

Коберская Н.Н., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью

Современное понимание механизмов формирования хронической боли (ХБ) предполагает обязательное рассмотрение не только собственно сенсорных, но и эмоционально-аффективных и когнитивных ее аспектов. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с различными хроническими болевыми синдромами вносят существенный вклад в нарушение повседневного функционирования. В последние годы благодаря исследованиям функциональной нейровизуализации представления о механизмах формирования КН и эмоциональных расстройств у этой категории больных существенно расширились. Результаты экспериментальных исследований демонстрируют изменения как в структурах, относящихся к системам контроля боли, так и в областях мозга, ответственных за ключевые когнитивные функции. Эти данные расширяют представления о механизмах формирования полиморфной клинической симптоматики у пациентов с ХБ, а также обосновывают целесообразность использования психологических методов в комбинированной терапии ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль; когнитивные нарушения; антиноцицептивные системы мозга; когнитивно-поведенческая терапия.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Коберская НН, Табеева ГР. Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):4–9.

Chronic pain-associated cognitive impairment

Koberskaya N.N., Tabeeva G.R.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The current understanding of the mechanisms of chronic pain (CP) implies the mandatory consideration of not only its properly sensory proper, but also emotional, affective, and cognitive aspects. Cognitive impairment (CI) in patients with different chronic pain syndromes makes a substantial contribution to impairment in daily functioning. In recent years, the ideas about the mechanisms of CI and emotional disorders in this patient group have been considerably extended due to functional neuroimaging investigations. Experimental studies demonstrate that there are changes in both the structures related to pain control and the brain regions responsible for key cognitive functions. These data expand the views of mechanisms for polymorphic clinical symptoms in patients with CP and justify the feasibility of using psychological methods in its combined therapy.

Keywords: *chronic pain; cognitive impairment; antinociceptive system of the brain; cognitive behavioral therapy.*

Contact: *Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com*

For reference: *Koberskaya NN, Tabeeva GR. Chronic pain-associated cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):4–9.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-4-9>

Боль и когнитивные функции неразрывно связаны. В физиологических условиях острая боль является предупреждающим сигналом и защитным механизмом в предотвращении повреждения ткани, что вызвано необходимостью извлечения из памяти событий, относящихся к предшествующему опыту болезненного переживания, а также к адаптивным формам болевого поведения и активным способам принятия решений и в совокупности относится к когнитивным аспектам боли [1]. Предполагается, что нейронные субстраты, участвующие в обработке когнитивных процессов и

боли, связаны между собой и оказывают реципрокное модулирующее влияние [2]. Углубленное понимание взаимоотношений боли и когнитивного функционирования необходимо как для улучшения стратегий лечения когнитивных нарушений (КН) у пациентов с хронической болью (ХБ), так и для расширения возможностей коррекции болевых феноменов с помощью методов когнитивной модуляции.

Пациенты с ХБ, в том числе без неврологических расстройств в анамнезе, часто предъявляют жалобы на КН, которые вызывают трудности в социальной адаптации и про-

фессиональной деятельности. Примерно у 20% пациентов, испытывающих боль, наблюдаются КН, подтверждаемые нейропсихологическим тестированием [3]. Тем не менее проблеме КН у пациентов с болевыми синдромами уделяется неоправданно мало внимания. Традиционно наличие КН у пациентов с ХБ связывают с часто выявляемыми в этих случаях расстройствами сна или наличием сопутствующей депрессии. Вместе с тем известно, что нейропсихологическое тестирование занимает много времени и, вероятно, недоступно в большинстве клиник боли. Можно выделить и ряд других причин, вследствие которых когнитивные жалобы обычно не оцениваются. Во-первых, пациенты, как правило, активно не предъявляют жалобы на КН, а концентрируют внимание на болевых ощущениях. Во-вторых, специалисты не всегда осведомлены о значении КН при болевых синдромах или проблема КН представляется им незначительной в контексте хронической дестабилизирующей боли. КН могут быть результатом психического напряжения, сопровождающего ХБ. Наконец, когнитивный дефицит может являться побочным эффектом противоболевых препаратов, особенно в случае полипрагмазии у пациентов пожилого возраста и с наличием сопутствующей соматической патологии.

