС не отмечалась ни у одного пациента.

В результате оценки данных опросника CSI выявлена у пациентов были выявлены коморбидные состояния неболевого характера. Данные состояния в своей основе имеют феномен ЦС: синдром беспокойных ног, гиперактивный мочевой пузырь и КН. При альгометрии показано снижение порогов давления у пациентов с ХБС во всех точках, что свидетельствует о наличии достоверных признаков ЦС у пациентов с ХБС по сравнению с ОБС.

Кроме того, у пациентов с ХБС выявлены нарушения трудоспособности и тревожно-депрессивные расстройства, что значительно ухудшает течение заболевания.

Тяжесть заболевания определяется также высокой частотой коморбидных нарушений, по сравнению с пациентами с ОБС. Эти нарушения выше у пациентов с выраженным феноменом ЦС.

### 3.2.4 Сравнение клинико-демографических показателей и результатов когнитивного тестирования у пациентов с ХБС и ХМ

Для объективной оценки влияния хронического болевого синдрома на когнитивные показатели (память и внимание) нами, в качестве группы сравнения, был отобран 61 пациент с ХМ.

Средний возраст пациентов с ХМ приближался к 33 годам, что статистически не отличалось от пациентов с ХБС. Средний уровень образования в группе с ХМ составлял 14 лет, и не отличался от пациентов с ХБС. Также у пациентов из обеих групп отсутствовали статистически значимы различия в выраженности депрессии и тревоги, в степени трудоспособности по анкете Шихана и по анкете CSI. Таким образом пациенты с ХБС и ХМ имели аналогичные клинико-демографическими показатели. Результаты, полученные при сравнении групп пациентов с ХБС и ХМ по клинико-демографическим показателям и данным анкетирования, представлены в таблице 3.10

Таблица 3.10 – Сравнение клинико-демографических показателей и результатов анкетирования у пациентов с ХБС и ХМ

	<b>ХБС</b>	<b>ХМ</b>	<b>p</b>
N	61	61	-
Возраст	37 (33; 45)	33 (28; 45)	0,17
Образование, лет	14 (12; 15)	14 (11; 15)	0,05
HADS, депрессия, баллы	6 (4; 8)	6 (4; 8)	0,51
HADS, тревога, баллы	8 (7; 12)	9 (6; 11)	0,67
Трудоспособность, Шихан, баллы	20 (14; 24)	22 (14; 27)	0,21
ЦС (CSI), баллы	45 (35; 48)	44,5 (32; 51)	0,96

\* - статистически значимые различия.

Для оценки объективного когнитивного статуса пациента из группы с ХМ были предложены аналогичные когнитивные тесты: MoCA, RAVLT и DSST. Таблица 3.11

Таблица 3.11 – Сравнение результатов анкетирования у пациентов с ХБС и ХМ

	<b>ХБС</b>	<b>ХМ</b>	<b>p</b>
N	61	61	-
DSST	39 (34; 47)	41 (37; 47)	0,14
RAVLT tot	32 (27; 39)	32,5 (25,5; 37)	0,75
MoCA	27 (26; 28)	28 (27; 29)	0,25

\* - статистически значимые различия.

Обращает на себя внимание тот факт, что идентичные по возрасту и уровню образования пациенты с болевыми синдромами хронического течения имеющие различную этиологию (ХБС и с ХМ), по показателям объективных когнитивных тестов, статистически не отличались между собой. Показатели когнитивных тестов в обеих группах были одинаково низкими и отличались от популяционных нормативов.

На рисунке 3.11 показаны результаты сравнения при объективной оценке когнитивных функций (DSST, RAVLT-tot MoCA) у пациентов с ХБС и ХМ. Статистически значимых отличий между группами не выявлено.

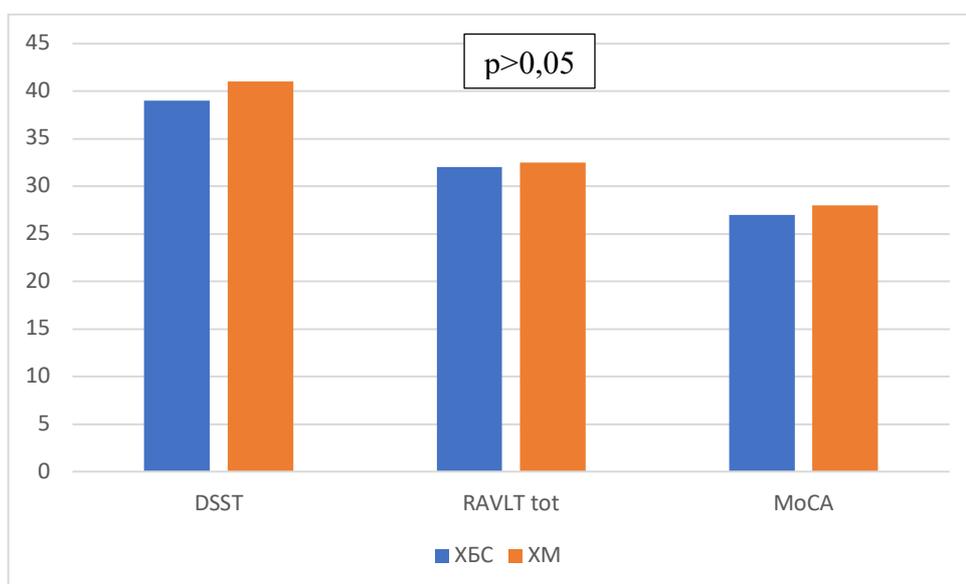


Рисунок 3.11 – Сравнение результатов объективных когнитивных тестов у пациентов с ХБС и ХМ

Также, выявлен аналогичный уровень депрессии и тревоги по шкале HASD в обеих группах. Средние значения депрессии не выходили за границы психической нормы, а средние значения тревоги свидетельствуют о наличии субклинической одинаково выраженной тревоги у пациентов с ХБС и ХМ (рисунок 3.12)

Средние баллы при оценке нетрудоспособности по анкете Шихана также не отличались при ХБС и ХМ. У всех пациентов с хроническим

болевым синдромом средний балл при оценке нетрудоспособности был высокий, составил 20 и 22 для ХБС и ХМ, соответственно. При результате, превышающим 6 баллов говорит о значительном влиянии заболевания на социальное функционирование и трудоспособность. Таким образом, можно сделать вывод о серьезном воздействии хронического болевого синдрома на жизнь и продуктивность пациентов.

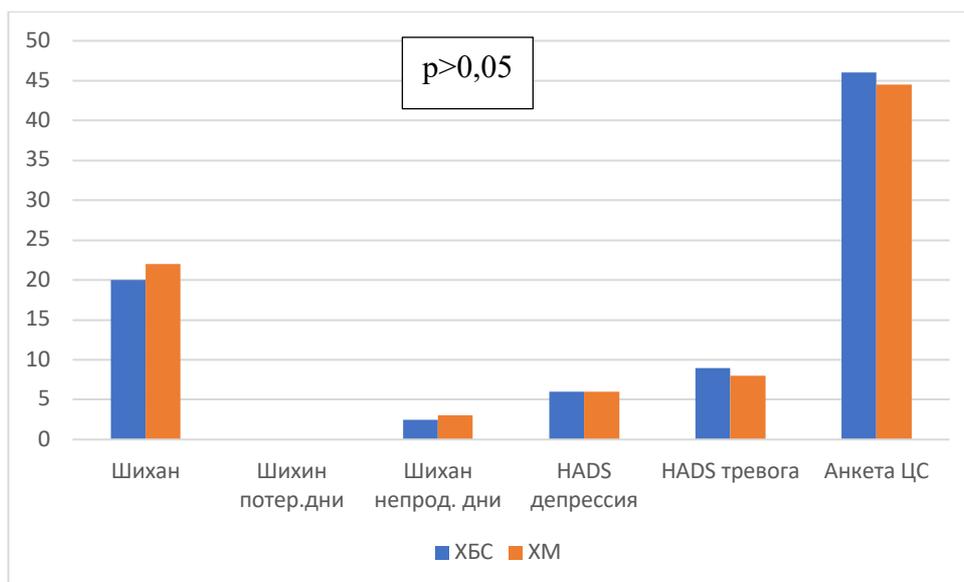


Рисунок 3.12 – сравнение результатов анкетирования пациентов с ХБС и ХМ

### 3.2.5 Анализ факторов, влияющих на выраженность КН при ХМ и сравнение с ХБС

Для более детальной оценки когнитивного статуса нами по аналогии с ХБС проанализированы факторы, влияющие на объективные показатели когнитивных тестов у пациентов с ХМ.

В таблице 3.12 представлены результаты анализа клинико-демографических показателей, наличия аффективных нарушений, признаков ЦС и показателей когнитивных тестов у пациентов с ХМ, предъявлявших и не предъявлявших жалобы на нарушение памяти и внимания.

Таблица 3.12 – Клинико-демографические показатели и данные объективных когнитивных тестов у пациентов с ХМ, с жалобами и без жалоб

	Нет жалоб	Есть жалобы	р
n	38	23	-
Возраст, лет	31 (28; 42)	36 (28; 46)	0,07
Образование, лет	13 (11; 15)	14 (11; 15)	0,47
Возраст начала, лет	23,5 (18; 36)	33 (22; 44)	0,1
Длительность ХМ	3,75 (1; 7)	3 (1; 5)	0,66
Частота ГБ	18,5 (15; 22)	19 (15; 20)	0,8
Длительность анамнеза ГБ, лет	19 (10; 27)	17,5 (6; 31,5)	0,33
НАДС, депрессия, баллы	5 (3; 8)	7 (4; 8)	0,01*
НАДС, тревога, баллы	8 (6; 10)	9 (5; 12)	0,35
Трудоспособность, Шихан, баллы	20,5 (8; 28,5)	22 (16; 26)	0,72
ЦС (CSI), баллы	39,5 (31,5; 51)	45 (39; 51)	0,02*
Индекс альгометрии, кг/см	28,1 (24,2; 37,1)	31,3 (29,6; 33,7)	0,1
DSST, пары цифра-символ	42 (40; 47)	41 (36; 47,5)	0,51
RAVLT, общее запоминание, слова	31 (24; 57)	33 (28; 36)	0,97
RAVLT 2	0 (-2; 1)	0 (-2; 1)	0,53
RAVLT 3	0 (0; 1)	2 (0; 2)	0,02*
MoCA, баллы	29,5 (28; 30)	27 (26; 28)	0,00*

\* - статистически значимые различия.

