

Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита



Новикова Е.С., Котов А.С., Котов С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа хронических аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы с рецидивирующим течением. К сожалению, симптоматику обострения не всегда удается полностью купировать и помимо двигательных нарушений состояние пациента может осложняться хроническим болевым синдромом и депрессией. На данный момент одним из факторов, значимо влияющих на качество жизни пациентов из этой группы, является именно хроническая, изнуряющая боль.

Целью нашего исследования было оценить распространенность болевого синдрома внутри популяции пациентов с ЗСОНМ в Московской области, изучить ее клинические характеристики и влияние на качество жизни.

Материал и методы. В исследование вошли 33 пациента с ЗСОНМ (из них 6 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 22 до 64 лет. Для оценки неврологического статуса, наличия и степени выраженности болевого синдрома использовались: индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), Диагностический опросник невропатической боли (Diagnostic Neuropathic Pain Questionnaire, DN4), опросник Pain Detect (Pain Detect Questionnaire, PDQ), Опросник боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), опросник оценки качества жизни SF-36, шкала Бека для оценки депрессии, а также данные МРТ.

Результаты. Среди обследованных пациентов болевой синдром встречается у 19 (57,6%) больных: четырех пациентов с ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4-) и 15 человек с антителами к AQP4 (AQP4+). В этой группе невропатическая боль выявлена у 14 пациентов (11 — AQP4+ и три — AQP4-), боль, обусловленная спастичностью, — у шести пациентов (пять — AQP4+ и один — AQP4-), болевые тонические спазмы — у двух пациентов с AQP4+ и невропатический зуд — у одного пациента с AQP4-. Согласно данным опросников серопозитивных пациентов, медиана DN4 составила 3 [2; 3] (здесь и далее данные приведены в формате Ме [25-й; 75-й перцентили]), PDQ — 6 [5; 12], по шкале MPQ: ранговый индекс боли — 11 [9; 15], индекс числа выбранных дескрипторов — 3 [3; 4], интенсивность боли — 2 [1; 3]. Результаты по физическому и психологическому компонентам здоровья опросника SF36 составили 35,9 [6,5; 36] и 50,5 [5; 51,5] соответственно. Среди AQP4+ пациентов депрессия отмечена у 7 из 15 больных, у AQP-пациентов депрессия была выявлена только у одного мужчины. Выявлена статистически значимая связь между возрастом пациентов и степенью болевого синдрома: у более молодых больных невропатическая боль была более выраженной по данным DN4 ($p=0,009$), также невропатическая боль была значимо сильнее у пациентов с ранним дебютом заболевания ($p=0,04$).

Заключение. В настоящее время не сформирован однозначный подход к терапии боли при ЗСОНМ. В представленном небольшом исследовании были отмечены различные причины возникновения болевого синдрома, обусловленные локализацией и тяжестью поражения, возрастом больных и длительностью течения болезни. Вероятно, основным фактором предупреждения и терапии болевого синдрома при ЗСОНМ является адекватная иммунотерапия заболевания.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; аквапорин-4; боль; невропатическая боль.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Новикова ЕС, Котов АС, Котов СВ. Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-38-43

Pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Novikova E.S., Kotov A.S., Kotov S.V.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of chronic autoimmune diseases of the central nervous system with a relapsing course. Unfortunately, the symptoms of exacerbation cannot always be completely stopped, and in addition to motor disorders, chronic pain and depression can worsen the patient's condition. Currently, one of the factors that significantly affects the quality of life of patients in this group is chronic, debilitating pain.

Objective: to determine the prevalence of the pain syndrome in the population of NMOSD patients in Moscow region, to investigate its clinical characteristics and its impact on quality of life.

Material and methods. The study included 33 patients with NMOSD (6 men and 27 women) aged 22 to 64 years. The following criteria were used to assess the neurological condition, presence and severity of the pain syndrome: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Diagnostic Neuropathic Pain Questionnaire (DN4), Pain Detect Questionnaire (PDQ), McGill Pain Questionnaire (MPQ), SF-36 Quality of Life Questionnaire, Beck Depression Inventory and MRI data.