Влияние боли на когнитивные функции: клинические аспекты

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [4]. Согласно этому определению, боль — комплексный феномен, содержащий, по крайней мере, сенсорный, эмоционально-аффективный и когнитивный компоненты. Проявления этих компонентов широко варьируют у разных индивидов в зависимости от контекста, значимости боли и психологического состояния. Различные когнитивные и эмоциональные факторы оказывают существенное влияние на восприятие боли. Например, негативный прогноз может полностью подавить эффект опиоидного анальгетика, тогда как позитивные ожидания облегчения боли станут важным компонентом плацебоаналгезии [2]. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что даже простая психологическая манипуляция, такая как отвлечение внимания, может оказать мощное влияние на восприятие боли. Более того, в экспериментальных исследованиях установлено, что сложные эмоциональные состояния (эмпатия и сопереживание), которые включают как эмоциональные, так и когнитивные компоненты, принципиально меняют ощущение боли [5].

Одновременно с развитием представлений о мозговых механизмах психологической модуляции боли в исследованиях последних лет показано, что ХБ может сопровождаться анатомическими и функциональными изменениями в мозге, что может быть связано не столько с самим феноменом боли, сколько с изменением когнитивного функционирования как составного элемента ХБ [6]. На протяжении веков в восточных культурах используется когнитивный самоконтроль физического состояния с помощью медитации и йоги. Сегодня и в западной медицине рутинным является применение этих методов для уменьшения действия стресса

и боли, и многие врачи и пациенты признают очевидный терапевтический эффект психологической и когнитивной манипуляции при боли. Это подтверждается данными экспериментальных исследований последних лет: например, медитация не только уменьшает восприятие боли, но и обладает протективным эффектом в отношении целостности мозговых систем ее модуляции [7].

Многообразные исследования в этой области формируют новый подход к пониманию механизмов нейропластичности у пациентов с ХБ, в частности замыкания обратной связи между нарушенной модуляцией боли и болевой перцепцией, приводящей не только к усугублению ХБ, но и к формированию сопутствующих ей КН и эмоционально-аффективных нарушений. По данным нейровизуализационных исследований, формирование боли, как правило, сопровождается активацией структур, обеспечивающих как сенсорные, так и эмоциональные и когнитивные процессы. В ряде работ продемонстрировано, что при формировании хронических болевых синдромов происходят весьма характерные анатомические изменения [8, 9]. Так, у пациентов с ХБ в спине и комплексным регионарным болевым синдромом обнаружено билатеральное уменьшение объема гиппокампа [9]. A.V. Apkarian и соавт. [8] показали, что при ХБ страдает выполнение эмоционально окрашенных когнитивных тестов, требующих участия лобной коры. Авторами выдвинута гипотеза, рассматривающая ХБ как катализатор нейродегенеративного (т. е. приводящего к гибели нейронов мозга) процесса, и эта гипотеза находит все больше сторонников. В экспериментах на животных установлены снижение экспрессии сигнальных киназ в области гиппокампа и нарушение синаптической пластичности при моделировании невропатической боли [9]. Под воздействием стрессовых факторов (в том числе боли) происходит массивный выброс глутамата и глюкокортикоидов, что приводит к конформационным изменениям в хроматине и нарушению экспрессии генов, ответственных за процессы нейропластичности [2].