Аналогично пациентам с ХБС, в группе с ХМ пациенты с наличием жалоб на нарушение памяти и внимания статистически различались по тесту MoCA и RAVLT (отсроченное воспроизведение). Т.е. жалобы отражали объективную ситуацию. Также у пациентов, предъявлявших активные жалобы, был выше уровень депрессии и балл по анкете CSI.

Таблица 3.13 – Сравнение пациентов с признаками ЦС, и без признаков ЦС при ХМ

	CSI <40	CSI ≥40	р
n	24	37	-
Возраст, лет	28,5 (28; 42)	32 (30,5; 44)	0,1
Образование, лет	15 (14; 15)	15 (12,5; 15)	0,1

Продолжение Таблицы 3.13

Возраст начала	47 (27; 49)	35,5 (30; 41)	0,13
Длительность анамнеза хр. болевого синдрома, лет	3,5 (2; 4)	4 (3; 5)	0,11
HADS, депрессия, баллы	3,5 (3;4)	8 (6; 8)	<b>0,00*</b>
HADS, тревога, баллы	5,5 (4; 9)	8 (5; 10,5)	<b>0,046*</b>
Индекс альгометрии, кг/см	33,9 (29,6; 35)	30,7 (24,4; 31,8)	0,06
Трудоспособность, Шихан, баллы	25 (23; 28)	36 (35; 37)	0,13
DSST, баллы	40,5 (31; 47)	41 (38; 42)	0,73

\*- статистически значимые различия.

В результате сравнения пациентов с признаками ЦС и без признаков ЦС при ХМ по тесту CSI, аналогично пациентам с ХБС, выявлено статистически значимое различие по уровню депрессии и тревоги. У пациентов с более 40 баллами по анкете CSI отмечался более низкий индекс альгометрии, приближающееся к достоверности ( $p=0,06$ ). Так же, как и при ХБС отличий по когнитивному тесту DSST получено не было (таблица 3.13).

При анализе влияния депрессии на клинические характеристики и показатели когнитивных тестов у пациентов с ХМ была подтверждена связь частоты ГБ с депрессией (таблица 3.14). 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 получено не было.

Таблица 3.14 – Клинические характеристики и данные когнитивного тестирования у пациентов с ХМ (HADS ≤7 и HADS Д &gt;7)

	HADS Д ≤7 баллов	HADS Д >7 баллов	P
N	39	22	-
Возраст, лет	33 (28; 46)	35,5 (30; 45)	0,93
Уровень образования, лет	14 (11; 15)	14 (12; 15)	0,54
Возраст начала	32 (20; 44)	33 (26; 41)	0,77
Длительность ХМ	3 (1; 6)	3 (1; 4)	0,3
Частота ГБ	15 (15; 15)	20 (18; 22)	0,00*
Длительность анамнеза ГБ, лет	17 (6; 31)	20 (6;30)	0,72

Продолжение Таблицы 3.14

Трудоспособность, Шихан, баллы	21,5 (10,5; 27,5)	26 (21; 27)	0,14
ЦС (CSI), баллы	39 (31,5; 45)	49 (47; 55)	0,00*
HADS, депрессия, баллы	4 (3; 6)	9 (8; 10)	0,00*
HADS, тревога, баллы	8 (5; 10)	10 (7; 13)	0,00*
DSST, пары цифра-символ	42 (36; 49)	41 (38; 45)	0,5
Индекс альгометрии, кг/см	31,3 (24,4; 34)	31 (25,3; 36,3)	0,86
RAVLT, общее запоминание, слова	30 (25; 37)	33 (31; 35)	0,56
MoCA, баллы	28 (27; 29)	27 (25,5; 28,5)	0,16

\*- статистически значимые различия.

У пациентов с ХБС и с ХМ отмечались аналогичные клинико-демографические показатели, отсутствовали статистически значимы различия в выраженности депрессии и тревоги, в степени трудоспособности по анкете Шихана и по анкете CSI. Показатели когнитивных тестов в обеих группах были одинаково низкими и отличались от популяционных нормативов по тесту MoCA и RAVLT (отсроченное воспроизведение). При анализе в параллельных группах влияния таких факторов как наличие/отсутствие жалоб, признаков ЦС и выраженности депрессии у пациентов с ХБС и ХМ можно сделать вывод о том, что хроническая боль любой этиологии оказывает отрицательное влияние на пациентов, является причиной возникновения как субъективных, так и выраженных объективных когнитивных нарушений. Такие показатели как ЦС по шкале CSI и депрессия по шкале HADS не продемонстрировали заметного влияния на показатели когнитивных тестов, что, по-видимому, определялось особенностями при отборе пациентов в группы.

### 3.2.6 Корреляционный анализ факторов, влияющих на выраженность КН у пациентов с ХБС и ХМ

Корреляционный анализ в группе пациентов с ХБС показал наличие отрицательных корреляций по показателям DSST с возрастом (-0,47), длительностью обострения (-0,42), длительностью анамнеза ХБС (-0,44), уровнем депрессии (-0,37). Также, отмечена положительная корреляция с уровнем образования (0,43), суммарным индексом альгометрии (0,43) показателем общего запоминания RAVLT (0,6) и общим баллом по шкале MoCA (0,56). В таблице 3.15, представлены данные корреляционного анализа для пациентов с ХБС.

Таблица 3.15 – Корреляция результата DSST с клинико-демографическими показателями и результатами других когнитивных тестов при ХБС

	ХБС
N	61
Возраст, лет	-0,47*
ВАШ в покое	0,17
Уровень образования, лет	0,43*
Возраст начала, лет	-0,41*
Длительность обострения, мес	-0,42*
Длительность анамнеза ХБС, лет	-0,44*
Трудоспособность, анкета Шихана, баллы	-0,22
HADS, тревога, баллы	-0,01
HADS, депрессия, баллы	-0,37*
ЦС ( CSI), баллы	0,09
Индекс альгометрии кг/см	0,4*
RAVLT, общее запоминание, слова	0,6*
MoCA, баллы	0,56*

\* - статистически значимые различия

Корреляционный анализ, проведенный в группе ХМ, выявил аналогичные результаты (таблица 3.16). Так, у пациентов с ХМ отмечаются отрицательные корреляции по показателям 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 данными общего запоминания по тесту RAVLT (0,38).

Таблица 3.16 – Корреляция результата DSST с клинико-демографическими показателями и результатами других когнитивных тестов при ХМ

	<b>ХМ</b>
N	61
Возраст, лет	-0,32*
Уровень образования, лет	0,06
Возраст начала ХМ, лет	-0,45*
Число дней с ГБ в месяц	-0,53*
Длительность анамнеза ХМ, лет	-0,14
Длительность анамнеза ГБ, лет	-0,32*
HADS, тревога, баллы	-0,04
HADS, депрессия, баллы	-0,2*
ЦС ( CSI ), баллы	0,18
Индекс альгометрии, кг/см	-0,1
RAVLT, общее запоминание, слова	0,38*
MoCA, баллы	1,00

\* - статистически значимые различия

Обращает на себя внимание тот факт, что в у выбранными нами пациентов с ХБС отмечалась положительная корреляция показателей депрессии с возрастом, длительностью анамнеза хронического болевого синдрома, уровнем нетрудоспособности, с показателем ЦС, также отмечалась отрицательная корреляция с показателями когнитивных тестов (MoCA и DSST).

В таблице 3.17 представлены корреляции уровня депрессии данные для пациентов с ХБС. В связи с включением в наше исследование пациентов с низким уровнем тревоги, роль ее в качестве негативного фактора отсутствует.

Таблица 3.17 – Корреляции уровней депрессии и тревоги с клиническими характеристиками и данными когнитивных тестов при ХБС

	<b>HADS депрессия</b>	<b>HADS тревога</b>
Возраст, лет	0,42*	-0,00
ВАШ в покое	-0,25	-0,13
Уровень образования, лет	-0,29*	0,43
Возраст начала, лет	0,38*	-0,05
Длительность обострения, мес	0,29*	-0,00
Длительность анамнеза ХБС, лет	0,27*	-0,005
Трудоспособность, анкета Шихана, баллы	0,28*	-0,22
HADS, тревога, баллы	0,21	-
HADS, депрессия, баллы	-	0,21
ЦС ( CSI ), баллы	0,49*	0,29
Индекс альгометрии, кг/см	0,25	0,17
DSST, баллы	-0,37*	-0,01
MoCA, баллы	-0,43*	-0,22

\* - статистически значимые различия (наиболее сильные и статистически значимые корреляции)

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 MoCA.

В таблице 3.18 представлены корреляции уровня депрессии и тревоги для пациентов с ХМ.

Таблица 3.18 – Корреляции уровней депрессии и тревоги с клиническими характеристиками и показателями тестов когнитивных функций при ХМ

	<b>HADS депрессия</b>	<b>HADS тревога</b>
Частота дней с ГБ в месяц	0,68*	0,74*
HADS, тревога, баллы	0,39*	-
HADS, депрессия, баллы	-	0,39*
ЦС ( CSI ), баллы	0,61*	0,58*

Продолжение Таблицы 3.18

DSST, баллы	-0,2*	-0,04
-------------	-------	-------

MoCA, баллы	-0,22	-0,53*
-------------	-------	--------

\* - статистически значимые различия (наиболее сильные и статистически значимые корреляции)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что длительность анамнеза болевого синдрома оказывает значительное влияние на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с хроническим болевым синдромом. Так же, полученные нами данные указывают на важную роль, которую играет фактор депрессии. У пациентов с депрессией отмечается статистически значимые изменения в показателях когнитивных тестов.