Results. Among the patients analysed, the pain syndrome occurred in 19 patients (57.6%): 4 patients with NMOSD without antibodies against aquaporin-4 (AQP4-) and 15 with antibodies against AQP4 (AQP4+). In this group, neuropathic pain was observed in 14 patients (11 – AQP4+ and three – AQP4-), pain due to spasticity in 6 patients (5 – AQP4+ and 1 – AQP4-), painful tonic spasms in 2 patients with AQP4+ and neuropathic itching – in 1 patient with AQP4-. According to the questionnaires of the seropositive patients, the median DN4 was 3 [2; 3] (here and below the data are given in Me format [25th; 75th percentile]), PDQ – 6 [5; 12], on the MPQ scale: pain rank index – 11 [9; 15], index of the number of selected symptoms – 3 [3; 4], pain intensity – 2 [1; 3]. The results for the physical and psychological health domains of the SF36 questionnaire were 35.9 [6.5; 36] and 50.5 [5; 51.5] respectively. Among AQP4+ patients, 7 out of 15 patients were diagnosed with depression; in the AQP- patients, only one man was diagnosed with depression. There was a statistically significant correlation between the age of the patients and pain level: neuropathic pain according to DN4 was more pronounced in younger patients ($p=0.009$), and neuropathic pain was significantly more severe in patients with an early onset of the disease ($p=0.04$).

Conclusion. There is currently no clear approach for the treatment of pain in NMOSD. In the present small study, different causes of pain were identified, depending on the location and severity of the lesion, the age of the patient and the duration of the disease. The most important factor in the prevention and treatment of pain syndrome in NMOSD is probably adequate immunotherapy of the disease.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; aquaporin-4; pain; neuropathic pain.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Novikova ES, Kotov AS, Kotov SV. Pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 2):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-38-43

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа хронических аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с рецидивирующим течением. Выделяют ЗСОНМ с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4+) и без антител к аквапорину-4 (AQP4-). Атаки ЗСОНМ наиболее часто проявляются оптическим невритом, распространенным поперечным миелитом и синдромом *area postrema* [1]. К сожалению, симптоматику обострения не всегда удается полностью купировать и помимо двигательных нарушений состояние пациента может отягощаться хроническим болевым синдромом и депрессией [2]. На данный момент одним из факторов, значимо влияющих на качество жизни пациентов с ЗСОНМ, является именно хроническая, изнуряющая боль.

Предполагаемая распространенность боли при ЗСОНМ составляет от 72 до 86% [3–5]. По данным литературы, тяжесть боли, связанной с ЗСОНМ, не коррелирует с продолжительностью заболевания [5], возрастом [6], статусом антител к AQP4 или числом рецидивов. Фактически, сильная мучительная боль может возникать на ранних стадиях заболевания и даже быть первым клиническим симптомом. Четверть (25%) пациентов с серопозитивным ЗСОНМ обозначали боль как самый сильный симптом, несмотря на выраженное нарушение двигательных функций и функционирования тазовых органов [6]. Невропатическая боль является наиболее распространенным (свыше 80% случаев) типом хронической боли, а болезненные тонические спазмы (БТС) встречаются с частотой 25–40% [6, 7].

В 2021 г. I. Auzenberg и соавт. [2] проанализировали данные 166 серопозитивных пациентов с ЗСОНМ. По результатам исследования, хроническая боль встречалась в 75,3% случаев. Внутри этой группы невропатическая боль выявлена в 65,9% случаев, боль, ассоциированная со спастичностью, – в 68,8% и БТС – в 26,4%.

Целью данной работы было оценить распространенность болевого синдрома внутри популяции пациентов с ЗСОНМ в Московской области, изучить ее клинические характеристики и влияние на качество жизни.

Материал и методы. В исследование включены 33 пациента с ЗСОНМ (из них 6 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 22 до 64 лет. Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Все пациенты соответствовали критериям включения: подписанное информированное согласие, возраст старше 18 лет, соответствие критериям диагностики ЗСОНМ (серопозитивного или серонегативного) [8], ремиссия заболевания.