Для изучения связи между ХБ и когнитивными функциями проведено большое количество исследований. Было показано, что у пациентов с ХБ обнаруживаются изменения в нейропсихологических тестах на память, внимание, скорость и исполнительные функции [2]. Кроме того, во многих исследованиях отмечена обратная связь между интенсивностью боли и когнитивными функциями [10, 11]. Эти данные поддерживают предположение о том, что боль влияет на ресурсы внимания, в результате чего при ее усилении снижается уровень когнитивного функционирования. Рассматривалась гипотеза, в соответствии с которой ХБ может фактически конкурировать с решением когнитивных задач. Еще в 1995 г. С. Eccleston [11] была предложена когнитивно-аффективная теория, согласно которой болевое ощущение акцентирует на себе внимание и имеет приоритет перед другими когнитивными процессами. Эта гипотеза подтверждалась рядом экспериментов, в которых у здоровых людей молодого и среднего возраста отвлечение внимания на выполнение когнитивной задачи приводило к уменьшению интенсивности боли и снижению активации различных участков головного мозга, традиционно обозначаемых как «болевая матрица» [12]. Таким образом, было высказано предположение, что некоторые пожилые люди, страдающие ХБ, не могут абстрагироваться от болевых ощущений и поэтому

испытывают сложности при выполнении когнитивных задач, в то же время другие пациенты способны переключить внимание на когнитивную задачу, что снижает интенсивность болевого ощущения. Акцентуация внимания на боли может давать кумулятивный эффект, что с течением времени приводит к значительному снижению когнитивных функций и хронизации болевого синдрома в результате расстройства процессов обработки информации и формирования неадаптивного поведения [13].

Влияние боли на когнитивные функции: роль возраста

В условиях физиологических инволюционных процессов происходит снижение различных когнитивных функций: исполнительных (регуляторные функции), рабочей памяти, нейродинамических (скорость психических процессов) и объема эпизодической памяти. Снижение когнитивных функций наблюдается начиная с 40–50 лет и особенно заметно с конца 5-й декады жизни. Этот процесс закономерно сопровождается структурными изменениями головного мозга (белое вещество, объем гиппокампа, лобных долей и передней поясной извилины) [14]. При этом нейровизуализационные изменения и возрастное снижение когнитивных функций происходят параллельно. Так, изменения белого вещества головного мозга и уменьшение объема гиппокампа сопровождаются нейродинамическими нарушениями, изменением исполнительных функций и эпизодической памяти [15]. У пожилых пациентов с ХБ выявляется положительная ассоциация между когнитивными функциями и болью. Подобные закономерности выявляются при исследовании пациентов и с деменцией, и без таковой [16]. Взаимосвязь боли и когнитивных функций может объясняться влиянием возраста на структурную и функциональную целостность определенных отделов головного мозга, которые обеспечивают не только болевое ощущение, но и когнитивные функции. Возрастные изменения могут затрагивать общие базовые нейрогенные системы, в результате чего одновременно наблюдаются и подавление боли, и снижение когнитивного функционирования. Так, с возрастом изменяется функционирование префронтальной коры, гиппокампальных структур – областей, участвующих в обработке боли [16, 17], а также исполнительных функций и памяти [15]. J.M. Oosterman и соавт. [17] изучали влияние возраста на связь когнитивных функций и ХБ у пациентов разных возрастных групп. Было обследовано 22 молодых пациента 19–40 лет и 24 пожилых пациента 50–80 лет с ХБ. Точкой отсчета для пожилой группы был возраст 50 лет, так как изменение структурной целостности серого и белого вещества начинается с этого момента. Все пациенты испытывали постоянную боль не менее 1 года (от 1,1 до 51 года, в среднем – $12,2 \pm 7,0$ лет). Оказалось, что у молодых пациентов усиление боли сопровождалось нарушением исполнительных функций и памяти, в то время как у пожилых пациентов оценка болевого синдрома была недостаточной, что коррелировало с изначально более низкими параметрами тестов на исполнительные функции. Не обнаружено связи функции памяти с клинической выраженностью болевого синдрома у пожилых пациентов.

