

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577

Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом

Е.В. Екушева

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения и болевой синдром являются частыми расстройствами в общей популяции и одними из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины, с которыми сталкиваются врачи разных специальностей в клинической практике как в стационаре, так и на амбулаторном приеме. В статье обсуждаются современные представления о взаимосвязи и патогенетических механизмах формирования когнитивных нарушений у пациентов с хронической болью. Рассматриваются наиболее оптимальные стратегии при ведении этих больных, включающие фармакологическую терапию препаратами с доказанной эффективностью и различные направления немедикаментозного воздействия. Представлено описание клинического наблюдения пациента с мышечно-тоническим и миофасциальным болевыми синдромами (6–7 баллов по ВАШ) и синдромом легких когнитивных нарушений, затруднявших его профессиональную деятельность, поэтому требовавших терапевтической коррекции. Правильно подобранная терапия с включением обезболивающих препаратов и ноотропного препарата цитиколина обеспечила купирование боли в поясничной области, улучшение концентрации внимания и общего самочувствия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болевой синдром, хроническая боль, когнитивные нарушения, цитиколин, холин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.

Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome

E.V. Ekusheva

Academy of Postgraduate Education under Federal Research Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation
Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Cognitive impairments and pain syndrome are frequent disorders in the general population and one of the most topical and significant issues of modern medicine faced by doctors of various specialties in clinical practice, both on inpatient and outpatient basis. The article discusses the current understanding of the association and pathogenetic mechanisms concerning cognitive impairment in patients with chronic pain. The most optimal strategies for these patients management are considered, including pharmacological therapy with medication of proven efficacy and various directions of non-drug exposure. The article describes a clinical case of a patient with muscle-tonic and myofascial pain syndromes (6–7 points on VAS scale) and a syndrome of mild cognitive impairment that hindered his professional activity and therefore required therapeutic correction. Correctly selected therapy with the inclusion of analgesics and the nootropic citicoline provided pain relief in the lumbar region, improved concentration and overall well-being.

KEYWORDS: pain syndrome, chronic pain, cognitive impairment, citicoline, choline.

FOR CITATION: Ekusheva E.V. Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее частых неврологических расстройств, встречающихся в клинической практике врачей разных специальностей, являются нарушения высших мозговых (когнитивных, интеллектуальных) функций и болевой синдром. Боль — одна из ведущих причин всех обращений к врачу — до 40% случаев — в системе первичной медицинской помощи [1], при этом распространенность хронической боли в популяции достигает 40–49% [2, 3]. Хронический болевой синдром (ХБС) и когнитивные нару-

шения (КН) входят в число наиболее недооцененных проблем современного здравоохранения, а в связи с выраженной нетрудоспособностью, дезадаптацией и значительным снижением качества жизни у таких пациентов приобретают важное медико-социальное значение, причем в последние годы в экономически развитых странах наблюдается неуклонный рост представленности этих патологических состояний, сопровождающих разнообразные заболевания, в частности онкологические, ревматологические и сердечно-сосудистые [4, 5].

Болевой синдром и когнитивные функции

Наличие острого и, особенно, рецидивирующего ХБС существенно влияет на когнитивные функции человека, что подтверждается данными нейropsychологического тестирования [6–8]. Пациенты с ХБС различного генеза, в т. ч. без неврологических нарушений в анамнезе, часто предъявляют жалобы на КН, вызывающие затруднения в профессиональной и бытовой сферах деятельности, особенно у лиц старшего возраста [9–11]. Хроническая боль часто связана с разнообразными КН как базовых (внимания, скорости обработки информации, когнитивного торможения, сдерживающего контроля, оперативной и долговременной памяти, когнитивной гибкости), так и более сложных исполнительных функций (планирования, способности рассуждать и принимать решения), требующих одновременного осуществления нескольких когнитивных процессов, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, в т. ч. систематический анализ 25 работ и метаанализ 22 исследований [6, 7, 12–16]. В частности, у 20% пациентов с ХБС возникают нейropsychологические проблемы, оказывающие существенное влияние на их способность выполнять работу, требующую повышенного внимания, а при генерализованной и невропатической боли у трети пациентов наблюдаются КН [6], причем их распространенность увеличивается с возрастом [17].

