

# Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями

Филатова Е.С.<sup>1</sup>, Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>3</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; <sup>3</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

## Контакты:

Екатерина Сергеевна Филатова;  
Es-Filatova@mail.ru

## Contact:

Ekatерina Filatova;  
Es-Filatova@mail.ru

Поступила 10.10.19

В патогенезе хронической боли при ревматических заболеваниях (РЗ) наряду с повреждением ткани, воспалением и дегенеративными процессами важную роль играет центральная сенситизация — гиперактивность спинальных и супраспинальных нейронов, возникающая в результате постоянной ноцицептивной стимуляции. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволяет визуализировать отделы центральной нервной системы (ЦНС), участвующие в формировании ноцицептивного восприятия, диагностировать развитие центральной сенситизации и связанных с ней эмоциональных и когнитивных аспектов переживания боли. Так, использование фМРТ при ревматоидном артрите выявило активацию преимущественно медиальной системы боли, включающей переднюю поясную извилину, префронтальную кору, островок (инсулу) — структуры ЦНС, которые не участвуют в первичной сенсорно-дискриминационной оценке боли, а определяют ее эмоциональную оценку и формирование болевого поведения. Метод фМРТ позволяет лучше понять центральные механизмы хронической боли при РЗ и дает возможность более точно подбирать медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, а также контролировать их эффективность.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; ревматоидный артрит; фибромиалгия; хроническая боль; центральная сенситизация; функциональная магнитно-резонансная томография.

**Для ссылки:** Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):612–617.

## FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR CHRONIC PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Filatova E.S.<sup>1</sup>, Karateev A.E.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

Along with tissue damage, inflammation, and degenerative processes, central sensitization (spinal and supraspinal neuronal hyperactivity resulting from continuous nociceptive stimulation) plays an important role in the pathogenesis of chronic pain in rheumatic diseases (RDs). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) makes it possible to visualize the central nervous system (CNS) parts involved in nociception and to diagnose central sensitization and its associated emotional and cognitive aspects of the experience of pain. Thus, fMRI for rheumatoid arthritis has revealed activation predominantly in the medial pain system, including the anterior cingulate gyrus, prefrontal cortex, and insula — the CNS structures that do not participate in the primary sensory discrimination assessment of pain, but determine its emotional assessment and the formation of pain behavior. The fMRI technique makes it possible to better understand the central mechanisms of chronic pain in RDs, to more accurately select drug and non-drug treatments, and to monitor their efficiency.

**Keywords:** rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; fibromyalgia; chronic pain; central sensitization; functional magnetic resonance imaging.

**For reference:** Filatova ES, Karateev AE, Lila AM, Nasonov EL. Functional magnetic resonance imaging for chronic pain in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):612–617 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-612-617

Боль — основное проявление хронических заболеваний суставов и позвоночника, главная причина страданий и снижения качества жизни пациентов, а также один из важных факторов прогрессирования коморбидной патологии. Оптимизация анальгетической терапии при ревматических заболеваниях (РЗ) является одной из принципиальных задач современной медицинской науки, для решения которой нужно иметь ясное представление об основных механизмах, лежащих в основе развития и хронизации боли [1].

Патогенез боли при хронических РЗ носит сложный, комплексный характер. Первичным источником ноцицептивного возбуждения при РЗ являются периферические бо-

левые рецепторы, расположенные в синовиальной оболочке, субхондральной кости, энтезисах и мышцах. Однако постоянная активация нейронов ноцицептивной системы на фоне хронического воспаления и дегенеративных процессов перестраивает работу болевой и противоболевой систем, что изменяет интенсивность и характер болевых ощущений. Причиной этого является формирование гиперактивности спинальных и супраспинальных ноцицептивных нейронов, обозначаемой термином «центральная сенситизация» (ЦС). По современным представлениям, диагностика ЦС необходима для выбора тактики анальгетической терапии. Для выявления ЦС используются специальные опросники и нейрофизиологическое тестирование.