Принято считать, что ХБ негативно сказывается на когнитивном функционировании в молодом возрасте. Боль рассматривается в качестве отвлекающего раздражителя,

который переключает внимание и снижает возможности других когнитивных процессов. В более старшем возрасте, по-видимому, действует иной механизм связи когнитивных функций и боли, так как отвлекающий характер боли у таких пациентов не влияет на выраженность когнитивного дефицита при усилении болевого синдрома [17]. Обратная связь между болью и когнитивными функциями, отмеченная в молодом возрасте, может быть нивелирована у пожилых пациентов просто потому, что с возрастом нарастает значимость других (помимо боли) факторов. При нормальном старении происходит умеренное снижение скорости процесса обработки информации, памяти и регуляторных функций. Предполагается, что с возрастом при ХБ может наблюдаться усугубление КН в связи с негативным влиянием боли на внимание и память: снижается способность удерживать внимание и сохранять темп выполнения заданий. Так, в исследовании, проведенном нидерландскими учеными, показано, что пациенты с ХБ по сравнению со здоровыми лицами хуже выполняли когнитивные тесты, в которых требовались концентрация внимания и скорость психомоторных реакций [18]. Аналогичные результаты получены и в других работах, включавших пациентов с неспецифической болью в спине и другими болевыми синдромами разной этиологии (мышечно-скелетная боль, фибромиалгия, ревматоидный артрит, хронический панкреатит и др.) [16]. Различные виды памяти и внимания обеспечиваются комплексным функционированием многих мозговых структур (гиппокамп, мамиллярные тела гипоталамуса, медиальная височная кора, теменные и лобные области коры). Понятия рабочей памяти и внимания тесно связаны: чтобы удержать в памяти элемент, требуется внимание, и наоборот, внимание к определенным стимулам требует удержания в памяти ключевой информации о них. У пациентов с ХБ нарушаются процессы обработки информации, что обусловлено дисфункцией префронтальной коры и проявляется при выполнении сложных заданий, связанных с принятием решений. Также отмечаются нарушения зрительно-моторной координации, абстрактного мышления, принятия решений при выполнении эмоциональных задач.

Многочисленные исследования показывают, что хронические болевые синдромы сопровождаются умеренным когнитивным снижением и структурными морфологическими изменениями. У пациентов с ХБ наблюдаются изменения исполнительных функций, эпизодической памяти, внимания, скорости психических процессов [2, 8]. Данные КН характерны и для старения. Кроме того, уменьшение объема серого вещества отмечается в отделах головного мозга, особенно чувствительных к возрастным изменениям: префронтальной коре, островковой зоне, передней поясной извилине, в то время как в гиппокампе и парагиппокампальной области происходит увеличение плотности серого вещества [19]. Исследованиям связи структурных изменений головного мозга и когнитивных функций при хронических болевых синдромах посвящено незначительное число работ. В исследовании, включавшем пациентов с фибромиалгией, показано, что нарушение зрительной рабочей памяти было тесно связано с изменениями серого вещества дорсолатеральной коры, которая значительно подвержена возрастному влиянию [20].

Большинство исследований, посвященных ХБ, проведено у пациентов среднего и пожилого возраста. Относи-

тельно высокий средний возраст пациентов в этих исследованиях объясняется тем, что именно возраст является основным фактором риска развития ХБ и тяжелых болезненных состояний, распространенность которых может достигать максимальной выраженности в среднем возрасте. Возрастные аспекты взаимосвязи ХБ и когнитивных функций изучались при сопоставлении нейрокогнитивного дефекта у пациентов разных возрастных групп. В некоторых исследованиях были получены косвенные доказательства того, что возраст оказывает значимое влияние на нейрокогнитивную составляющую боли. Для объяснения этого предложено несколько гипотез. Предполагается, что, во-первых, последствия ХБ зависят от возраста пациента; во-вторых, ХБ сама по себе может вызывать преждевременное старение, и это отражается в снижении когнитивных функций; в-третьих, ХБ и возраст независимо друг от друга влияют на когнитивные функции.