ХБС и КН вызывают эмоциональный дистресс, нередко сопровождаются тревожными и депрессивными нарушениями [18–20], усугубляющимися по мере хронизации болевого синдрома и прогрессирования имеющихся аффективных расстройств, что приводит к значительному снижению качества жизни, дальнейшей инвалидизации и утрате трудоспособности. Систематический анализ 28 исследований в базах данных Pub Med, Embase и Web of Science [21] продемонстрировал у больных с ХБС дезадаптивные когнитивные и эмоциональные нарушения, связанные, согласно данным функциональной нейровизуализации, с изменениями в схожих церебральных областях. При этом катастрофизация боли обусловлена патологией церебральных зон, участвующих в обработке и эмоциональном восприятии боли, и дисфункцией антиноцицептивных систем [21].

Структурно-функциональные нарушения при ХБС и КН

Результаты различных клинических и экспериментальных исследований ХБС и КН демонстрируют изменения как в структурах, относящихся к системам контроля боли, так и в областях мозга, ответственных за реализацию ключевых когнитивных функций. Кроме того, нейрональные системы головного мозга, участвующие в реализации когнитивных процессов и болевых ощущений, неразрывно связаны между собой, оказывая реципрокное модулирующее взаимовлияние. С другой стороны, анатомические и функциональные перестройки в нейрональных системах головного мозга могут быть обусловлены не столько самим феноменом боли, сколько изменением когнитивного функционирования как составного элемента ХБС.

Показано, что у пациентов с ХБС наблюдаются отклонения при выполнении нейropsychологических тестов, оценивающих память, внимание, скорость и исполнительские функции, при этом выявляются структурные изменения в церебральных областях, регулирующих когнитивную и эмоциональную модуляцию боли: дорсолатеральной

и медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине и островке [22]. Методы функциональной нейровизуализации обнаруживают у пациентов с ХБС в спине и другими вариантами болевого синдрома относительное уменьшение объема серого вещества мозга, особенно заметное в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, по сравнению с здоровыми лицами сопоставимого возраста [23, 24], а также патологические процессы в белом веществе [25]. Это сопровождается процессами эксцитотоксичности, реализуемыми посредством ГАМК-ергических и глутаматергических механизмов, и изменениями в опиоид- и дофаминергических системах [25]. Исследования с использованием магнитно-резонансной спектроскопии на пациентах с фибромиалгией и хронической болью в спине демонстрируют увеличение уровня глутамата и/или уменьшение уровня нейронального маркера N-ацетиласпартата в лобных отделах коры, что, вероятно, обусловлено нарушением чувствительности рецепторов или повышением эндогенного высвобождения данных нейротрансмиттеров [22, 26]. Указанные нейрхимические изменения лежат в основе нарушения процессов когнитивной модуляции боли [27], что также иллюстрирует пример, когда при отвлечении внимания пациента могут существенно уменьшиться его болевые ощущения [28].

Среди возможных механизмов возникновения КН, связанных с хронической болью, обсуждаются процессы дезадаптивной пластичности, общие нейрхимические (в ГАМК, глутамат, 5-НТ и нейромедиаторных системах) и нейробиологические ресурсы и нейромедиаторный дисбаланс (рис. 1). Эти данные позволяют расширить представления о механизмах формирования полиморфной клинической симптоматики у пациентов с этими клиническими составляющими.

Тактика ведения пациентов с ХБС и КН

Лечение пациентов с ХБС и КН по возможности должно быть направлено на этиопатогенетические механизмы заболевания, лежащие в основе их развития. Однако на практике это не всегда представляется возможным. В связи с этим основными принципами терапии являются: уменьшение выраженности нарушений, профилактика и предупреждение дальнейшего прогрессирования и, таким образом, улучшение качества жизни этой категории больных. Следует отметить, что при благополучном течении или эффективной терапии ХБС возможны нейроморфологические изменения в виде восстановления объема серого вещества в церебральных областях, страдающих при КН (префронтальная кора, передняя поясная извилина), что продемонстрировано у пациентов с головной болью, остеоартритом и болью в спине [29]. Вместе с тем в клинической практике успешная терапия ХБС не всегда достижима, и порой на подбор эффективного и хорошо переносимого препарата уходит не один месяц.