Учитывая факт наличия статистически значимых корреляций показателей ЦС с показателями когнитивных тестов и уровнем депрессии, можно сделать вывод о том, что в основе хронического болевого синдрома, когнитивных нарушений и депрессии лежит феномен центральной сенситизации.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая боль – это самостоятельное заболевание, которое оказывает значительное влияние на физическое, психоэмоциональное состояние и социальное функционирование человека. При этом хроническая боль имеет важное общественное социальное значение, являясь экономическим вызовом для организации здравоохранения.

По данным различных авторов, распространенность хронической боли в популяции среди взрослого населения насчитывает примерно 41% при этом пик заболеваемости приходится на активно функционирующий возраст и составляет в среднем 35–55 лет [60].

Пациенты с хроническими болями часто 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 [36].

Немногочисленные исследования продемонстрировали с помощью разнообразных валидизированных психометрических тестов наличие объективных нарушений когнитивных функций у пациентов с различными видами ХБ. Однако, сравнение их выраженности и структуры при различных болевых синдромах проведено не было.

Хронический болевой синдром приводит к ряду структурных, нейропластических (дисфункциональных) и нейрохимических изменений в головном мозге, 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.

КН у пациентов с хроническими болевыми синдромами как правило имеют нейродинамический характер, они не приводят возможности самообслуживания, достигают степени деменции и соответствуют синдрому

лёгких или умеренных когнитивных нарушений. Учитывая тот факт, что УКН в 5–10% случаев прогрессируют до стадии деменции [6], важное значение приобретает своевременное выявление и адекватное лечение хронического болевого синдрома с целью прекращения дальнейшего прогрессирования и даже восстановления нормального когнитивного функционирования. Уточнение механизмов взаимосвязи ХБ и КН может способствовать разработке комплексной терапии.

В недавно проведенном исследовании Латышевой Н.В. была высказана гипотеза о том, что центральная сенситизация, которая является основным патогенетическим механизмом, способствующим трансформации эпизодической мигрени в хроническую форму, приводит к формированию дезадаптивной нейропластичности в общих зонах головного мозга, отвечающих за обработку ноцицептивной информации и когнитивные функции. Эти изменения могут лежать в основе КН, выявленных у пациентов с ХМ, и коррелируют с длительностью анамнеза ГБ [4].

Наше исследование является логическим продолжением исследования Латышевой Н.В., одной из задач которого явилось определение роли ЦС в патогенезе КН у пациентов с хроническим болевым синдромом. Для достижения указанной цели нами специально были отобраны группы пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС и ХМ) и острым болевым синдромом (ОБС), с аналогичными клинико-демографическими данными (пол, возраст, образование), а именно, с идентичными немодифицируемыми факторами, способными оказывать влияние на когнитивные функции. Таким образом, мы хотели показать влияние самого факта наличия хронической боли и ЦС, на когнитивные функции.

На первом этапе мы сравнивали пациентов с ХБС (основная группа) и ОБС (группа сравнения), боль в спине у которых имела неспецифический характер. Соотношение мужчин и женщин в группе с ХБС и ОБС составило соответственно 70%/30% и 52%/48%, что достоверно не отличалось в основной и группе сравнения и соответствовало данным, полученным в ходе

популяционных исследований на больших группах людей [87]. Статических отличий по возрасту пациентов в обеих группах не отмечалось, что также соответствует данным, полученным в ходе эпидемиологических исследований, в которых наибольшая частота ХБС наблюдается в промежутке от 35–55 лет [133].

Уровень образования мы измеряли количеством лет, потраченных на обучение. У пациентов как с ХБС, так и ОБС, средняя длительность обучения была одинаковой и составила 14 лет.

При сравнении причин возникновения болевого синдрома у пациентов с ХБС и ОБС не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов. С одинаковой частотой выявлялись признаки МФС и МТС, патология КПС и ФС.

Таким образом, ни возраст, ни пол, ни уровень образования, ни конкретные причины неспецифической боли, а лишь сам факт наличия длительно существующего болевого синдрома может отрицательно воздействовать на когнитивные функции.

Пациенты с ХБС и ОБС достоверно различались лишь по показателям, связанным с длительностью болевого синдрома: длительность заболевания, количество обострений в год, длительность последнего обострения. Кроме того, отличия получены по представленности коморбидных болевых расстройств другой локализации.

Так, при ОБС боль в спине у большинства пациентов (68%) была единственным болевым синдромом, у 32% отмечено два болевых синдрома. При ХБС наблюдалась обратная картина: только боль в спине в 34% случаев, у 38% пациентов был выявлен один дополнительный вид боли, у 28% пациентов отмечалось 2 и более болевых синдрома.

Одновременное присутствие болевых синдромов различной локализации у одного пациента характерно для «синдромов центральной сенситивности» (central sensitivity syndromes). Одним из основных заболеваний, которая представлена синдромом ЦС является фибромиалгия,

которая высоко коморбидна таким заболеваниям как головные боли (10–40%), синдром раздраженного кишечника СРК (20-60%) и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (15-50%) [208].

ХБС также высоко коморбидна как с мигренью, так и с другими видами ГБ; среди лиц, страдающих хронической мышечно-скелетной болью, мигрень и другие виды ГБ встречается в два раза чаще по сравнению с остальным населением [91]. Таким образом наличие у обследованных нами пациентов с неспецифической ХБС множества коморбидных болевых синдромов свидетельствует о наличии ЦС.

В нашем исследовании ЦС определялась клинически с помощью анкеты CSI, которая выявляет дисфункциональные болевые и неболевые синдромы характерные для ЦС: синдром хронической усталости, когнитивные нарушения, нарушения сна, мигрень, интерстициальный цистит, головную боль напряжения, ДВНЧС, синдром раздражённого кишечника СРК, синдром беспокойных ног, синдром хронической тазовой боли и другие [151].

Заполняя опросник, пациенты отмечают симптомы, беспокоящие их в течение длительного времени, а не только на момент посещения врача, что позволяет выявить максимальное количество коморбидных расстройств. Клинически значимые признаки ЦС по анкете CSI (>40 баллов) выявлены у 68% пациентов с ХБС, при ОБС ни один пациент не продемонстрировал клинически выраженной ЦС.

При оценке наличия коморбидной патологии по анкете CSI, в группе с ХБС отмечались следующие коморбидные состояния, в представленный феноменом ЦС: когнитивные нарушения – у 34% головная боль – у 32% пациентов, синдром беспокойных ног в 23% случаев. Также у наших пациентов отмечались бруксизм дневной и ночной, неприятные ощущения в области мочевого пузыря, симптомы раздраженного кишечника. В группе пациентов с ОБС лишь у 12% пациентов отмечены КН; синдром беспокойных ног и гиперактивный мочевой пузырь отмечен у 8% и 4%

пациентов соответственно. Наиболее частым коморбидным нарушением была головная боль, которая отмечалась у 20% пациентов.

С целью нейрофизиологической верификации ЦС нашим пациентам как при ОБС, так и ХБС была проведена альгометрия. Определяли порог боли при давлении в 6 симметричных точках справа и слева, две из которых находились далеко от источника боли (референтные точки), а также высчитывали суммарный индекс альгометрии. 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 вторичной гипералгезии и наличии ЦС при ХБС.

При ЦС нарушается регуляция восходящих и нисходящих болевых систем в ЦНС, глиальными клетками синтезируются провоспалительные медиаторы, происходит изменение синтеза болевых и противоболевых медиаторов, уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) [86]. Вследствие этих процессов усиливается ноцицептивная импульсация в ЦНС, что приводит к изменению сенсорного ответа и повышению чувствительности (т. е. снижению болевых порогов) к болевым и неболевым импульсам. ЦС выражается гипералгезией, аллодинией, увеличением площади восприятия раздражителя, сохранением болевого ощущения после прекращения его воздействия. При этом аллодиния и гипералгезия могут присутствовать постоянно, без ноцицептивной импульсации с периферии. Таким образом, исследованные нами пациенты с болью в спине имели выраженные отличия по длительности неспецифического болевого синдрома, которая была обусловлена и поддерживалась выраженной ЦС у пациентов с ХБС.

Согласно многочисленным исследованиям, как острая, так и хроническая боль, могут оказывать непосредственное влияние на когнитивные нарушения. В литературе имеются данные, указывающие на наличие когнитивных нарушений при острой боли. У пациентов с ЭМ в период приступа мигрени возникают трудности с концентрацией внимания,

рассеянность, снижение скорости обработки информации [82], что можно объяснить непосредственным воздействием самой боли. Хроническая боль оказывает значительное отрицательное влияние на функционирование пациента, качество жизнедеятельности, ограничивая активность и трудоспособность людей среднего возраста [44]. При этом, в структуре причин отрицательного воздействия, когнитивные нарушения являются ведущими, и проблемы с памятью являются самыми распространенными жалоба пациентов с ХБ.

Помимо проблем с памятью, пациенты отмечают трудности с удерживанием внимания, снижение скорости обработки информации и исполнительных функций, что было продемонстрировано в различных исследованиях с участием пациентов с хроническими болевыми синдромами, такими как ХБС, ХМ, фибромиалгия, РА [81,118,196].

Для оценки КН у пациентов с ОБС и ХБС, с аналогичными демографическими показателями, нами был использован тест замены цифр символами, который позволяет оперативно оценить все те особенности КН, которые имеются у пациентов хронической болью, т. е. Скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память. Согласно данным литературы, результаты по тесту DSST коррелируют с общим когнитивным статусом [102].

Тест DSST требует сохранной ИФ, т. е. планирования и разработки стратегии, сохранной рабочей памяти, который является подвидом ИФ. Для ее выполнения необходима высокая скорость моторных реакций, способность к концентрации внимания, достаточное визуальная перцепция, а также ассоциативное обучение. В процессе выполнения теста испытуемый заучивает пары цифра-символ [4], соответственно реже приходится сверяться с легендой.

Лишь у 12% пациентов с ОБС полученные в ходе тестирования DSST находились в нижнем отрезке (<36 правильных пар цифра-символ за 90 секунд), в то время как доля пациентов с ХБС составила 30%. При этом у

30% пациентов с ХБС результаты тестирования были выше границы третьего отрезка (49 правильных пар цифра-символ), при этом у 85% пациентов с ХБС результаты не превышали эту границу. Средний показатель теста DSST у пациентов с ХБС также оказался достоверно ниже показателя пациентов с ОБС: 39 (34; 47) vs 46 (40; 48),  $p=0,03$ . Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с ХБС значимых изменений различных доменов когнитивного функционирования, среди которых выделялись способности к концентрации внимания и обучаемости, скорость обработки информации и рабочая память (подвид ИФ).