Согласно первой гипотезе, влияние ХБ на когнитивные функции отмечается после того, как проявились негативные последствия возраста. Если принять во внимание, что влияние ХБ на когнитивную составляющую становится очевидным в течение 5-го десятилетия жизни, то у пациентов с ХБ моложе 50 лет не отмечается отрицательного воздействия ХБ на когнитивные функции. Поэтому особый интерес представляют результаты исследований когнитивных особенностей у пациентов с ХБ моложе 50 лет в сравнении с пациентами с ХБ более старшего возраста. Анализ исследований, проведенных с 1990 по 2015 г., показал, что отрицательного влияния ХБ на когнитивные функции у более молодых пациентов не обнаруживается, либо оно весьма незначительно, а когнитивные показатели у молодых пациентов с ХБ не отличаются по этим показателям от таковых у здоровых лиц [2, 3, 6, 21]. М. Povedano и соавт. [21] показали, что результаты тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) <24 баллов (что соответствует деменции) практически отсутствуют у молодых пациентов с ХБ, но процент пациентов с таким суммарным баллом устойчиво возрастает с возрастом. Авторы объясняют полученные данные влиянием ХБ на когнитивные функции после преодоления определенного возрастного порога.

Вторая и третья гипотезы предполагают, что ХБ может оказывать негативное воздействие на когнитивные функции сама по себе или в совокупности с возрастным фактором. В соответствии с допущением, что ХБ вызывает преждевременное старение, ее негативное влияние на когнитивные функции должно проявляться и в более молодом возрасте и по клинической картине напоминать возрастные изменения [22]. Альтернативная гипотеза предполагает, что ХБ на самом деле снижает когнитивные функции и в более молодом возрасте, но этот дефицит нивелируется механизмами пластичности нервной ткани в головном мозге. Например, механизмы фронтального исполнительного контроля могут компенсировать снижение памяти, обусловленное нормальным старением [23]. В среднем возрасте компенсаторные возможности головного мозга снижаются, поскольку само по себе старение начинает сказываться на когнитивных функциях, и сам процесс старения уже требует ресурсов для компенсации когнитивного дефицита; соот-

ветственно, в определенный момент неблагоприятные последствия ХБ становятся очевидными [8].

Влияние боли на когнитивные функции: патофизиологические механизмы

Пациенты с ХБ часто испытывают боль при воздействии стимулов, в норме ее не вызывающих. Это может быть обычное движение в суставе или скольжение одежды по поверхности кожи. В экспериментальных условиях эти феномены сопровождаются активацией определенных мозговых систем, которую связывают с периферической и/или центральной сенситизацией в пределах восходящих ноцицептивных проекций [24]. Однако существуют убедительные данные, что амплификация ноцицептивных влияний может возникать в результате нарушений в нисходящих системах модуляции боли [25]. У людей супраспинальные антиноцицептивные механизмы играют чрезвычайно важную роль в перцепции, что хорошо продемонстрировано в серии экспериментальных исследований [26]. Результаты этих работ показывают, что у пациентов с ХБ выявляются очевидные признаки нарушений в антиноцицептивных системах и это способствует усилению восприятия боли. А результаты исследований функциональной нейровизуализации при этом свидетельствуют о нарушении функционального состояния структур «болевого матрицы». У пациентов с различными формами ХБ (боль в спине, фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника и др.) в ответ на экспериментальные болевые стимулы выявляются аномальные очаги активации в областях головного мозга, участвующих в модуляции боли, таких как передняя поясная извилина и лобная кора [26].

Имеется множество доказательств того, что у пациентов, страдающих ХБ, выявляются структурные изменения в областях, регулирующих когнитивную и эмоциональную модуляцию боли (дорсолатеральная и медиальная префронтальная кора, передняя поясная извилина и островок). Например, у пациентов с ХБ в спине наблюдается относительное уменьшение объема серого вещества мозга (особенно заметное в дорсолатеральных отделах префронтальной коры) по сравнению с лицами контрольной группы сопоставимого возраста [27]. Схожие изменения описаны и при других формах ХБ [12]. Применение специфических методов функциональной нейровизуализации позволило выявить и изменение структуры белого вещества у пациентов с ХБ [14].