Анализ 24 обсервационных клинических исследований [30] показал, что успешное лечение ХБС, особенно при его длительном течении, не приводит к полной нормализации функций рабочей памяти (процессов запоминания и извлечения информации) и долгосрочной памяти (процессов воспоминания), что предполагает обязательное воздействие на когнитивную сферу у этих пациентов. Важно учитывать, что наличие КН снижает комплаентность пациентов с ХБС, утяжеляя течение заболевания и негативно влияя

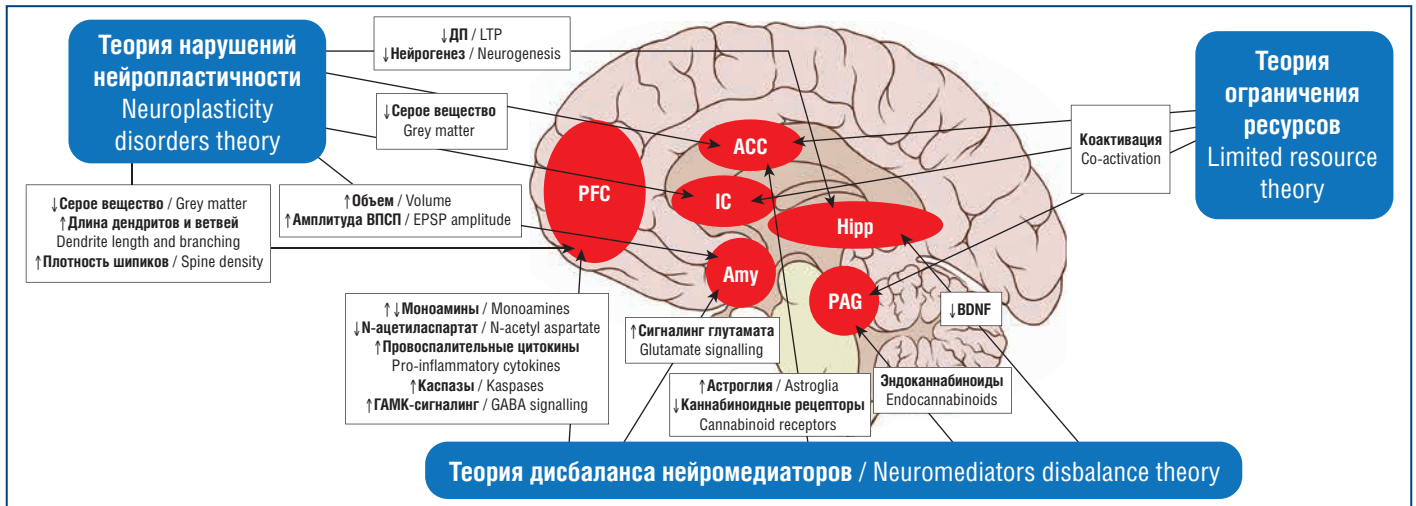


Рис. 1. Возможные механизмы возникновения КН, связанных с хронической болью [22 с изм.]

PFC — префронтальная кора, ACC — передняя поясная кора, IC — островковая кора, Amy — амигдала, Hipp — гиппокамп, PAG — центральное серое вещество, ДП — длительная потенцияция, ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал, BDNF — мозговой нейротрофический фактор

Fig. 1. Possible mechanisms of cognitive impairment associated with chronic pain [22 as amended]

PFC — prefrontal cortex, ACC — anterior cingulate cortex, IC — insular cortex, Amy — amygdala, Hipp — hippocampus, PAG — periaqueductal grey, LTP — long-term potentiation, EPSP — excitatory post-synaptic potential, BDNF — brain-derived neurotrophic factor

на весь и без того непростой и длительный терапевтический процесс. Все это обуславливает необходимость обязательной коррекции КН у пациентов независимо от выраженности болевого синдрома и проводимой противоболевой терапии.