Как известно, при депрессии, могут отмечаться аналогичные ХБС КН, такие как снижение внимания, трудности с концентрацией. Депрессия может приводить к усилению восприятия болевого переживания, и усугублению уже имеющихся КН В основе этих процессов лежат структурные и функциональные изменения в отделах ГМ, регулирующих болевое и эмоциональное восприятие и когнитивные функции.

С целью исключить известное влияние депрессии на КФ, критерием отбора в исследуемые группы было отсутствие выраженной депрессии. Исследованные нами пациенты не имели клинически значимой депрессии и по шкале HADS ее величина не превышала 7 баллов, однако, при сравнении групп пациентов с ХБС и ОБС были получены статистически значимые различия по уровню депрессии: ХБС 6(4;8) vs ОБС 3(2;5)  $p<0,00$ , что подтверждает тесную связь депрессии с ХБ.

Известно, что депрессия у пациентов с ХБ оказывает значительное отрицательное влияние на течение заболевания, ухудшает прогноз [20]. При этом присоединение депрессии у пациентов с острой болью может выступать в качестве одного из факторов, приводящих к хронизации болевого синдрома. Для успешного лечения боли большое значение имеет своевременное диагностирование и адекватное лечение депрессии. Коморбидная депрессия повышает вероятность неблагоприятного течения основного заболевания, снижает эффективность терапевтических

возможностей, снижает качество жизни и социального функционирования пациента. Также, у пациентов с хронической болью депрессия течёт более тяжело, при рекуррентной депрессии чаще возникают депрессивные эпизоды, она плохо поддаётся лечению и носит резистентный характер; оба состояния потенцируют друг друга.

По данным анкеты Шихана в нашей работе выявлено значимое снижение функционирования у пациентов с ХБС, при сравнении с ОБС, количество непродуктивных дней на работе и в социальной сфере, в неделю, была существенно превышена. Полученные нами результаты подтверждаются данными эпидемиологических исследований, согласно которым хроническая боль занимает четвертое место в популяции среди всех причин нетрудоспособности.

Так, ХБ оказывает отрицательное влияние на качество жизни, страдает социальная активность, трудоспособность и, следовательно, финансовое и экономическое благополучие.

Таким образом, проведенное на первом этапе сравнение идентичных по клинико-демографическим факторам (полу, возрасту, уровень образования) и неспецифическим причинам боли в спине групп пациентов с ОБС и ХБС показало, что пациенты с ХБС имеют выраженные КН по тесту DSST, в виде снижения скорости моторных реакций, внимания, нарушения со визуального восприятия, а также таких исполнительных функций как планирование, разработка стратегии и снижение рабочей памяти.

Наличие у пациентов с ХБС выраженной ЦС, продемонстрированной как клинически, так и с помощью альгометрии служит обоснованием выдвинутой гипотезы о том, что феномен центральной сенситизации лежит в основе не только хронического болевого синдрома, но и различных коморбидных состояний, в том числе КН, которые оказывают значительное отрицательное влияние социальное и трудовой функционирование пациентов с ХБ. Лежащие в их основе дезадаптивные нейропластические изменения возникают по причине долго существующего нарушения

ноцицептивных структур в виде ЦС. Таким образом, хронический характер болевого синдрома, который поддерживается ЦС, играет решающую роль в патогенезе КН.

В литературе встречаются работы, оценивающие состояние когнитивных функций при различных хронических болевых синдромах выполненные разными исследователями с применением различных наборов когнитивных тестов, в связи с чем сравнить выраженность КН и их структуру не представляется возможным [7,115].

Одной из задач нашей работы стала объективная оценка влияния ХБ при различных видах болевого синдрома, на когнитивные показатели пациентов (память и внимание). Для этого нами было проведено сравнение пациентов с ХБС с пациентами с ХМ, обследованных аналогичным образом.

Самой частой причиной хронической ежедневной ГБ, около 80%, выступает ХМ (более 15 дней ГБ в месяц [183]). Как любой вид хронической боли, при ХМ отмечается существенное изменение качества жизни пациентов. Пациенты с ХМ часто предъявляют жалобы на КН, такие как снижение внимания, трудности с планированием, снижение скорость обработки информации [140].

При ХМ у значительной доли пациентов отмечаются сопутствующие депрессивные расстройства, тревога. Так, при ХМ распространенность депрессии в 3,8 раза выше, чем у здоровых. По данным литературы в процессе хронизации мигрени основным фактором выступает ЦС.

Действительно, в ходе частых приступов мигрени и, соответственно, длительно существующего возбуждения нейрональных структур, активно вовлеченных в систему обработки болевого восприятия, происходит повышение уровня их возбудимости и снижение порогов болевого восприятия, происходит постепенное учащение приступов и прогрессирование мигрени [5].

Согласно данным литературы в структурах ГМ, принимающих участие в восприятии и обработке информации болевого и когнитивного спектра,

отмечаются снижение объема серого вещества. К ним относятся префронтальная кора, прекунеус и передняя поясная извилина, инсулярная область [169].

Таким образом, исследовав одинаковыми методами 2 группы пациентов с ХБ разной локализации и этиологии мы хотели показать значение ЦС в процессе хронизации боли и присоединения коморбидных КН, а также оценить выраженность, частоту КН и некоторые факторы, имеющие значение в их патогенезе.

Этим вопросам был посвящён второй этап работы, где нами было проведено более углублённое исследование и сравнение состояния когнитивных функций с помощью батареи тестов (DSST, RAVLT, MoCA) у пациентов с ХБС и ХМ. В нашем исследовании, для исключения влияния болевого синдрома на результаты исследования, пациентам с ХБ, мы проводили объективную когнитивную оценку в период максимально свободный от болевого восприятия.

Также, нами были исключены пациенты, принимающие постоянную терапию по поводу ХБ, пациенты с тяжелыми тревожно-депрессивными расстройствами. Кроме того, пациенты, для минимизации воздействия каких либо факторов, способных оказать самостоятельное влияние на когнитивные функции, за 12 часов до исследования не принимали обезболивающие. Все эти меры позволили максимально объективизировать имеющийся у наших пациентов когнитивный дефицит.

При сравнении пациентов с ХБС и с ХМ отмечались аналогичные социально-демографические показатели (возраст, образование), отсутствовали статистически значимые различия в выраженности депрессии и тревоги, в степени трудоспособности, также не было различий по результатам анкетирования CSI.

При проведении когнитивного тестирования идентичные по возрасту и уровню образования пациенты с хроническими болевыми синдромами

различной локализации (ХБС и с ХМ) статистически не отличались между собой.

Статистически значимые различия при когнитивном тестировании при помощи DSST теста получены при ХБС с опубликованными популяционными нормативами, при этом, у 30% пациентов результат находился в нижнем квартиле. Полученные данные свидетельствует о наличии у пациентов с ХБС значимых изменений различных доменов когнитивного функционирования, среди которых на первый план выступают трудности с концентрацией внимания, скорость обучения и обработки информации, рабочая память (компонент ИФ).

У 28,6% пациентов, ходе проведения теста RAVLT, показатель общего запоминания слов находился ниже значения 28 слов (граница нижнего квартиля). Также, при сравнении результатов с нормативами, получены статистически значимые различия по показателю общего запоминания. У 71% пациентов с ХБС данные теста RAVLT не превышали верхнюю границу третьего отрезка (37 запомненных слов).

По результатам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с ХБС также были выявлены объективные КН. При этом, у наших пациентов отмечались нарушения памяти (57,7%), внимания (48%), исполнительной функции (46%) и способности к абстракции (19,2%).

Таким образом, показатели когнитивных тестов в различных по этиологии группах пациентов с ХБ были одинаково низкими и отличались от популяционных нормативов.

Нами также были проанализированы в обеих группах с ХБС и ХМ факторы, которые способны влять на выраженность КН.

До недавнего времени жалобы у относительно молодых пациентов на нарушение памяти, расценивали как невротические и не имеющие реальных причин. Депрессия, тревога и постоянные мысли о боли оказывают значительное влияние на когнитивное функционирование пациентов с ХБ. Наличие у пациентов с ХБ субъективной симптоматики, в виде жалоб на

снижение памяти и сложности с концентрацией могут быть связаны с наличием сопутствующей депрессии [188].

Так, в одной из работ сравнили 2 группы пациентов с ХБ с легкими и значительными жалобами на снижение памяти. При этом группы не отличались между собой по возрасту, полу, уровню образования, приему лекарств, длительности и интенсивности болевой симптоматики. Было выявлено, пациенты из группы со значительными жалобами на память имели более выраженные проблемы в эмоциональной сфере [108, 135].

Нами также в обеих группах ХБС и ХМ была проанализирована связь наличия субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания с показателями объективных тестов и другими клиническими и психосоциальными факторами. Было показано достоверное снижение результатов когнитивных тестов у пациентов с наличием жалоб: при ХБС DSST, RAVLT, MoCA, а при ХМ RAVLT и MoCA. В обеих группах была обнаружена связь субъективных жалоб с выраженностью депрессии и тревоги (при ХМ только депрессии), а также с ЦС.

Таким образом, можно полагать, что жалобы пациентов с хроническим болевым синдромом заслуживают пристального внимания, так как обусловлены реальным когнитивным дефицитом, обусловленным ЦС, а также связаны с эмоциональным состоянием пациентов.

Несмотря на то, что у обследованных нами пациентов имела место депрессия легкой степени (особенностями отбора пациентов, исключаящих тяжелую депрессию), в нашей работе, была проведена оценка влияния фактора депрессии на КН у пациентов с ХБС и ХМ. Мы разделили группы пациентов с ХБС и ХМ по наличию или отсутствию депрессии, и оценили ее влияние на качество выполнения объективных когнитивных тестов.