В последнее время для диагностики этого состояния также применяют методики нейровизуализации, позволяющие определять активацию конкретных структур головного мозга, участвующих в восприятии и обработке ноцицептивных стимулов [2, 3].

Функциональная (ф) магнитно-резонансная томография (фМРТ) представляет собой прижизненное неинвазивное динамическое исследование активных зон головного мозга. В основе фМРТ лежит физический феномен BOLD (blood oxygenation level independent), который связан с различием магнитных свойств двух модификаций железосодержащих молекул гемоглобина — оксигемоглобина (носителя кислорода) и дезоксигемоглобина, который образуется после отщепления кислорода. При реакции организма на различные внешнесредовые воздействия и в процессе осуществления когнитивных, сенсомоторных, речевых операций происходит активация определенных отделов головного мозга, что закономерно сопровождается усилением метаболизма нейрональных клеток и увеличением локального кровотока. Изменение магнитных свойств крови при этом позволяет фиксировать увеличенное кровенаполнение (а следовательно, активацию нейронов) тех или иных структур центральной нервной системы (ЦНС). В 1990 г. S. Ogasawa и соавт. [4] предложили использовать феномен BOLD для исследования физиологии мозга при помощи модифицированной технологии МРТ.

В настоящее время фМРТ считается одним из наиболее перспективных «инструментов» картирования функционального состояния нейронных сетей. фМРТ обладает высокой разрешающей способностью и безопасностью по сравнению с другими методами нейровизуализации, в частности, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ). Технологию фМРТ можно рассматривать в качестве метода выбора при исследовании функционирования мозга человека и животных, как в условиях естественной жизнедеятельности, так и при широком круге заболеваний различной этиологии (сосудистой, травматической, онкологической и др.) [2, 3].

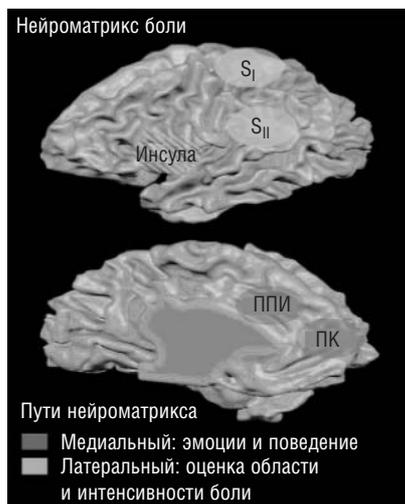
В последние годы для изучения основных сенсорных, эмоциональных и когнитивных процессов в норме и при патологии ЦНС широко применяется новая разновидность технологии фМРТ, которая проводится в состоянии покоя. Оценка изменений спонтанной функциональной активности различных областей мозга с помощью фМРТ перспективна при различных заболеваниях ЦНС, например при болезни Альцгеймера, депрессии, деменции, шизофрении. В результате компьютерного моделирования можно получить данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомическую карту. Те же самые данные могут быть представлены в цифровом формате с указанием статистической значимости зоны активации, ее объема и координат в стереотаксическом пространстве [2, 3, 5].

Боль — многомерное биологическое явление с сенсорно-дискри-

минационным, аффективно-мотивационным, двигательным и вегетативным компонентами [6]. В восприятии и обработке болевого сигнала принимают участие многие отделы центральной и периферической нервной системы, формирующие сложные нейронные сети, названные «нейроматриksom» [7]. Обработка болевых сигналов в нейроматриксе осуществляется через два взаимодополняющих пути: медиальный и латеральный (рис. 1), которые были выделены как самостоятельные функциональные системы [8]. Латеральный путь, который распространяется из латерального таламуса к первичной ( $S_I$ ), вторичной соматосенсорной коре ( $S_{II}$ ) и островку (инсуле), обрабатывает сенсорно-дискриминационный компонент боли, т. е. местоположение, качество и интенсивность первичного ноцицептивного сигнала [9, 10]. Медиальный путь, который проецируется от медиального таламуса к передней части поясной извилины (ППИ), инсуле, префронтальной коре (ПК), обрабатывает аффективно-мотивационный компонент боли, т. е. обеспечивает эмоциональное переживание боли и ее когнитивную оценку. В частности, активация ППИ опосредует такие поведенческие аспекты реагирования на боль, как обучение, прогнозирование, избегание, внимание и претотворение [11].