В настоящее время наиболее эффективным в терапии больных с КН считается комплексный подход, включающий немедикаментозные методы и фармакологические препараты с доказанной эффективностью, среди которых следует отдавать предпочтение средствам с мультимодальным действием, имеющим различные точки приложения и доказанный профиль безопасности. Одним из таких лекарственных средств является цитиколин, применяемый в клинической практике более чем в 70 странах мира.

Цитиколин был идентифицирован в 1955 г., а год спустя синтезирован американским биохимиком Е.Р. Kennedy с коллегами и с тех пор продолжает активно исследоваться как перспективное лекарственное средство для терапии разнообразных неврологических нарушений [31]. Являясь эндогенным нуклеозидом и предшественником основных компонентов клеточной мембраны, цитиколин обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток; участвуя в синтезе фосфатидилхолина и фосфолипидов, нормализует процессы энергообразования в митохондриях; препятствует избыточному образованию свободных радикалов и процессам апоптоза [32]. Цитиколин представляет собой естественный метаболит биохимических процессов и оказывает непосредственное влияние на многие нейромедиаторные системы. В частности, являясь предшественником холина, участвует в синтезе ацетилхолина, повышает уровни норадреналина (в коре и гипоталамусе), серотонина (в коре, полосатом теле и гиппокампе) и дофамина (в полосатом теле), последний играет важную роль в обеспечении познавательной деятельности и интегративных процессах переключения между когнитивными задачами [33, 34]. Показано, что увеличение активности норадренергической системы способствует поддержанию состояния активного бодрствования и лучшему запоминанию эмоционально

окрашенных событий [35, 36]. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что входящие в состав цитиколина холин и цитидин стимулируют в нейронах головного мозга крыс секрецию нормального белка — предшественника амилоида [37, 38]. При этом они препятствуют отложению β -амилоида в церебральных структурах и повышают усвоение клетками глутамата посредством перераспределения основного транспортера глутамата EAAT2, что закономерно приводит к улучшению когнитивного функционирования [38].

В современной клинической практике широко применяются отечественные лекарственные средства, содержащие цитиколин и обладающие терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Одним из них является препарат Энцетрон-СОЛОфарм (ООО «Гротекс»), выпускаемый в виде раствора для приема внутрь в ампулах Политивст по 10 мл № 5 и № 10, которые обеспечивают удобство приема. Энцетрон-СОЛОфарм характеризуется высокой биодоступностью и почти полностью абсорбируется при пероральном приеме. Такая форма препарата позволяет более широко использовать его для лечения пациентов амбулаторного звена.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 57 лет, обратился с жалобами на недавно возникшие после командировки интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника, оцениваемые по ВАШ в 6–7 баллов, которые усиливаются при ходьбе и несколько уменьшаются после отдыха в положении лежа. При активном расспросе выяснилось, что последние 2 года пациента беспокоят повышенная утомляемость, рассеянность, забывчивость и замедленность в процессе рабочей и повседневной деятельности.

Пациент работает аудитором по ненормированному графику и вынужден часто летать в другие города. С профессиональной нагрузкой справляется, однако стал путать последовательность действий во время командировок, что привело к необходимости составлять письменный подробный рабочий план, хотя раньше все держал в памяти. В последний год отметил, что стало сложнее справляться

с повышенной интеллектуальной нагрузкой на протяжении длительного периода времени, например при длительной проверке крупного предприятия или составлении подробного отчета. Указанные проявления возникли исподволь, держатся приблизительно на одном и том же уровне в течение последних полутора лет. Год назад проходил диспансеризацию в клинике, где после обследования была назначена терапия сосудистыми и ноотропными средствами, через 1 мес. приема которых отметил положительный, но кратковременный эффект. Из анамнеза известно, что последние 10 лет пациент курит, 4 года назад был поставлен диагноз «ожирение, гиперлипидемия», рекомендованные препараты из группы статинов принимает не регулярно, но старается соблюдать диету, похудел на 8 кг.