В ходе анализа полученных результатов в подгруппе пациентов с ХБС с наличием депрессии выявлено статистически значимое снижение по результатам выполнения объективных когнитивных тестов (DSST, MoCA, RAVLT). В группе пациентов с ХМ достоверного снижения когнитивных

тестов при наличии депрессии получено не было, что несомненно связано с отбором пациентов.

Таким образом, наличие сопутствующей депрессии отрицательно влияет на когнитивную сферу при ХБС, ухудшая имеющиеся нарушения.

У пациентов с ХБ выявляются структурные изменения нейрональной сети в специфических регионах ГМ: соматосенсорная кора, ППИ, таламус, инсула, базальные ганглии, гиппокамп, кора височных и теменных областей [47].

Аналогичные структуры, ответственные за восприятия боли отвечают за восприятие когниции и эмоций. Нижняя лобная извилина участвует в речевых процессах, в процессах рабочей памяти, в эмоциональной эмпатии, т. е. в эмоциональном переживании болевого процесса. Активация передних отделов инсулы связана с аффективной составляющей болевого восприятия и с фактом ожидания боли.

Уменьшение объемов ГМ в инсулярных отделах при ХБ приводит к эмоциональной дисфункции, страху и избегающему боль поведению. Верхняя лобная извилина отвечает за такие функции как самоанализ, рабочая память, и пространственное восприятие, также она позволяет осознать боль, и участвует в выработке определенных копинг-стратегий [184].

Гипоталамус также играет важную роль в аффективном и сенсорном компонентах боли. Учитывая данный факт, становится понятным связь депрессии с ХБ и когнитивными нарушениями, каким образом она может приводить к усилению восприятия болевого переживания, и усугублению уже имеющихся КН. В основе этих процессов лежат структурные и функциональные изменения в отделах ГМ, регулирующих болевое и эмоциональное восприятие и когнитивные функции.

Целью нашего исследования было определение роли ЦС в патогенезе КН у пациентов с ХБ. В первой части путём сравнения пациентов с ОБС и ХБС у последних были выявлены существенные КН и подтверждена их связь

с ЦС. Дополнительно у пациентов в группах пациентов с ХБС и ХМ нами было прослежено влияние клинически выраженной по тесту CSI центральной сенситизации на результаты когнитивных тестов.

Однако, при исследовании результатов теста DSST в параллельных группах у пациентов с наличием/отсутствием клинически выраженной ЦС по тесту CSI у пациентов с ХБС и ХМ достоверных отличий получено не было. Мы объясняли этот факт относительно низкими показателями DSST у всех пациентов с ХБ.

При проведении корреляционного анализа нами были получены у всех пациентов с ХБ достоверные отрицательные корреляции результатов теста DSST с клиническими показателями, отражающими длительность болевого синдрома: при ХБС длительность последнего обострения и длительность анамнеза ХБС; при ХМ также длительность анамнеза ГБ и число дней с ГБ в месяц. Кроме того, при ХБС показана достоверная положительная корреляция с индексом альгометрии: низкий показатель DSST коррелирует с низким индексом альгометрии, отражающим повышенное восприятие боли, т. Е. ЦС.

Известное влияние депрессии на КН также было подтверждено при проведении корреляционного анализа: получены достоверные отрицательные корреляции у всех пациентов с ХБ депрессии по шкале HADS с когнитивными тестами, а также с ЦС.

Различные биологические, когнитивные и социальные изменения, могут запускать процесс развития ЦС. В течении длительно существующей боли, на фоне постоянной работы по коррекции болевого восприятия, ЦНС перестает восстанавливаться, что приводит к формированию дезадаптивной нейропластичности т. Е. К развитию устойчивой ЦС. Данные изменения приводят к присоединению КН, тревоги и депрессии, нарушениям сна, а также к развитию других коморбидных болевых расстройств.

Наличие сопутствующих КН у пациентов с ХБ является отягощающим фактором, который утяжеляет течение ХБ, снижает качество жизни пациента и его трудоспособность. Подбор терапии для пациента становится при этом непростой задачей. Помимо недостаточной эффективности стандартной терапии, причиной этому может быть наличие у пациентов с ХБ более выраженных дезадаптивных нейропластических изменений в ЦНС, выбор препаратов так же ограничивается, ввиду возможного отрицательного влияния некоторых препаратов на когнитивные функции. Таковыми могут быть amitriptilin, topiramate и др. [24]. Присоединение коморбидной депрессии в свою очередь усугубляет течение, усиливая ЦС, и увеличивает прогнозы возможной неэффективности лечения. Имеются данные о том, что у пациентов с КН комплаентность значительно снижена [56].

В литературе имеются данные, указывающие на влияние когнитивно-поведенческой (КПТ) терапии степень ЦС. КПТ скорее оказывает влияние на аффективный компонент боли, нежели на сенсорный, т. е. Путем модификации мыслей и чувств боль перестает восприниматься столь неприятно. Кроме того, когнитивные интервенции приводят к регрессу вторичной гипералгезии (признак ЦС) и катастрофизации боли. Таким образом, обучая пациента регуляции когнитивного ответа на восприятие боли, и путем коррекции его систем убеждений, можно добиться регресса ЦС [213].

Кроме того, согласно некоторым исследованиям, с течением времени, скорость снижения памяти у пациентов с персистирующим болевым синдромом происходит на 9,2% быстрее. Так же, у пациентов с ХБ на 15,9% повышен риск потери финансовой и повседневной независимости, и на 7,7% повышен риск развития деменции. При этом, чем выше уровень нарушения повседневной активности, тем выше риск развития деменции [43].

Имеются данные об общности механизмов патогенеза ХБ и БА, которая заключается в патологии норадренергической системы в голубом пятне. Данные процесс запускает процесс активации микроглии в ГМ (ПФК,

гиппокамп), что, в итоге, приводит к нейрогенному воспалению и развитию микроглиальной дисфункции [43].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ХБ может привести к развитию не только субклинических (мягких) когнитивных нарушений, она может стать инициатором развития деменции. В связи с чем становится понятным, почему своевременное выявление и коррекция когнитивных нарушений при ХБ является важным фактором, воздействующим на течение самой ХБ, позволяет снизить риски дальнейшего прогрессирования УКН до стадии деменции, значительно повысив качество жизни пациента, его физическую, эмоциональную и когнитивную активность.

Проведенное нами исследование с оценкой КН как при ОБС, так и различных по патогенезу и локализации ХБ показало, что хроническая боль любой этиологии оказывает отрицательное влияние на когнитивное функционирование пациентов, приводя к появлению как субъективных, так и выраженных объективных когнитивных нарушений.

При этом, в основе этого процесса лежит феномен ЦС, который заключается в развитии дезадаптивной нейропластичности, приводящей к структурным и функциональным изменениям в отделах ЦНС, отвечающих за боль, за когнитивные функции и эмоции.

Вышеописанные изменения при длительной персистенции болевого синдрома могут приводить к необратимым структурным и нейромедиаторным нарушениям в особых для когнитивного функционирования областях головного мозга.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХБС в отличии от ОБС выявлены признаки ЦС: у 60 % клинические с помощью опросника CSI, а также инструментально с помощью альгомертии.
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: внимание, обучаемость и скорость обработки информации, рабочая память (компонент ИФ)
4. При ХБС и ХМ с аналогичными клинико-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 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 объективную оценку когнитивного статуса пациентов с ХБ, в качестве объективного 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 amitriptyline, topiramate, beta-blockers and many others,
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 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГМ – головной мозг

ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора

ИФ – исполнительные функции

КН – когнитивные нарушения

КПС – крестцово-подвздошный сустав

КФ – когнитивные функции

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКГБ-3 - бета – Международная классификация головной боли 3 пересмотра, бета версия

МПФК – медиальная префронтальная кора

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТС – мышечно-тонический синдром

МФБС – миофасциальный болевой синдром

ОБС – острая боль в спине

ОСВ – околопроводное серое вещество

ППИ – передняя поясная извилина

ПФК – префронтальная кора

ПЭТ – позиционно-эмиссионная томография

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ФС – фасеточный синдром

ХБС – хроническая боль в спине

ХБ – хроническая боль

ХМ – хроническая мигрень

ЦНС – центральная нервная система

ЦС – центральная сенситизация

AMAN – Automated Neuropsychological Metrics

CSI – Central Sensitization Inventory

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

DSST – Digit Symbol Substitution Test

HADS – Hospital Anxiety and Depression scale

IGT – Gambling Test IGT

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

MCST – Modified Card Sorting Test

MMSE – Mini-Mental State Examination

PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test

WCST – Wisconsin Card Sorting Test

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В. Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез. Автореф. Дисс. доктора мед. наук. – М., 2006 г., - 41 с.
2. Бахтадзе М., Чурюканов М., Кукушкин М., Опросник для оценки центральной сенситизации: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. // Российский журнал боли 2020, т. 18, № 4
3. Дамулин И. В. Легкие Когнитивные нарушения. // метод. пособие для врачей. Москва: РКИ Соверо пресс, 2004. с. 28-34.
4. Латышева Н. В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью. Автореферат дисс. доктора. мед. наук. – М., 2020 г.
5. Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Новый механизм хронизации головной боли. Патогенетическая гипотеза и значение для терапии // Лечащий врач. - 2008. - №5 - С. 82-84.
6. Латышева Е. Г., Филатова Е. Г., Осипова Д. В. Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической. // Нервно-мышечные болезни. 2018–№4 (8): С. 35–42.
7. Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Осипова Д. В. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической мигренью. // Российский журнал боли. 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: недооцененные симптомы. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019–№2 (119): С. 39–43.
9. Латышева Н. В., Филатова Е. Г., Осипова Д. В. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи. // Нервно-мышечные болезни. 2018–№3 (8): С. 34–42.
10. Мелкумова К. А. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М., 2009 г.

11. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине. // Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. - № 11. – С. 20-24.
12. Павленко С.С., Тов Н.Л. Исследование распространенности основных видов хронических болевых синдромов среди населения Новосибирска.// Боль. – 2003. - №1. – С. 13 – 16.
13. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders revised: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Chicago, 2001.
14. Andrade-Moraes CH, Oliveira-Pinto AV, Castro-Fonseca E, da Silva CG, Guimaraes DM, Szczupak D, Parente-Bruno DR, Carvalho LR, Polichiso L, Gomes BV, et al. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. Brain. 2013;136:3738–52.
15. Angela M. Sanford, Mild Cognitive Impairment, Department of Internal Medicine-Geriatrics, Saint Louis University School of Medicine, 1402
16. Apkarian A., Sosa Y., Krauss B. et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. Pain 2004;108(1-2):129-36.
17. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density.// The Journal of Neuroscience. – 2004 (c). – Vol. – 24. – P.10410-10415.
18. Artero S, Ancelin ML, Portet F, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2008;79(9):979–84.
19. Bai Y., Chiou W., Su T. et al. Proinflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression. J Affect Disord 2014;155:28–34. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.019. PMID: 24176538.
20. , Robinson R. et al. Depression and Pain Comorbidity. // Arch Intern Med/vol 163, Nov. 10, 2003. 2433
21. Baker K., Gibson S., GeorgiouKaristianis N. et al. Everyday executive functioning in chronic pain: specific deficits in working memory and emotion

- control, predicted by mood, medications, and pain interference. *Clin J Pain* 2016;32(8):673-80.
22. Baliki M., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15(8):1117–9. DOI: 10.1038/nn.3153. PMID: 22751038.
  23. Barnard DF, Gabella KM, Kulp AC, Parker AD, Dugan PB, Johnson JD. Sex differences in the regulation of brain IL-1beta in response to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:203–11.
  24. Baune B, Brignone M, Larsen K. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – Vol. 21(2). – P. 97-107.
  25. Bell T., Trost Z., Buelow M. et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;40(7):698-714.
  26. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L: When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect. *Neuroscience* 2007; 147: 260–271.
  27. Benedetti F: Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 33–60.
  28. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex.// *Cognition*. – 1994. – Vol. 50. – P.7-15.
  29. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds III CF, Becker JT (2002) Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 159:1424 –1427.
  30. Bertolucci P., de Oliveira F. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(7):344.
  31. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International

- Burden of Migraine Study (IBMS). // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 31(3). – P. 301–315.
32. Boisgucheneuc Fd, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, Samson Y, Zhang S, Dubois B: Functions of the left superior frontal gyrus in humans: A lesion study. *Brain* 129:3315-3328, 2006
  33. Bonetti F, Brombo G, Magon S, et al. Cognitive status according to homocysteine and B-group vitamins in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(6):1158–63.
  34. Bottiroli S, Allena M, Sances G, et al. Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project. // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39(1). – P. 135-147
  35. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. PMID: 16095934.
  36. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60 – P. 1308-1312.
  37. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Chont M: Pain-related effects of trait anger expression: neural substrates and the role of endogenous opioid mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 475–491.
  38. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Ward P, Johnson B: Anger and pain sensitivity in chronic low back pain patients and pain-free controls: the role of endogenous opioids. *Pain* 2002; 99: 223–233.
  39. Bruehl S, Chung OY, Donahue BS, Burns JW: Anger regulation style, postoperative pain, and relationship to the A118G mu opioid receptor gene polymorphism: a preliminary study. *J Behav Med* 2006; 29: 161–169.
  40. Buhle JT, Stevens BL, Friedman JJ, Wager TD. Distraction and placebo: two separate routes to pain control. *Psychol Sci* 2012; 23:246–253.

41. Buse D, Silberstein S, Manack A, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. // *J Neurol.* – 2013. – Vol. 260(8). – P. 1960-1969.
42. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. // *Headache.* – 2019. – Vol. 59(3). - P. 306-338.
43. Cao Song et al. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. // *Journal of Neuroinflammation* (2019) 16:204
44. Carroll LJ, Holm LW, Ferrari R, Ozegovic D, Cassidy DJ: Recovery in whiplash-associated disorders: do you get what you expect? *J Rheumatol* 2009; 36: 1063–1070.
45. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225–33.
46. Carvalho A, Miskowiak K, Hyphantis T, et al. Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2014. – Vol. 3(10). – P. 1819-1835.
47. Chen F-Y, Tao W, Li Y-J: Advances in brain imaging of neuropathic pain. *Chin Med J (Engl)* 121:653-657, 2008
48. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F: The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008; 136: 211–218.
49. Cormier S, Piche M, Rainville P: Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *J Pain* 2013; 14: 114–125.
50. Connelly M, Keefe FJ, Affleck G, Lunley MA, Anderson T, Waters S: Effects of day-to-day affect regulation on the pain experience of patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 2007; 131: 162–170.
51. Cowen P., Sherwood A. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol* 2013;27(7):575–83. DOI: 10.1177/0269881113482531. PMID: 23535352.
52. Cruz-Oliver DM, Malmstrom TK, Roegner M, et al. Cognitive deficit reversal as shown by changes in the veterans affairs Saint Louis University mental status

- (SLUMS) examination scores 7.5 years later. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(9): 687.e5-10.
53. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res* 2015;93(12):1778–94.
  54. Den Boer JJ, Oostendorp RA, Beems T, Munneke M, Evers AW: Continued disability and pain after lumbar disc surgery: the role of cognitive-behavioral factors. *Pain* 2006; 123: 45–52.
  55. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 47. – P. 639–644.
  56. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9(12). – P. e002475.
  57. Dufton, B.D., 1989. Cognitive failure and chronic pain. *Int. J. Psychiatry Med.* 19, 291–297.
  58. Ebert D., Ebmeier K. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996;39(12):1044–50. DOI: 10.1016/0006-3223(95)00320-7. PMID: 8780840.
  59. Eccleston, C., Crombez, G., 1999. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol. Bull.* 125, 356–366.
  60. Edwards R, Dwokin R et al. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain disorders. *J Pain.* 2016 September ; 17(9 Suppl): T70–T92. doi:10.1016/j.jpain.2016.01.001.
  61. Ellrich J, Hopf HC. The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. // *Electroencephogr Clin Neurophysiol.* – 1996. – Vol. 101. – P. 349–354.
  62. Ezzati A, Wang C, Katz MJ, Derby CA, Zammit AR, Zimmerman ME, Pavlovic JM, Sliwinski MJ, Lipton RB. The temporal relationship between pain

- intensity and pain interference and incident dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(2):109–115.
63. Fallon N., Chiu Y., Nurmikko T., Stancak A. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11(7):e0159198. DOI: 10.1371/ journal.pone.0159198. PMID: 27442504.
64. Ferreira NR, Junqueira YN, Corrêa NB, et al. The efficacy of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation for chronic orofacial pain: A systematic review. // *PLOS ONE.* – 2019. – Vol. 14(8). – e0221110.
65. Finan PH, Garland EL: The role of positive affect in pain and its treatment. *Clin J Pain* 2015; 31: 177–187.
66. Fischer AA. Application of pressure algometry in manual medicine // *J Man Med.* – 1990. – Vol. 5 – P. 145-150.
67. Ford GK, Moriarty O, McGuire BE, Finn DP: Investigating the effects of distracting stimuli on nociceptive behaviour and associated alterations in brain monoamines in rats. *Eur J Pain* 2008; 12: 970–979.
68. Ford GK, Moriarty O, Okine BN, Tully E, Mulcahy A, Harhen B, Finn DP: Involvement of the endocannabinoid system in attentional modulation of nociceptive behaviour in rats. *Eur J Pain* 2014, DOI:10.1002/ejp.646.
69. Forhan M, Backman C. Exploring occupational balance in adults with rheumatoid arthritis. *Occupation, Participation and Health* 2010; 30
70. Fredman L, Hawkes WG, Black S, Bertrand RM, Magaziner J: Elderly patients with hip fracture with positive affect have better functional recovery over 2 years. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1074–1081.
71. Gard T, Holzel BK, Sack AT, et al. Pain attenuation through mindfulness is associated with decreased cognitive control and increased sensory processing in the brain. *Cereb Cortex* 2012; 22:2692–2702.
72. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. // *Am Fam Physician.* – 2015. – Vol. 91(6). – P. 378-386.

73. Geffen G, Moar KJ, O'hanlon AP, et al. Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. // *Clinical Neuropsychologist*. – 1990. – Vol. 4(1). – P. 45–63.
74. George SZ, Dannecker EA, Robinson ME: Fear of pain, not pain catastrophizing, predicts acute pain intensity, but neither factor predicts tolerance or blood pressure reactivity: an experimental investigation in pain-free individuals. *Eur J Pain* 2006; 10: 457–465.
75. George SZ, Dover GC, Wallace MR, Sack BK, Herbstman DM, Aydog EM, Fillingim RB: Biopsychosocial influence on exercise-induced delayed onset muscle soreness at the shoulder: pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict pain ratings. *Clin J Pain* 2008; 24: 793–801.
76. German DC, Manaye KF, White CL 3rd, Woodward DJ, McIntire DD, Smith WK, Kalaria RN, Mann DM. Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol*. 1992;32:667–76.
77. Geschwind N, Meulders M, Peters ML, Vlaeyen JWS, Meulders A: Can experimentally induced positive affect attenuate generalization of fear of movement related pain? *J Pain* 2015; 16: 258–269.
78. Glass, J.M., 2009. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 35, 299–311.
79. Goodin BR, Bulls HW: Optimism and the experience of pain: benefits of seeing the glass as half full. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 329–337.
80. Goodin BR, McGuire L, Allshouse M, Stapleton L, Haythornthwaite JA, Burns N, Mayes LA, Edwards RE: Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences. *J Pain* 2009; 10: 180–190.
81. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ: Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127: 835–843.

82. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60(6). – P. 935-940.
83. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implications from preclinical studies. *J Pain Res* 2017;10:2281–6. DOI: 10.2147/JPR.S146399. PMID: 29033604.
84. Gwilym S, Filippini N, Douaud G, et al. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. // *Arthritis Rheum*. – 2010. – Vol. 62(10). – P. 2930-2940.
85. Gyoneva S, Traynelis SF. Norepinephrine modulates the motility of resting and activated microglia via different adrenergic receptors. *J Biol Chem*. 2013;288:15291–302.
86. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. // *Neuropsychol Rev*. – 2000. – Vol. 10. – P. 131–149.
87. Hoy D. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. // *Arthritis and rheumatism*. Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 2028-2037.)
88. Hamelin L, Lagarde J, Dorothee G, Leroy C, Labit M, Comley RA, de Souza LC, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain*. 2016;139:1252–64.
89. Han JW, Kim TH, Lee SB, et al. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers Dement* 2012;8(6):553–
90. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002;106:148–54.
91. Hanssen MM, Peters ML, Vlaeyen JW, Meevissen Y, Vancleef LM: Optimism lowers pain: evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain* 2013; 154: 53–58.
92. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. // *Neuropsychol Rev*. – 2000. – Vol. 10. – P. 131–149.

93. Hart R.P, Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress// Current Pain and Headache reports. – 2003. – Vol. 7. – P. 116-226
94. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1260–1344.
95. Hayashida K, Obata H. Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *Int J Mol Sci*. 2019;20:822
96. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38(1). – P. 1–211.
97. Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L. Wisconsin card sorting test (WCST) manual reviser and expanded. – Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. – 1993.
98. Herrero R, Garcia-Palacios A, Castilla D, Molinari G, Botella C: Virtual reality for the induction of positive emotions in the treatment of fibromyalgia: a pilot study over acceptability, satisfaction, and the effect of virtual reality on mood. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17: 379–384.
99. Herrmann C: International experience with the Hospital Anxiety and Depression Scale A review of validation data and clinical results // *J Psychosom Res*. – 1997. – Vol. 42 – P. 17-41
100. Hirsh AT, George SZ, Bialosky JE, Robinson ME: Fear of pain, pain catastrophizing, and acute pain perception: relative prediction and timing of assessment. *J Pain* 2008; 9: 806–912.
101. Horn ME, Alappattu MJ, Gay CW, Bishop M: Fear of severe pain mediates sex differences in pain sensitivity responses to thermal stimuli. *Pain Res Treatment* 2014; 2014: 897953.

102. Hoyer WJ, Stawski RS, Wasylshyn C, et al. Adult age and digit symbol substitution performance: a meta-analysis. // *Psychol Aging*. – 2004. – Vol. 19(1). – P. 211-214.
103. Huang L., Juan Dong H., Wang X. et al. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain* 2017;18(1):54. DOI: 10.1186/s10194-017-0758-6. PMID: 28477306.
104. Hutchison M, Comper P, Mainwaring L, Richards D. The Influence of Musculoskeletal Injury on Cognition: Implications for Concussion Research. *The American Journal of Sports Medicine* 2011;39:2331-2337.
105. IASP Task Force in Taxonomy. Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. In: Merksey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 2<sup>nd</sup> ed. Seattle: IASP Press, 1994: 206e213.
106. Ikram M, Innes K, Sambamoorthi U. Association of osteoarthritis and pain with Alzheimer's diseases and related dementias among older adults in the United States. *Osteoarthr Cartil*. 2019;27(10):1470–80.
107. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226.
108. Jamison, R.N., Schein, J.R., Vallow, S., Ascher, S., Vorsanger, G.J., Katz, N.P., 2003. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 26, 913–921. doi:10.1016/S0885-3924(03)00310-5
109. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2014; 42: 231-236.
110. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, et al. Cognitive behavioral therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012; 153:1495–1503.

111. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP: Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 2014; 121: 1–18.
112. Johnson LA, Hall JR, O’Bryant SE. A depressive endophenotype of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *PLoS One* 2013;8:1–8.
113. Johnson MH: How does distraction work in the management of pain? *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 90–95.
114. Julian LJ, Yazdany J, Trupin L, Criswell LA, Yelin E, Katz PP. Validity of brief screening tools for cognitive impairment in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 448-454.
115. Kane M.J., Engle R.W. Working-memory capacity and the control of attention. The contribution of goal neglect, response competition and task set to Stroop interference. // *J. of Experimental Psychology.* – 2003. – General, 132. – P. 47-70.
116. Katz MJ, Lipton RB, Hall CB, Zimmerman ME, Sanders AE, Verghese J, Dickson DW, Derby CA. Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26:335–43.
117. Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL: Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2006; 26: 4437–4443.
118. Klinger R, Colloca L, Bingel U, Flor H: Placebo analgesia: clinical applications. *Pain* 2014; 155: 1055–1058.
119. Kohrt A. Brandon, Griffith L. James et al. Chronic pain and mental health: integration solutions for global problems. // *Pain.* 2018 September. 159(Suppl 1): S85 – S90.
120. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC: The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12950–12955.

121. Lam R, Kennedy S, McIntyre R, et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. // *Can J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 59(12). – P. 649-654.
122. Lamé IE, Peters ML, Vlaeyen JWS, van Kleef M, Patijn J: Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. *Eur J Pain* 2005; 9: 15–24.
123. Landrø N., Fors E., Våpenstad L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain* 2013;154(7):972-7.
124. Lawlor, P.G., 2002. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer* 94, 1836–1853
125. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW: The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007; 30: 77–94.
126. Legrain V, Crombez G, Plaghki L, Mouraux A. Shielding cognition from nociception with working memory. *Cortex* 2013; 49:1922–1934.
127. Legrain V, Van Damme S, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G: A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 2009; 144: 230–232.
128. Leknes S, Berna C, Lee MC, et al. The importance of context: when relative relief renders pain pleasant. *Pain* 2013; 154:402–410.
129. Linton SJ, Buer N, Vlaeyen JWS, Hellsing AL: Are fear-avoidance beliefs related to the inception of an episode of back pain? A prospective study. *Psychol Health* 1999; 14: 1051–1059.
130. Lutz A, McFarlin DR, Perlman DM, et al. Altered anterior insula activation during anticipation and experience of painful stimuli in expert meditators. *Neuroimage* 2013; 64:538–546.
131. Madelon L. Peters Emotional and Cognitive Influences on Pain Experience Finn DP, Leonard BE (eds): *Pain in Psychiatric Disorders*. Mod Trends

- Pharmacopsychiatry. Basel, Karger, 2015, vol 30, pp 138–152 (DOI: 10.1159/000435938)
132. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, Ickmans K. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21:769–86.
133. Manchikanti L et al. Epidemiology of low back pain in adults. // *Neuromodulation: Technology at the neural interface*. 2014; 17:3 – 10
134. Matthews KL, Chen CP, Esiri MM, Keene J, Minger SL, Francis PT. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry*. 2002;51:407–16.
135. Mazza S et al. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 5 August 2017. 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006
136. May A: Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137:7-15, 2008
137. McCracken L.M., Iverson G.L. //Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. – *J Pain Symptoms Manage* – 2001. – Vol. 21(5). - P. 392-396.
138. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivation and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, editor. *The skin senses*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1968. pp. 423–429.
139. Meulders A. et. al. Fear in the context of pain: Lessons learned from 100 years of fear conditioning research, *Behavior Research and Therapy* Volume 131, August 2020, 103635
140. Meyer JS, Thornby J, Crawford K et al. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. // *Headache*. – 2000.- Vol. 40. – P. 638–646.
141. Michaelidis A. et al. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgraduate medicine*. 2019 Sept.

142. Mitchell AJ, Shiri-Feshki A. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(4):252–65.
143. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290–3.
144. Mo'nica Povedano, MD, Jordi Gasco'n, MD, Rafael Ga'lvez, MD, Manuel Ruiz, PhD, and Javier Rejas, MD. Cognitive Function Impairment in Patients with Neuropathic Pain Under Standard Conditions of Care *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 33 No. 1 January 2007
145. Moriarty O., Finn David P. Cognition and pain. // *Curr Opin Support Palliat Care* 2014, 8:130–136 DOI:10.1097/SPC.0000000000000054
146. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP: The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 385–404.
147. Moriarty O, Ruane N, O Gorman D, et al. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic pain: an interaction of pain and age. // *Front Behav Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. – P. 100.
148. Morogiello J. et al. , The effect of acute pain on executive function *Journal of Clinical and Translational Research* 2018; 4(2): 113-121
149. Naser P., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neurosci* 2018;387:135–48. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049. PMID: 28890048.
150. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. // *J Am Geriatr Soc.* – 2005. – Vol. 53(4). – P. 695–699.
151. Neblett R, Hartzell M, Mayer T, et al. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. // *Pain Practice.* – 2017. – Vol. 17. – P. 166-175.

152. Nekovarova T., Yamamotova A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Frontiers in Behavioral Neurosci* 2014;8:99. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00099. PMID: 24723864.
153. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia: follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol* 2016;73(4):456–63.
154. Ohayon MM, Schatzberg AF Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. // *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan; 60(1):39-47.
155. Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguiere F: Representation of pain and somatic sensation in the human insula: A study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12: 376-385, 2002
156. Paller C, Campbell C, Edwards R, Dobs A. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. *Pain*. 2009;10(2):289–99.
157. Park, D.C., Glass, J.M., Minear, M., Crofford, L.J., 2001. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 44, 2125–2133.
158. Park G, Kim CW, Park SB, et al. Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. // *Ann Rehabil Med*. – 2011. – Vol. 35(3). P. 412–417.
159. Picavet HS, Vlaeyen JWS, Schouten JS: Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1028–1034.
160. Peters ML, Vlaeyen JWS, Weber WE: The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic pain disability. *Pain* 2005; 113: 45–50.
161. Petersen C. Roland et al. Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. // *International Psychogeriatrics*, Vol. 9, Suppl, 7, 1997, pp. 6569

162. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364(23):2227Y2234. doi:10.1056/NEJMcp0910237.
163. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, BantickS, Wise R, Matthews PM, Rawlins NP, Tracey I: Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 2001; 21: 9896–9903.
164. Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I: Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 355–360.
165. Powell R, Johnston M, Smith WC, King PM, Chambers WA, Krukowski Z, McKee L, Bruce J: Psychological risk factors for chronic post-surgical pain after inguinal hernia repair surgery: a prospective cohort study. *Eur J Pain* 2012; 16: 600–610.
166. Raja S, Carr D et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 September 01; 161(9): 1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
167. Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. // *Neurology*. – 1991. – Vol.41. – p.685-691.
168. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):51–8.
169. Riederer F, Marti M, Luechinger R, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13(7). – P. 517-525.
170. Rhudy JL, Meagher MW: Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000; 84: 65–75.
171. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10:18–26.