Активация различных структур нейроматрикса в ходе формирования ноцицептивного ощущения была показана в серии работ с использованием фМРТ на здоровых добровольцах. Во многих случаях в качестве ноцицептивного стимула использовалось накожное нанесение капсаицина (алкалоид, входящий в состав стручкового перца Капсикум). Капсаицин связывается с ванилоидным рецептором периферических болевых рецепторов, что вызывает выраженное ощущение боли и жжения. Интенсивное возбуждение ноцицепторов обуславливает периферическую сенситизацию и активацию «молчащих» ноцицепторов, что в свою очередь становится «первым шагом» к формированию ЦС, вовлекающей нейроны задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов ЦНС [12].

R. Vaegle и соавт. [13] изучали фМРТ-картину на фоне капсаициновой гипералгезии у добровольцев. Капсаицин наносили на предплечье правой доминантной руки и с помощью уколов тупой иглой (pin-prick) исследовали механическую гипералгезию. Активацию ЦНС во время неболевой механической стимуляции сравнивали с болевой стимуляцией (после капсаицина) для того, чтобы отделить болевой компонент от тактильной составляющей. Как и ожидалось, неболевая механическая стимуляция вызвала активацию контралатеральной первичной моторной коры ( $S_I$ ) и двустороннюю активацию вторичной моторной коры ( $S_{II}$ ). Напротив, при болевой стимуляции (уколы в зоне гипералгезии, вызванной капсаицином) отмечалась значительная активация в контралатеральной передней префронтальной коре (ППК), т. е. в средней и нижней фронтальной извилине. В этом исследовании активация передних отделов



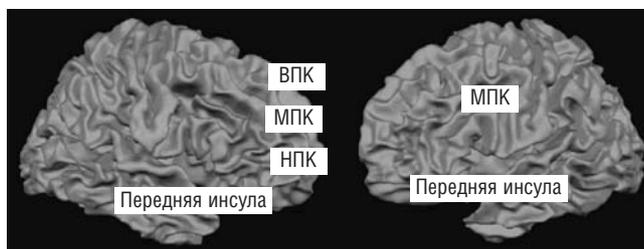
**Рис. 1.** На схеме светло-серым цветом показана латеральная система, осуществляющая сенсорно-дискриминационный анализ боли, темно-серым цветом — медиальная система, ответственная за аффективно-мотивационный компонент боли. Инсула анатомически и функционально расположена между двумя системами

головного мозга была интерпретирована как связанная с повышением внимания и планированием избегающего поведения в ответ на боль.

С. Maihofner и соавт. [14] при помощи фМРТ изучали активность ЦНС на фоне механической аллодинии, вызванной капсаицином, у здоровых добровольцев. Прямое сравнение неболевого тактильного раздражения кисточкой и аллодинии, вызванной кисточкой в зоне гипералгезии, продемонстрировало значительное увеличение BOLD-сигнала в контралатеральной  $S_1$ , бледном шаре (БШ), нижней префронтальной коре (НПК), билатеральных  $S_{II}$  и инсуле. Исследование показало значение кортикальной сети, содержащей  $S_1$ , БШ,  $S_{II}$ , инсулу и НПК, при возникновении механической аллодинии у человека.