Указанные нарушения являются скорее следствием сложных изменений дендритной и синаптической структуры прежде всего тех областей, которые участвуют в обработке болевых сигналов и модуляции болевых ответов. Результаты исследований с использованием магнитно-резонансной спектроскопии демонстрируют увеличение уровня глутамата и/или уменьшение нейронального маркера N-ацетиласпартата в лобных корковых отделах у пациентов с ХБ в спине и фибромиалгией [28]. Эти и другие схожие данные подтверждают идею о том, что уменьшение объема серого вещества у пациентов с ХБ может быть связано с эксайтотоксичностью, что указывает на участие как ГАМК¹ергических, так и глутаматергических механизмов. Наряду с этим имеются исследования, демонстрирующие изменения в опиоид- и дофаминергических системах у пациентов с ХБ. Как установлено, нарушения в различных нейротрансмит-

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

терных системах могут означать, что у пациентов с ХБ нарушена чувствительность рецепторов или повышено эндогенное высвобождение этих нейротрансмиттеров. Одновременно эти нейрохимические изменения, имеющие очевидный нейроанатомический субстрат, являются основанием для объяснения нарушений процессов когнитивной модуляции боли [24]. Это хорошо иллюстрируют эксперименты с манипуляциями с уровнем внимания: отвлечение внимания может уменьшить болевые ощущения [29]. При ХБ когнитивный дефицит отражается также на процессах принятия решений, способности к обучению и функции памяти.

Другим весьма интересным аспектом этой проблемы является возможная обратимость этих анатомо-функциональных изменений при благополучном течении или успешном лечении ХБ. В нескольких исследованиях на моделях остеоартрита, головной боли и боли в спине показано, что при длительном течении заболевания устранение ХБ сопровождалось регрессом структурных изменений и восстановлением объема серого вещества в соответствующих областях (префронтальная кора, передняя поясная извилина) [30]. Интересно, что обратимость нейроморфологических изменений, ассоциированных с ХБ, касается в основном тех областей «болевого матрицы», которые условно относят к системам психологической модуляции боли. В связи с этим встает вопрос: если когнитивные и эмоциональные факторы связаны с активацией контролирующей боль структур мозга, то могут ли психологические методы лечения влиять на эти морфологические изменения? Хотя исследований в этой области пока мало, тем не менее существуют работы, которые указывают на такую возможность. Например, показана эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в отношении активации структур дорсолатеральных и вентролатеральных отделов префронтальной коры [31]. Медитация

способна также снижать индуцированную болевой стимуляцией активацию в префронтальных отделах и одновременно увеличивать активность в ростральном отделе передней поясной извилины, области, связанной с когнитивной регуляцией ноцицепции [32]. Эти данные позволяют обсуждать возможные нейропротективные эффекты КПТ при ХБ.

Заключение. Таким образом, выраженные межличностные и внутрииндивидуальные различия в восприятии боли у пациентов с ХБ демонстрируют четкую связь с особенностями когнитивного контроля за процессами ноцицепции. Взаимодействие афферентных ноцицептивных процессов и нисходящих антиноцицептивных влияний осуществляется при участии систем, которые не только отвечают за механизмы формирования боли, но и одновременно являются неотъемлемой составляющей когнитивного и эмоционального контроля боли [33]. Изменения структурной целостности и функционирования областей мозга, участвующих как в контроле боли, так и в когнитивном и/или эмоциональном функционировании, могут лежать в основе формирования КН, а также тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с длительным анамнезом ХБ. Поэтому хронизация боли может приводить не только к трансформации собственно болевых феноменов с формированием характерных проявлений аллодинии, гиперпатии и др., но и к сопутствующим расстройствам в когнитивной и эмоциональной сферах, что вызывает дополнительную дезадаптацию и требует коррекции.