172. Peterson Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014;82(4):317–25.
173. Rodriguez-Andreu, J., Ibanez-Bosch, R., Portero-Vazquez, A., Masramon, X., Rejas, J., Galvez, R., 2009. Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. *BMC Musculoskelet. Disord.* 10, 162.
174. Rossi B, Risaliti R, Rossi A. The R3 component of the blink reflex in man: a reflex response induced by activation of high threshold cutaneous afferents // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989. – Vol. 73 – P. 334–340.
175. Roy M, Piche M, Chen J, f, Peretz I, Rainville P: Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 20900–20905.
176. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, et al. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PLoS One* 2013;8(3):e59649.
177. Salzman C., Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202. DOI: 10.1146/annurev.neuro. 051508.135256. PMID: 20331363.
178. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med.* 2017;23:1018–27.
179. Salthouse T.A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. // *Psycholog.Rev.* – 1996. – Vol.103. – N. 3. – P. 403-428.
180. Santangelo G., Russo A., Trojano L. et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain* 2016;17(1):76. DOI: 10.1186/s10194-016- 0667-0. PMID: 27568039.
181. Schwartz D.P., Barth J.T., Dane J.R., Drenan S.E., DeGood D.E., Rowlingson J.C. Cognitive deficits in chronic pain patients with and without a

- history of head/neck injury: development of a brief screening battery.// Clin J Pain. – 1987. – N. 3. – P.94-101.
182. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. // Int Clin Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 23(2). – P. 70-83.
183. Senthil C, Gunasekaran N. Clinical profile of patients with chronic headache in a tertiary care hospital. // Int J Adv Med. – 2016. – Vol. 3(3). – P. 721-726.
184. Smallwood F. R et al. Structural Brain Anomalies and Chronic Pain: A Quantitative Meta-Analysis of Gray Matter Volume. // The Journal of Pain, Vol 14, No 7 (July), 2013: pp 663-675
185. Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Health Qual Life Outcomes. – 2003. – Vol. 1 – P. 29.
186. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite J, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC: Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clin J Pain 2001; 17: 52–64.
187. Tamburin S, Maier A, Schiff S, Lauriola F. M, DiRosa E, Zanette G and Mapelli D. Cognition and emotional decision making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task. // Frontiers in Psychology. 25 November 2014 doi: 10.3389/fpsyg.2014.01350
188. Tesio V., Torta D., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(1):143-50.
189. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA: Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. Clin J Pain 2012; 28: 819–841.
190. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM: Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. J Neurosci 2002; 22: 2748–2752. 71

191. Tu C-H, Niddam DM, Chao H-T, Chen L-F, Chen Y-S, WuYT, Yeh T-C, Lirng J-F, Hsieh J-C: Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 150:462-468, 2010
192. Uçeyler N., Valenza R., Stock M. et al. Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2656–64. DOI: 10.1002/art.22026. PMID: 16871547
193. Vachon-Preseau E., Tétreault P., Petre B. et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain* 2016;139(Pt 7):1958–70. DOI: 10.1093/brain/aww100. PMID: 27190016
194. Van Boxtel MP, Menheere PP, Bekers O, et al. Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(7):891–8.
195. Van Kooten J, Binnekade TT, van der Wouden JC, Stek ML, Scherder EJ, Husebo BS, Smalbrugge M, Hertogh CM. A review of pain prevalence in Alzheimer's, vascular, frontotemporal and lewy body dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41:220–32.
196. Van Kooten J, Smalbrugge M, van der Wouden JC, Stek ML, Hertogh C. Prevalence of pain in nursing home residents: the role of dementia stage and dementia subtypes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:522–7.
197. Van Wijk AJ, Hoogstraten J: Anxiety and pain during dental injections. *J Dent* 2009; 37: 700–704.
198. Veldhuijzen, D.S., Kenemans, J.L., van Wijck, A.J.M., Olivier, B., Kalkman, C.J., Volkerts, E.R., 2006a. Processing capacity in chronic pain patients: a visual eventrelated potentials study. *Pain* 121, 60–68.
199. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161(11). – P. 1957-1966.
200. Vlaeyen JWS, Linton SJ: Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain* 2012; 153: 1144–1147.

201. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD: Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162–1167.
202. Wallin K, Solomon A, K.reholta I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: A population-based study. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 669-676.
203. Weiner D.K., Ruby T.E., Morrow L. et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. // *Pain Med.* – 2006. – Vol.7. – N. 1. – P. 60-70.
204. Whitlock E, Diaz-Romires L et al. Associassion between persistent pain and memory decline and devementia in a longitudinal cohort of elders. // *JAMA Intern med* 1 – 8, 2017
205. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci.*2008;12(8):306–13.
206. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1300–6.
207. Yamamoto T, Shimada H. Cognitive dysfunctions after recovery from major depressive episodes. // *Appl Neuropsychol Adult.* – 2012. – Vol. 19(3). – P. 183-191.
208. Yunus MB. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. // *Current Rheumatology Reviews.* – 2015. – Vol. 11(2). – P. 70–85.
209. Zale EL, Lange KL, Fields SA, Ditre JW: The relation between pain-related fear and disability: a metaanalysis. *J Pain* 2013; 14: 1019–1030.
210. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol.* 2003;60:337–41.

211. Zeidan F, Grant JA, Brown CA, et al. Mindfulness meditation-related pain relief: evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neurosci Lett* 2012; 520:165–173.
212. Zelman DC, Howland EW, Nichols SN, Cleeland CS: The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 1991; 46: 105–111.
213. Salomons TV, Moayedi M, Erpelding N, Davis KD. A brief cognitive-behavioral intervention for pain reduces secondary hyperalgesia. // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – P. 1446-1452.

**Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

<b>Т</b>	<b>Я испытываю напряженность, мне не по себе</b> Все время Часто Время от времени, иногда Совсем не испытываю	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>	<b>Т</b>	<b>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b> Постоянно Большую часть времени Время от времени и не так часто Только иногда	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>Д</b>	<b>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</b> Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Это совсем не так	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>	<b>Д</b>	<b>Я испытываю бодрость</b> Совсем не испытываю Очень редко Иногда Практически все время	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>Т</b>	<b>Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b> Определенно это так, и страх очень сильный Да, это так, но страх не очень сильный Иногда, но это меня не беспокоит Совсем не испытываю	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>	<b>Т</b>	<b>Я легко могу сесть и расслабиться</b> Определенно это так Наверное, это так Лишь изредка это так Совсем не могу	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>
<b>Д</b>	<b>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b> Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Совсем не способен	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>	<b>Д</b>	<b>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b> Практически все время Часто Иногда Совсем нет	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>Д</b>	<b>Я не слежу за своей внешностью</b> Определенно это так Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно Может быть, я стал меньше уделять этому внимания Я слежу за собой так же, как раньше	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>	<b>Т</b>	<b>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b> Совсем не испытываю Иногда Часто Очень часто	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>
<b>Т</b>	<b>Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться</b> Определенно это так Наверное, это так Лишь в некоторой степени это так Совсем не испытываю	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>	<b>Т</b>	<b>У меня бывает внезапное чувство паники</b> Очень часто Довольно часто Не так уж часто Совсем не бывает	<b>3</b> <b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>Д</b>	<b>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b> Точно так же, как и обычно Да, но не в той степени, как раньше Значительно меньше, чем обычно Совсем так не считаю	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>	<b>Д</b>	<b>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы</b> Часто Иногда Редко Очень редко	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b>

## Приложение Б.

**Шкала нетрудоспособности Шихана**

Отметьте наиболее подходящий ответ

Работа/Учеба

Имеющиеся у вас симптомы влияли на работу/учебу

Не влияли	0
Незначительно	1 2 3
Умеренно	4 5 6
Значительно	7 8 9
Очень	10

Социальная жизнь

Имеющиеся симптомы влияли на социальную жизнь/досуг

Не влияли	0
Незначительно	1 2 3
Умеренно	4 5 6
Значительно	7 8 9
Очень	10

Семейная жизнь/домашние обязанности

Имеющиеся симптомы влияли на семейную жизнь/домашние обязанности

Не влияли	0
Незначительно	1 2 3
Умеренно	4 5 6
Значительно	7 8 9
Очень	10

Потерянные дни

Сколько дней за последнюю неделю вам пришлось пропустить работу/учебу или вы были не способны выполнять ваши ежедневные обязанности из-за ваших симптомов \_\_\_\_\_

Непродуктивные дни

Сколько дней за последнюю неделю, ваши симптомы отрицательно влияли на продуктивность на рабочем месте или на учебе \_\_\_\_\_

**Опросник центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory, CSI)**

		0	1	2	3	4
1	Я испытываю усталость и отсутствие чувства отдыха при пробуждении	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
2	Мои мышцы напряжены и болят	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
3	У меня бывают приступы тревоги	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
4	Я стискиваю зубы или скрежещу ими	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
5	У меня регулярно бывает диарея и/или запор	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
6	Мне нужна помощь при выполнении ежедневных дел	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
7	Меня раздражает яркий свет	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
8	Во время физической активности я очень быстро устаю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
9	У меня болит все тело	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
10	У меня бывает головная боль	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
11	У меня чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
12	Я плохо сплю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
13	Мне сложно концентрировать внимание	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
14	У меня проблемы с кожей: сухость, зуд или сыпь	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
15	Во время стресса мое физическое самочувствие ухудшается	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
16	Я ощущаю грусть и депрессию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
17	У меня мало энергии	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
18	У меня напряжены мышцы на шее и в плечах	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
19	Я испытываю боль в области челюсти	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
20	Некоторые запахи, например, запах духов, вызывают у меня тошноту и головокружение	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
21	У меня частые позывы к мочеиспусканию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
22	Я испытываю дискомфорт и беспокойство в ногах, когда я вечером ложусь спать	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
23	Мне сложно запоминать многие вещи	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
24	В детстве я переносил травмы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
25	Я испытываю боль в области таза	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
Всего в каждом столбце						
<b>Всего</b>						

**Альгометрия**