фМРТ позволяет оценить различия между первичной гипералгезией, обусловленной активацией периферических ноцицепторов, и вторичной, связанной с сенситизацией структур ЦНС. Используя фМРТ, С. Maihofner и Н. Handwerker [15] показали, что при первичной и вторичной гипералгезии активируются различные области ЦНС. В их эксперименте термическая первичная гипералгезия и вторичная механическая pin-prick оценивались у добровольцев. После аппликации капсаицина гипералгезия в ответ на укол (pin-prick) приводила к активации  $S_1$  и  $S_{II}$ , БШ, инсулы, верхней префронтальной коры (ВПК) и нижней фронтальной коры (НФК). Во время термальной гипералгезии после капсаицина развивалась активация  $S_1$ ,  $S_{II}$ , инсулы, БШ, ППИ, НФК, вентромедиальной фронтальной коры (ВМФК). При сравнении зон активации в ответ на укол и термальную гипералгезию была отмечена более высокая активация на укол билатеральной ППИ, медиальной префронтальной коры (МПК), чем при термальной гипералгезии, несмотря на одинаковую интенсивность боли. Кроме того, было установлено, что степень неприятных ощущений коррелирует с активацией инсулы, контралатеральной ППИ и ВМФК. Таким образом, чем выше разница между термической и механической гипералгезией, тем выше активация этих зон коры (рис. 2).

В ходе ряда исследований изучались структуры ствола мозга, связанные с формированием ЦС, такие как ретикулярная формация и вентромедиальные отделы ствола мозга. L. Zambreanu и соавт. [16] использовали фМРТ для изучения активации зон ствола головного мозга в ответ на механический стимул в виде укола в зоне вторичной гипералгезии, вызванной капсаицином, у 12 здоровых добровольцев. Стимуляцию в зоне гипералгезии сравнивали с контрольной стимуляцией. Области с повышенной активацией во время гипералгезии включали контралатеральный ствол мозга, мозжечок, таламус с двух сторон, контра-



**Рис. 2.** Более сильная активация контралатеральной верхней и нижней фронтальной коры и билатеральной ППИ и МПК, несмотря на равную интенсивность боли при наличии периферической и центральной гипералгезии

латеральные  $S_1$  и  $S_{II}$ , билатеральные области задних отделов инсулы, ППИ, правую МФК и правый БШ. В стволе мозга активировались периакведуктальное серое вещество и nucleus cuneiformis (NCF). Именно эти зоны включены, по мнению исследователей, в процесс развития ЦС.

В целом, данные последних исследований, основанных на фМРТ, позволяют заключить, что длительно существующая «периферическая» боль нарушает функциональные связи между различными областями коры головного мозга, что приводит к изменению работы всего нейроматрикса. В частности, наблюдается разобщение взаимодействия между такими ключевыми зонами, как ВМФК, дорсомедиальная префронтальная кора (ДПК), задняя теменная кора (ЗТК) [17]. Диссоциация функциональных связей обуславливает возникновение когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с хронической болью. Таким образом, нейровизуализация с помощью фМРТ при экспериментальной модели боли улучшает наше понимание центральных механизмов ноцицепции и гипералгезии.

Традиционно развитие боли при наиболее распространенных РЗ, в частности при ревматоидном артрите (РА), связывается с персистирующим воспалением, повреждением и дегенеративными изменениями ткани суставов [18]. В то же время прямая корреляция между интенсивностью боли и степенью структурных изменений определяется не всегда. Это характерно и для остеоартрита (ОА), при котором до 40% пациентов с выраженными рентгенологическими изменениями суставов вообще не испытывают боли [19].

Как было отмечено выше, развитие боли при РЗ носит комплексный характер, что обуславливает существенное различие клинических проявлений даже при одной нозологической форме. Считается, что все болевые ощущения – как ноцицептивные (связанные с острым и хроническим воспалением, мышечным спазмом и вовлечением сухожильного аппарата), так и нейропатические (связанные с повреждением самой соматосенсорной системы) – «обрабатываются» в одной и той же нейроматрице [20, 21]. Активация соответствующих отделов ЦНС преимущественно двусторонняя, однако в нескольких областях мозга (первичная соматосенсорная кора, таламус и инсула) имеется анатомическая специфичность по отношению к локализации очага боли. Это определяет потенциал для идентификации точного механизма формирования болевых ощущений при различной патологии с помощью методов нейровизуализации. Появляется возможность объективно оценивать выраженность и характер болевого восприятия, а также результаты медикаментозной и немедикаментозной аналгетической терапии.