Клинико-неврологический осмотр: правильно ориентирован в месте и времени. Сколиоз, напряжение длинных мышц спины, при пальпации — напряжение и болезненность паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника, несколько больше справа. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничены во всех направлениях из-за боли. Рефлекторных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений нет, симптом Ласега слабо положительный справа. Нейропсихологическое тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, теста рисования часов, батареи лобной дисфункции выполнил удовлетворительно. Нарушений интеллекта, мышления, праксиса, гнозиса нет. МРТ головного мозга (1,5 Тл): небольшое расширение субарахноидальных пространств, более выраженное в теменно-височных областях. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (1,5 Тл): протрузии межпозвоночных дисков L3–L4, L4–L5, L5–S1, спондилоартроз на всех уровнях. Биохимический анализ крови: повышение показателей холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Иные исследования (коагулограмма, гормоны щитовидной железы, клинический анализ крови и мочи, серологические обследования) значимой патологии не выявили.

Таким образом, у пациента отмечены: неспецифическая боль внизу спины, обусловленная мышечно-тоническим и миофасциальным болевыми синдромами, ожирение, гиперлипидемия, синдром легких когнитивных нарушений. Были сделаны назначения: соблюдение рекомендаций по оптимизации образа жизни (диета, прекращение курения, по возможности привычная двигательная активность); регулярный прием препаратов из группы статинов; ибупрофен или ацеклофенак в форме с замедленным высвобождением вместе с толперизоном на ночь в течение 2 нед.; цитиколин (Энцетрон-СОЛОфарм) 500 мг (5 мл) 2 р/сут перорально во время еды или между приемами пищи. Показана повторная консультация через 1 мес. для оценки эффективности проводимой терапии, ее возможной коррекции и определения дальнейшей тактики ведения.

При повторной консультации через 1 мес. у пациента отмечался отчетливый клинический эффект в виде прекращения боли в поясничной области (уже через 8 дней терапии), улучшения концентрации внимания и общего самочувствия. Пациент стал реже и менее подробно составлять рабочий план, легче справляется с длительной и интенсивной интеллектуальной нагрузкой. В целом чувствует себя бодрее и меньше утомляется, несмотря на насыщенный рабочий график. Пациенту было рекомендовано: продолжать соблюдение рекомендаций по оптимизации об-

раза жизни с обязательной умеренной физической нагрузкой, регулярно принимать препараты из группы статинов и продолжать пероральный прием Энцетрона-СОЛОфарм 1000 мг (10 мл) 2 р/сут в течение 2 мес. С учетом улучшения когнитивных функций и общего самочувствия на фоне приема Энцетрона-СОЛОфарм и его хорошей переносимости показаны повторные курсы применения препарата по аналогичной схеме 1–2 раза в год наряду с нефармакологическими методами лечения и рекомендациями по оптимизации образа жизни.

Таким образом, пациент с болевым синдромом требует внимательной клинической оценки для выявления иных, сопутствующих патологических состояний, в частности КН. В представленном клиническом наблюдении пациент предъявлял в первую очередь жалобы на боль, вместе с тем отмечал затруднения в профессиональной деятельности, которые были обусловлены нарушением когнитивных функций и требовали терапевтической коррекции. Следует отметить, что у пациентов с болевым синдромом чаще наблюдаются легкие КН, объективизировать которые можно с помощью более чувствительных нейропсихологических тестов (тест Струпа, 12 слов, тест на литеральные и категориальные ассоциации и др.), не всегда используемых в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные нейродинамические нарушения, отражающие процессы дезадаптивной пластичности и лежащие в основе формирования и поддержания когнитивных расстройств и болевого синдрома, могут быть устранены при своевременно начатом лечении адекватной продолжительности с использованием патогенетически обоснованных лекарственных средств в соответствующих дозах.

Благодарность

Автор и редакция благодарят ООО «Гротекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgment

The author and Editorial Board are grateful to LLC Grotex for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

- Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92:195–200. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00483-8.
- Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain. *Proceedings of the 8-th World Congress on Pain: progress in pain research and management*. Vol. 8. T.S. Jensen et al., eds. Seattle: IASP Press; 1997:53–61.
- Blyth F.M., March L.M., Brnabic A.J. et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain*. 2001;89(2–3):127–134. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00355-9.
- Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015 (Electronic resource). URL: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf. (access date: 03.09.2020).
- Björk M., Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia*. 2008;28(9):960–968. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01638.x.
- Landrø N.I., Fors E.A., Våpenstad L.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):972–977. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.013.