Критериями не включения были: отказ от участия в исследовании, наличие обострения ЗСОНМ.

Для оценки неврологического статуса, наличия и степени выраженности болевого синдрома использовались: индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), Диагностический опросник невропатической боли (Douleur Neuropathique en 4 Questions, DN4), Опросник Pain Detect (Pain Detect Questionnaire, PDQ), Опросник боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), опросник для оценки качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey), шкала Бека для оценки депрессии, а также данные МРТ.

Для статистической обработки материала использовали программу Statistica 7.0. Для проверки выборки на нормальность использовали тест Шапиро–Уилка, уровень статистической значимости принят равным 0,05. Количественные данные представлены в виде средних значений; использовали коэффициент корреляции Спирмена, дисперсионный анализ.

Результаты. В настоящий момент в Московской области зарегистрировано 33 взрослых пациента с ЗСОНМ (девять серонегативных пациентов и 24 пациента с наличием антител к AQP4). В данной группе болевого синдром отмечен у 19 больных (57,6%; четыре пациента с ЗСОНМ без антител к AQP4 и 15 пациентов с антителами к AQP4). Демографические данные представлены в табл. 1.

Учитывая небольшое количество серонегативных пациентов с болевым синдромом, а также тот факт, что меха-

низмы боли более широко освещены в литературе именно у пациентов с наличием антител к AQP4, мы сконцентрировали свое внимание на более углубленном изучении подгруппы серопозитивных по этим антителам больных. Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ AQP4+ представлены в табл. 2 и 3.

В ходе статистического анализа было выявлено, что степень болевого синдрома связана с возрастом пациентов: у более молодых больных невропатическая боль была более выраженной по данным опросника DN4 ($p=0,009$). Также невропатическая боль была значимо сильнее у пациентов с ранним дебютом заболевания ($p=0,04$).

Среди AQP4+ пациентов депрессия отмечена у 7 из 15 больных. Наличие депрессии значимо влияло на качество жизни (по результатам данных опросника SF-36). Среди AQP4-негативных пациентов депрессия была выявлена только у одного мужчины.

Не было выявлено значимой связи между влиянием числа обострений и балла EDSS на характер или степень выраженности болевого синдрома. На данном этапе не удалось выявить корреляции между очагами поражения ЦНС и выраженностью болевого синдрома.

Таблица 1. Демографические данные пациентов с ЗСОНМ и болевым синдромом, зарегистрированных в Московской области ($n=19$), $M \pm \sigma$

Table 1. Demographic data of patients with NMOSD and pain syndrome registered in the Moscow region ($n=19$), $M \pm \sigma$

Показатель	ЗСОНМ AQP4+ ($n=15$)	ЗСОНМ AQP4- ($n=4$)	Все пациенты с болевым синдромом ($n=19$)
Средний возраст, годы	48,7 $\pm$ 10	43 $\pm$ 17,5	47,5 $\pm$ 11,6
Пол, м/ж	2/13	1/3	3/16
Возраст начала заболевания, годы	39,7 $\pm$ 12,5	37,3 $\pm$ 16,8	39,2 $\pm$ 12,7
Длительность заболевания, годы	9 $\pm$ 7,6	5,8 $\pm$ 4,3	8,3 $\pm$ 7
Количество обострений	4,7 $\pm$ 3,2	2 $\pm$ 1	4 $\pm$ 3
EDSS, баллы	5 $\pm$ 1,7	3,8 $\pm$ 2,7	4,8 $\pm$ 2

Таблица 2. Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ, зарегистрированных в Московской области ($n=19$)

Table 2. Characteristics of pain in patients with NMOSD registered in the Moscow region ($n=19$)

Показатель	ЗСОНМ AQP4+ ($n=15$)	ЗСОНМ AQP4- ($n=4$)	Все пациенты с болевым синдромом ($n=19$)
Число пациентов с невропатической болью	11	3	14
Число пациентов с болью, обусловленной спастичностью	5	1	6
Число пациентов с БТС	2	0	2
Число пациентов с невропатическим зудом кожи	0	1	1

Обсуждение. Патогенетические механизмы болевого синдрома при ЗСОНМ до настоящего времени не до конца ясны. Существуют различные взгляды на эту проблему, значительно ухудшающую качество жизни таких больных. Возможные патогенетические механизмы формирования боли при ЗСОНМ включают повреждение центральных ноцицептивных и антиноцицептивных путей, особенно задних рогов спинного мозга и зоны входа задних корешков, вегетативных грудопоясничных ядер, периаквадуктального серого вещества и гипоталамуса [7, 9].