Наличие ЦС у пациентов с РЗ уже не вызывает сомнений, однако все же требуются доказательства наличия нейропластических изменений в ЦНС.

Нейронная сеть оперативного покоя (default mode network – DMN) – совокупность взаимосвязанных нейронов различных отделов головного мозга, активная в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, а, напротив, «бездействует», «отдыхает», «грезит наяву» или «погружен в себя». В последнее время DMN является объектом интереса в изучении хронической боли. В состав сети включаются несколько анатомически разных, но функционально связанных между собой областей головного мозга: ВМФК, ДПК, ЗТК и кора задней части поясной извилины. Данные области ответственны за вни-

мание, мышление, творческое самовыражение и др., играя важную роль при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, при обсессивно-компульсивном расстройстве, а также хронической боли [22].

Для активации областей мозга, отвечающих за восприятие боли, нередко используют различные болевые стимулы: давление на область пораженного сустава, тепловые и холодные стимулы [23–27].

Так, в исследовании A. Jones и S. Derbyshire [28] изучалась аффективно-мотивационная реакция мозга на тепловой болевой стимул у пациентов с РА и здоровых добровольцев с помощью ПЭТ. Боль локализовалась в области пястно-фаланговых суставов, причем синовит выявлен не был, поэтому сенсорное тестирование показало норму тепловых пороговых значений. В ответ на болевой стимул у обследованных пациентов, по сравнению с добровольцами, была значительно снижена активация ПК, ППИ, инсулы и поясной извилины. Авторы предположили, что снижение активности в указанных областях мозга связано с кортикальной адаптацией на уровне ЦНС, которая может быть обусловлена защитными психологическими механизмами.

Психические нарушения и неадекватное отношение к болезни могут быть важными предикторами развития хронической боли и инвалидизации. Это может стать причиной «завышенной» оценки активности болезни и нецелевого использования дорогостоящих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [29, 30]. При помощи фМРТ оценивалось влияние депрессии на боль при РА [31]. Двадцати больным РА была проведена фМРТ на фоне интенсивной пальпации пораженных суставов с целью спровоцировать суставную боль. Данные фМРТ коррелировали с оценкой уровня депрессии по тесту Бека, а также числом припухших и болезненных суставов. Наличие депрессивных симптомов ассоциировалось с активацией МПК, а также части лимбической системы, отвечающей за развитие страха и тревоги. Таким образом, активация МПК опосредует отношения между депрессивными симптомами и хронической болью. Эти данные подтверждаются при фМРТ пациентов с болью в спине, у которых стойкая активация МПК также ассоциируется с наличием интенсивной хронической боли в спине [32].

P. Flodin и соавт. [33] с помощью фМРТ продемонстрировали изменения активности ЦНС у пациентов с РА в ответ на болевой стимул. Исследуемую группу составили 24 пациента с РА, контрольную — 19 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Оценивалась болевая реакция после давления на пораженный сустав кисти в покое. В ответ на болевой стимул у больных РА отмечалась активация ПК в сочетании с сенсомоторными областями с двух сторон, а также таламуса. Таким образом, фМРТ позволила выявить у больных РА активацию преимущественно медиальной системы боли, что не было отмечено в контрольной группе. Это свидетельствует о более эмоциональной окраске болевых ощущений при РА.

фМРТ головного мозга у пациентов с РА помогает понять особенности механизма действия ГИБП. При использовании препаратов этой группы, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), изменяется активность центральных структур ноцицептивной системы, причем это действие развивается быстрее, чем подав-

ление периферического воспаления и снижение сенсибилизации периферических ноцицепторов. Так, M. Voettge и соавт. [34], используя фМРТ, показали снижение ноцицептивной активности в таламусе и соматосенсорной коре, а также лимбической системе уже через 24 ч после внутривенного введения иФНО $\alpha$  (инфликсимаба). Однако в первые сутки после инъекции этот препарат еще не оказывал влияния на клинические и лабораторные маркеры воспаления, такие как припухлость суставов, СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ).