К настоящему времени накоплен обширный клинический материал, демонстрирующий целесообразность использования при хронических болевых синдромах психологических интервенций, в том числе телесно-ориентированных методов, КПТ, которые обладают и обезболивающим эффектом и поэтому рекомендуются для применения в мультидисциплинарных программах лечения пациентов с ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. P. 423-9.
- Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011 Mar;93(3):385-404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. Epub 2011 Jan 7.
- Landro NI, Fors EA, Vepstad LL, et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain center population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain.* 2013 Jul;154(7):972-7. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.013. Epub 2013 Feb 8.
- Merskey H, Bogduk N. IASP Task Force on Taxonomy, Classification of Chronic Pain; Part III: Pain Terms, a Current List with Definitions and Notes on Usage. Seattle: IASP Press; 1994.
- Loggia ML, Mogil JS, Bushnell MC. Empathy hurts: compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception. *Pain.* 2008 May;136(1-2):168-76. Epub 2007 Sep 5.
- Colucci F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapendalol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Apr; 21(7):1672-1683.
- Hözl BK, Carmody J, Vangel M, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res.* 2011 Jan 30;191(1):36-43. doi: 10.1016/j.pscychres.2010.08.006. Epub 2010 Nov 10.
- Arkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-64. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.010. Epub 2010 Dec 13.
- Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci.* 2012 Apr 25;32(17):5747-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0587-12.2012.
- Weiner DK, Rudy TE, 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 Jan-Feb;7(1):60-70.
- Eccleston C. Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther.* 1995 May;33(4):391-405.
- Valet M, Gündel H, Sprenger T, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med.* 2009 Jan;71(1):49-56. doi: 10.1097/PSY.0b013e31818d1e02. Epub 2008 Dec 10.
- Белова АН, Балдова СН, Хрулев СЕ. Нейродегенеративные свойства хронической боли и депрессии. Современные проблемы науки и образования. 2013;(3):42-53. [Belova AN, Baldova SN, Khrulev SE. Neurodegenerative properties of chronic pain and depression. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013;(3):42-53. (In Russ.)].
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage.* 2012 Mar;60(1):340-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094. Epub 2011 Dec 8.
- Head D, Rodrigue KM, Kennedy KM, Raz N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology.* 2008 Jul;22(4):491-507. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.491.

16. Oosterman JM, De Vries K, Dijkerman HC, et al. Exploring the relationship between cognition and pain experience in residents of homes for the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2009 Feb;21(1):157-63. doi: 10.1017/S1041610208007941. Epub 2008 Nov 20.
17. Oosterman JM, Gibson SJ, Pulles WL, Veldhuijzen DS. On the moderating role of age in the relationship between pain and cognition. *Eur J Pain*. 2013 May;17(5):735-41. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00235.x. Epub 2012 Nov 7.
18. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Executive and attention functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? *Pain Res Manag*. 2012 May-Jun;17(3):159-65.
19. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, et al. Structural brain abnormalities and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013 Jul;14(7):663-75. doi: 10.1016/j.jpain.2013.03.001. Epub 2013 May 17.
20. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*. 2008 Dec;131(Pt 12):3222-31.
21. Povedano M, Gascon J, Galvez R, et al. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Jan;33(1):78-89.
22. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, et al. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012 May;16(5):292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005.
23. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, et al. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*. 2003 Jan;126(Pt 1):43-56.
24. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502-11. doi: 10.1038/nrn3516. Epub 2013 May 30.
25. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3779-87. doi: 10.1172/JCI143766. Epub 2010 Nov 1.
26. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2012 Oct;13(10):936-44. doi: 10.1016/j.jpain.2012.07.005. Epub 2012 Sep 13.
27. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004 Nov 17;24(46):10410-5.
28. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*. 2000 Dec 15;89(1):7-18.
29. 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 Nov;12(8):970-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.01.002. Epub 2008 Mar 4.
30. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009 Nov 4;29(44):13746-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009.
31. 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 Jul;153(7):1495-503. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.010. Epub 2012 May 20.
32. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, et al. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci*. 2011 Apr 6;31(14):5540-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.
33. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Feb;9(2):148-58. doi: 10.1038/nrn2317.

Поступила 5.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.