В норме AQP4 коэкспрессируется с переносчиком возбуждающих аминокислот 2 (excitatory aminoacid transporter 2, EAAT2). EAAT2 обеспечивает поглощение глутамата астроцитами (в задних рогах спинного мозга глутамат является основным проноцицептивным нейромедиатором). Каскад иммунологических реакций при обострении приводит к нарушению структуры астроцита, что ведет за собой потерю и нарушение функции EAAT2, вследствие чего нарушается обратный захват глутамата и аминокислота избыточно накапливается во внеклеточном пространстве. Кроме того, в результате разрушения астроцитов и вторичной активации клеток микроглии высвобождается проноцицептивный нейротропный фактор головного мозга (proinflammatory brain-derived neurotrophic factor, BDNF), цитокины и хемокины [интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ17, фактор некроза опухоли (ФНО)]. Высвобождение цитокинов усиливает глутаматергическое действие и силу синаптической передачи между С-волоками и нейронами спинного мозга. Активация ионотропного Ca²⁺ NMDA-рецептора запускает долговременную потенциацию в синапсах С-волокон, что является ведущим клеточным механизмом гипералгезии. ИЛ17 также может потенцировать проноцицептивные эффекты, опосредованные NMDA-рецептором [7]. В контексте нарушения регуляции сенсорных нейронов чрезмерная концентрации глутамата и BDNF влияют на уязвимые к эксайтотоксичности Ca²⁺ ионотропные тормозные нейроны с AMPA-GABA-рецепторами [10]. Дисбаланс между процессами возбуждения и торможения (особенно нисходящего торможения ввиду повреждения периаквадуктального серого вещества) в ЦНС может привести к хроническому болевому синдрому [11–14].

Следует отметить, что астроциты выделяют эндоканнабиноид 2-арахидоноилглицерин (2-arachidonoylglycerol, 2-AG), который значимо потенцирует ГАМК-ергическое торможение. Повреждение и потеря астроцитов при ЗСОНМ ведет к дефициту 2-AG, что также, вероятно, может приводить к ноцицептивной боли и гипералгезии [5].

Структурные изменения головного мозга также могут влиять на восприятие хронической боли при ЗСОНМ. Существуют данные исследований, показавшие меньшие объемы гиппокампа и бледного шара у пациентов с невропатической болью по сравнению с пациентами без невропатической боли, а также отрицательную корреляцию между интенсивностью боли и объемами прилежащего ядра прозрачной перегородки (группой нейронов вентральной части полосатого тела) и таламуса [15]. Эти данные подтверждают, что подкорковые структуры существенно участвуют в когнитивной, эмоциональной и модуляторной обработке боли.

Для ЗСОНМ характерно обширное поражение спинного мозга протяженностью три сегмента и более, очаги локализуются преимущественно в центральных отделах серого вещества ввиду повышенной экспрессии там AQP4, а также в передних и задних рогах спинного мозга и в зоне вхождения заднего корешка [16]. Образование патологических очагов приводит к повреждению проводящих путей, в том числе спиноталамического тракта. Данные исследований показывают связь между поражением верхнегрудного отдела спинного мозга и наиболее выраженным болевым синдромом, в то время как очаги в шейном отделе были предиктором более умеренной боли [17, 18].