7. Eccleston C. Chronic pain and attention: a cognitive approach. *Br J Clin Psychol.* 1994;33(Pt 4):535–547. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x.
8. Weiner D.K., Rudy 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;7(1):60–70. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00091.x.
9. Morone N.E., Abebe K.Z., Morrow L.A., Weiner D.K. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2014;15(9):1481–1487. DOI: 10.1111/pme.12483.
10. Van Dijk G.M., Veenhof C., Lankhorst G.J., Dekker J. Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning. *Disabil Rehabil.* 2009;31(20):1685–1691. DOI: 10.1080/09638280902736809.
11. Schepker C.A., Leveille S.G., Pedersen M.M. et al. Effect of pain and mild cognitive impairment on mobility. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(1):138–143. DOI: 10.1111/jgs.13869.
12. Brown S.C., Glass J.M., Park D.C. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain.* 2002;96(3):279–284. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00457-2.
13. Berryman C., Stanton T.R., Bowering K.J. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154(8):1181–1196. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002.
14. Veldhuijzen D.S., Kenemans J.L., van Wijck A.J.M. et al. Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. *Pain.* 2006;121(1–2):60–68. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.004.
15. Park D.C., Glass J.M., Minear M. et al. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2125–2133. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1.
16. Schiltenswolf M., Akbar M., Hug A. et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician.* 2014;17(1):9–20. PMID: 24452649.
17. Povedano M., Gascón J., Gálvez R. et al. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(1):78–89. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.012.
18. Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patient with chronic pain: significance of stress. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:116–126. DOI: 10.1007/s11916-003-0021-5.
19. McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(5):392–396. DOI: 10.1016/S0885-3924(01)00267-6.
20. Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A. et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain.* 2001;17:165–172. DOI: 10.1097/00002508-200106000-00009.
21. Malfliet A., Coppieters I., Wilgen P.V. et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain.* 2017;21(5):769–786. DOI: 10.1002/ejp.1003.
22. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
23. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24(46):10410–10415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004.
24. Valet M., Gndel H., Sprenger T. et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosomatic Medicine.* 2009;71(1):49–56. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318181e02.
25. Lebel C., Gee M., Camicioli R. et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage.* 2012;60(1):340–352. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094.
26. Grachev I.D., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain.* 2000;89(1):7–18. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00340-7.
27. Bushnell M.C., Ceko M., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(7):502–511. DOI: 10.1038/nrn3516.
28. Ford G.K., Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. Investigating the effects of distracting stimuli on nociceptive behaviour and associated alterations in brain monoamines in rats. *Eur J Pain.* 2008;12(8):970–979. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.01.002.
29. 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;29(44):13746–13750. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009.
30. Mazza S., Frot M., Rey A.E. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87(Pt B):183–192. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006.
31. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014;28(3):185–193. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8.
32. Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984–1996. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
33. Yuliani S., Widayari S., Mustofa, Partadiredja G. Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(3):142–148. DOI: 10.4149/BLL_2017_028.
34. Marston K.J., Brown B.M., Rainey-Smith S.R., Peiffer J.J. Resistance exercise-induced responses in physiological factors linked with cognitive health. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(1):39–64. DOI: 10.3233/JAD-181079.
35. Bruce S.E., Werner K.B., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:1003–1007. DOI: 10.3109/09637486.2014.940286.
36. Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2016. [Ekusheva E.V. Sensorimotor integration in central nervous system damage: clinical and pathogenetic aspects: thesis. M.; 2016].
37. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(3):1–73.
38. Ye J., Lin H., Mu J. et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(6):931–939. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; ведущий научный сотрудник ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Контактная информация: Екушева Евгения Викторовна, e-mail: ekushevaev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.10.2020, поступила после рецензирования 20.10.2020, принята в печать 03.11.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya V. Ekusheva — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous System Diseases, Academy of Postgraduate Education under Federal Research Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency: 91, Volokolamskoye highway, Moscow, 125371, Russian Federation; Leading Researcher, Belgorod National Research University: 85, Pobedy street, Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Contact information: Evgeniya V. Ekusheva, e-mail: ekushevaev@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 06.10.2020, revised 20.10.2020, accepted 03.11.2020.