A. Hess и соавт. [35] наблюдали больных РА, не получавших ранее БПВП и имеющих высокую активность заболевания. Всем пациентам был назначен инфликсимаб. Число болезненных и припухших суставов, интенсивность боли, активность заболевания по DAS28, уровни СРБ и интерлейкина 6 оценивались в начале исследования, через 1, 14 и 42 дня после инфузии, а через сутки после нее всем больным проводилась фМРТ. В течение первых 24 ч после начала терапии было отмечено уменьшение интенсивности боли в суставах и общей оценки больного. По данным фМРТ, эта динамика сопровождалась существенным снижением активности таламуса, первичной соматосенсорной коры и лимбической системы. Однако значимое снижение активности заболевания было зафиксировано лишь через 14–42 дня, т. е. существенно позже, чем развивался анальгетический эффект. Таким образом, очень быстрое (в первые 24 ч) анальгетическое действие препарата было обусловлено прежде всего психической реакцией, опосредованной изменением функциональной активности нейрональных болевых сетей.

Ответ на лечение во многом определяется особенностями активации ЦНС. J. Rech и соавт. [36] провели фМРТ пациентам с РА до, через 3, 8 и 28 дней после начала терапии и иФНО $\alpha$  цертолизумаба пэголом. В первые дни после введения препарата была отмечена активация таких зон мозга, как таламус, лимбические и ассоциативные отделы мозга. Эти данные свидетельствуют о том, что реакция на терапию во многом зависит от активности определенных структур ЦНС, ответственных за субъективное восприятие боли.

Помимо РА, нейровизуализация широко используется при изучении фибромиалгии (ФМ), признаки которой часто имеют место у больных РА.

В серии исследований было показано, что сочетание РА и «вторичной» ФМ ассоциируется с более выраженной болью, утомляемостью и системной воспалительной активностью. С целью изучения данного вопроса было исследовано 54 больных РА, которые испытывали клинически значимую усталость в течение последних 3 мес. Половина из них имели признаки ФМ — среднее значение по опроснику составило  $17,89 \pm 4,77$  (сумма баллов  $\geq 13$  подтверждает диагноз ФМ). Пациентам была проведена фМРТ, и независимый компонентный анализ позволил оценить функциональную связь между DMN и остальной частью мозга.

Была отмечена достоверная взаимосвязь между лабораторной активностью, болью, утомляемостью и наличием признаков ФМ. При этом у больных с сочетанием РА и ФМ по данным фМРТ отмечалась активация ППИ, ПК [37–40].

Следует отметить, что при ФМ отмечается выраженное снижение порога возбудимости на различные болевые и неболевые стимулы, связанное с ЦС [41–44]. Генерали-

зованная боль имеет характеристики вторичной гипералгезии (усиленная суммация боли, феномен wind-up) и связана с нарушением баланса синтеза нейромедиаторов и особенностями строения ряда мембранных ионных каналов и рецепторов [45].

Использование ПЭТ показало уменьшение регионального кровотока в таламусе и базальных ганглиях при ФМ. Подобные изменения характерны для различных хронических болевых синдромов, нейропатической и онкологической боли [46]. Снижение активности таламуса в данном случае связано с активацией антиноцицептивной системы, которая подавляет персистирующий ноцицептивный стимул [47]. При сравнении фМРТ-картины у больных ФМ и здоровых добровольцев чаще отмечается повышенная активность ППК, дополнительной моторной зоны, инсулы и ППИ. Однако эти данные во многом противоречивы. Например, K. Jensen и соавт. [48] обнаружили снижение активности в ППК и таламусе в ответ на давление у больных ФМ, в сравнении со здоровыми добровольцами. J. Rujol и соавт. [49], наоборот, отметили повышенную активность ППК при данной модели боли. Возможно, эти различия связаны с тем, что спонтанная боль отличается от экспериментальной, прежде всего, психоэмоциональной оценкой больного.