В стволе головного мозга наибольшее распространение AQP4 наблюдается в дорсальном отделе продолговатого мозга и *area postrema* [19]. Было показано, что у 27% пациентов с ЗСОНМ с продольно-распространенным поперечным миелитом в шейном отделе имеется сочетанное поражение ствола мозга [20]. Такое поражение может вовлекать ядро тройничного нерва или периакведуктальное серое вещество и провоцировать головную боль у пациентов [19]. Спиналогипоталамический тракт, локализирующийся в дорсолатеральном продолговатом мозге, участвует в активации тригеминоваскулярной системы, и его поражение также может участвовать в формировании головной боли [19]. Вовлечение продолговатого мозга может также при-

водить к высвобождению субстанции Р, что может опять же привести к ноцицептивной активации ядра тройничного нерва [21].

Таким образом, можно заключить, что очаговое поражение при ЗСОНМ затрагивает многие структуры ЦНС, которые либо содержат ноцицептивные или антиноцицептивные пути, либо прилегают к ним [7].

Основные болевые синдромы, встречающиеся при ЗСОНМ, представлены болью, связанной с оптическим невритом, головной болью, невропатической болью, скелетно-мышечной болью, обусловленной спастичностью, БТС и болью в спине [10].

В табл. 4 представлена классификация боли при ЗСОНМ и заболевании, ассоциированном с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD) [10].

Невропатическая боль может быть особенно выраженной и описывается пациентами как жгучая, стреляющая и мучительная [22, 23]. В настоящее время медикаментозно-

Таблица 4. Классификация боли при ЗСОНМ и MOGAD

Table 4. Classification of pain in NMOSD and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)

Тип боли	Пример
<i>Острая боль</i>	
Боль, связанная с оптическим невритом	Ретро- и периорбитальная боль, усиливающаяся при движении глазным яблоком
Головная боль	Цервикогенная головная боль, пароксизмальная гемикрания, боль, обусловленная течением энцефалита
Невропатическая боль	Миелит-ассоциированная невропатическая боль: дизестезии в конечностях, невропатический зуд, опоясывающая боль, тазовая боль
<i>Хроническая боль</i>	
Периодическая невропатическая боль	Симптом Лермитта, тригеминальная невралгия, невралгия затылочного нерва
Постоянная невропатическая боль	Дизестезии в конечностях, невропатический зуд, опоясывающая боль, тазовая боль
Боль, обусловленная спастичностью	Чувство скованности в ногах, крампи в руках и ногах
БТС	Пароксизмальные, рецидивирующие мышечные спазмы в одной или нескольких конечностях и/или туловище
Боль в спине	Мультисистемная проблема, включающая ноцицептивные и невропатические аспекты (например, вследствие спастичности)

Таблица 3. Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ AQP4+, зарегистрированных в Московской области (n=15), Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Characteristics of pain in patients with NMOSD AQP4+ registered in the Moscow region (n=15), Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Значение
DN4	3 [2; 3]
PDQ	6 [5; 12]
MPQ:	
ранговый индекс боли	11 [9; 15]
индекс числа выбранных дескриптов	3 [3; 4]
интенсивность боли	2 [1; 3]
SF36:	
физический компонент здоровья	35,9 [6,5; 36]
психологический компонент здоровья	50,5 [5; 51,5]

го лечения не всегда бывает достаточно для достижения контроля над болевым синдромом, а значительное увеличение доз препаратов приводит скорее к когнитивной дисфункции и утомляемости [4].

Невропатическая боль может быть как постоянной, так и интермиттирующей, например проявляться симптомом Лермитта [4], и локализоваться в области либо конечностей (в том числе по всей длине ног), либо туловища (в области талии, груди, спины), причем последнее часто определяют как ощущение «опоясывания», жжения [3]. На туловище локализация болевого синдрома обычно выявляется в зоне Th_{III–XI}. Также невропатическая боль может проявляться в виде «невропатического зуда» с локализацией в конечностях, туловище или затылочной области [24].

Спастичность развивается в результате поражения верхних мотонейронов и проявляется периодической или устойчивой непроизвольной активацией мышц. Пациенты жалуются на «скованность», «мышечные судороги», «напряжение мышц». Сообщается, что более 50% пациентов с ЗСОНМ страдают умеренной спастичностью [25].