Снижение нисходящих антиноцицептивных влияний и формирование болевого поведения при ФМ могут объясняться депрессией, тревогой и катастрофизацией боли [50]. По данным фМРТ, у 29 больных ФМ при экспериментальной стимуляции давлением была обнаружена корреляция между катастрофизацией и активацией ряда структур нейроматрицы [51]. В другом исследовании при фМРТ выявлено повышение активности в коре инсулы, ППК и базальных ганглиях у 9 больных ФМ, в сравнении с 9 здоровыми добровольцами [49]. Таким образом, многие исследования показывают существенные особенности ак-

тивации различных структур ЦНС при ФМ (при экспериментальной и спонтанной боли), в отличие от активации ЦНС у здоровых лиц при экспериментальной боли.

Наличие функциональных изменений в медиальном болевом пути и признаки ЦС при ФМ подтверждаются структурными изменениями ЦНС. Например, при МРТ-морфометрии отмечается уменьшение количества серого вещества в ППК, инсуле, ЗПК, гиппокампе, а также известных центрах модуляции боли – ВМФК и миндалевидном теле [52].

Применение фМРТ при РЗ демонстрирует интеграцию деятельности различных отделов ЦНС, воспринимающих сенсорную болевую информацию, и систем, участвующих в мотивационно-аффективно-когнитивной оценке боли, формировании моторного ответа и болевого поведения. фМРТ позволяет диагностировать развитие ЦС, подтверждает ее связь с депрессией и тревожностью. Изменение обработки боли в ЦНС приводит к модификации ее клинических проявлений, а с течением времени – к изменениям в поведении, что ускоряет инвалидизацию и существенно снижает качество жизни больных РЗ. Метод фМРТ может существенно уточнить центральные механизмы хронической боли при РЗ и дает возможность более точно подбирать медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, а также контролировать их эффективность.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
- Пирадов МА, Танашян ММ, Кротенкова МВ и др. Передовые технологии нейровизуализации. Клиническая неврология. 2015;9(4):11-8 [Piradov MA, Tanashyan MM, Krotenkova MV, et al. Advanced neuroimaging technologies. *Klinicheskaya Nevrologiya*. 2015;9(4):11-8 (In Russ.)].
- Штарк МБ, Коростышевская АМ, Резакова МВ и др. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. Успехи физиологических наук. 2012;43(1):3-29 [Shtark MB, Korostyshevskaya AM, Rezakova MV, et al. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2012;43(1):3-29 (In Russ.)].
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*. 1990;16(1):9-18. doi: 10.1002/mrm.1910160103
- Glover GH, Lai S. Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot. *Magn Reson Med*. 1998;39:361-8. doi: 10.1002/mrm.1910390305
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, et al. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999;79:105-11. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00184-5
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;6:121-6. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1
- Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain*. 1957;80(4):606-22. doi: 10.1093/brain/80.4.606
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci*. 2005;21:3133-42. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04098.x
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, et al. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*. 1998;80(6):3312-20. doi: 10.1152/jn.1998.80.6.3312
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:375-90. doi: 10.1007/s00018-008-8428-0
- Baron R, Baron Y, Disbrow E, et al. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology*. 1999;53:548-57. doi: 10.1212/WNL.53.3.548
- Maihofner C, Schmelz M, Forster C, et al. Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurosci*. 2004;19:3211-8. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03437.x
- Maihofner C, Handwerker HO. Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage*. 2005;28:996-1006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.049

16. Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, et al. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*. 2005;114:397-407. doi: 10.1016/j.pain.2005.01.005
17. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*. 2008;28:1398-403. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008
18. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
19. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009
20. Jones AK, Friston K, Frackowiak RS. Localization of responses to pain in human cerebral cortex. *Science*. 1992;255:215-6. doi: 10.1126/science.1553549
21. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1991;244:39-44. doi: 10.1098/rspb.1991.0048
22. Kennedy DP, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008;3:177-90. doi: 10.1093/scan/nsn011
23. Kalk NJ, Schweinhardt P, et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis. Abstracts 11<sup>th</sup> World Congress on Pain. August 21–26. Sydney: N.S.W.; 2005. P. 108.
24. Seifert F, Jungfer I, Schmelz M, et al. Representation of UV-B-induced thermal and mechanical hyperalgesia in the human brain: A functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2008;29(12):1327-42. doi: 10.1002/hbm.20470
25. Bickel A, Dorfs S, Schmelz M, et al. Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. *Pain*. 1998;76:317-25. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00062-1
26. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, et al. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*. 2004;127:1159-71. doi: 10.1093/brain/awh134
27. Seifert F, Maihofner C. Representation of cold allodynia in the human brain – a functional MRI study. *Neuroimage*. 2007;35:1168-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.021
28. Jones AKP, Derbyshire SWG. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:601-7. doi: 10.1136/ard.56.10.601
29. Keefe FJ, Caldwell DS, Martinez S, et al. Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain*. 1991;46(2):153-60. doi: 10.1016/0304-3959(91)90070-E
30. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
31. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, et al. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008;40(2):759-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.016
32. Nahit ES, Pritchard CM, Cherry NM, et al. The influence of work related psychosocial factors and psychological distress on regional musculoskeletal pain: a study of newly employed workers. *J Rheumatol*. 2001;28(6):1378-84.
33. Flodin P, Martinsen S, Altawil R, et al. Intrinsic Brain Connectivity in Chronic Pain: A resting-state fMRI Study in patients with rheumatoid arthritis. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:107. doi: 10.3389/fnhum.2016.00107
34. Boettger MK, Nensellek S, Richter F, et al. Antinociceptive effects of tumor necrosis factor alpha neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: evidence of a neuronal target. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2368-78. doi: 10.1002/art.23608
35. Hess A, Axmann R, Rechb J, et al. Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(9):3731-6. doi: 10.1073/pnas.1011774108
36. Rech J, Hess A, Finzel S, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):325-33. doi: 10.1002/art.37761
37. Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, et al. Neurobiologic features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2018;70:1000-7. doi: 10.1002/art.40451
38. Kaplan CM, Schrepf A, Ichesco E, et al. Inflammation is associated with pro-nociceptive brain connections in rheumatoid arthritis patients with concomitant fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2019 Aug 5. doi: 10.1002/art.41069
39. Basu N, Kaplan CM, Ichesco E, et al. Functional and structural magnetic resonance imaging correlates of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1822-30. doi: 10.1093/rheumatology/kez132
40. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0
41. Gibson S, Littlejohn G, Gorman M, et al. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994;58(2):185-93. doi: 10.1016/0304-3959(94)90198-8
42. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;100(2):165-8. doi: 10.1016/0013-4694(95)00259-6
43. Stevens A, Batra A, Kötter I, et al. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2000;97(2-3):237-47. doi: 10.1016/S0165-1781(00)00223-7
44. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(2):364-78.
45. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(4):259-66. doi: 10.1007/s11916-002-0046-1
46. Jones AKP, Huneke NTM, Lloyd DM, et al. Role of Functional Brain Imaging in Understanding Rheumatic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:557. doi: 10.1007/s11926-012-0287-x
47. Wik G, Fischer H, Finer B, et al. Retrosplenial cortical deactivation during painful stimulation of fibromyalgia patients. *Int J Neurosci*. 2006;116(1):1-8. doi: 10.1080/00207450690962208
48. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*. 2009;144(1-2):95-100. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.018
49. Pujol J, Lopez-Sola M, Ortiz H, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of FMRI. *PLoS One*. 2009;4(4):5224. doi: 10.1371/journal.pone.0005224
50. Crombez G, Eccleston C, van den Broeck A, et al. Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain*. 2004;20:98-102. doi: 10.1097/00002508-200403000-00006
51. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;127(4):835-43. doi: 10.1093/brain/awh098
52. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, et al. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2011;12(4):436-43. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.003