БТС могут возникнуть вследствие потери влияния тормозных мотонейронов в центральном сером веществе спинного мозга [26]. Они описываются как пароксизмальные, повторяющиеся мышечные спазмы в одной или нескольких конечностях и/или туловище продолжительностью от нескольких секунд до минут, сопровождающиеся интенсивной болью и дистонией, развиваются в основном во время выздоровления от первого обострения, проявившегося миелитом [9, 27].

Болевой синдром при ЗСОНМ встречается чаще, чем при других аутоиммунных заболеваниях ЦНС, например рассеянном склерозе [3, 4, 9]. Предполагается, что при рассеянном склерозе БТС связаны с таламокортикальными поражениями [28].

По нашим данным, хронический болевой синдром встречался более чем у половины пациентов с ЗСОНМ, зарегистрированных в Московской области. В отличие от данных, описанных в литературе, в группе пациентов была

обнаружена связь между характером и интенсивностью болевого синдрома в зависимости от возраста и длительности заболевания. Для более молодых пациентов была характерна невропатическая боль, в то время как для пациентов старшего возраста — боль, обусловленная спастичностью. Все пациенты получали симптоматическую терапию, однако ни в одном из случаев не удалось полностью купировать боль, что приводило к полипрагмазии.

Проблема боли у пациентов с ЗСОНМ пока не получила однозначного решения в связи со множеством патогенетических механизмов, участвующих в ее возникновении [10]. Вероятно, основное внимание здесь следует уделять полноценной терапии основного заболевания, учитывая появление новой генерации препаратов моноклональных антител для лечения ЗСОНМ, дополнением к которой может служить симптоматическая терапия.

Заключение. Однозначного подхода к терапии боли при ЗСОНМ пока нет. Даже в нашем небольшом исследовании были выявлены различные причины возникновения болевого синдрома, обусловленные локализацией и тяжестью поражения, возрастом больных и длительностью течения болезни. Поскольку боль — не просто физическое ощущение, но включает эмоциональные, социальные и духовные аспекты страдания, то стратегии лечения должны быть направлены не только на облегчение боли. Помимо психотерапии или поведенческой терапии, следует рассматривать программы упражнений для физического восстановления, техники релаксации и обучения пациентов, направленные на функциональные, эмоциональные, социальные и духовные последствия, влияющие на качество жизни пациентов.

Адекватная иммунотерапия оказывает благотворное влияние на болевые ощущения. Более высокая осведомленность и интервенционные исследования, посвященные целевому симптоматическому лечению невропатической боли и боли, связанной со спастичностью, включая характерные и очень интенсивные кратковременные БТС, оправданны и могут изменить реальную клиническую практику при ЗСОНМ [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14
- Ayzenberg I, Richter D, Henke E, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 20;8(3):e985. doi: 10.1212/NXI.0000000000000985
- Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318229e694. Epub 2011 Aug 3.
- Qian P, Lancia S, Alvarez E, et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*. 2012 Nov;69(11):1482-7. doi: 10.1001/archneurol.2012.768
- Pellkofer HL, Havla J, Hauer D, et al. The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2013 Aug 9;8(8):e71500. doi: 10.1371/journal.pone.0071500
- Zhao S, Mutch K, Elson L, et al. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1658-61. doi: 10.1177/1352458514522103. Epub 2014 Feb 3.
- Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, et al. Pain in neuromyelitis optica-prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):529-36. doi: 10.1038/nrneurol.2014.129. Epub 2014 Jul 29.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1026-31. doi: 10.1001/archneurol.2012.112
- Assever S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol*. 2020 Aug 21;11:778. doi: 10.3389/fneur.2020.00778

11. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-38. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605
12. Lewin GR, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):363-74. doi: 10.1111/ejn.12466
13. Шушарина НН, Патрушев МВ, Силина ЕВ и др. Экспрессия генов транспортеров нейромедиаторов в астроцитах разных отделов головного мозга в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6):58-64. doi: 10.17116/jnevro20181186158 [Shusharina NN, Patrushev MV, Silina EV, et al. Expression of genes for neurotransmitter transporters in astrocytes in different brain regions in experiment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(6):58-64. doi: 10.17116/jnevro20181186158 (In Russ.)].
14. Зайцева ПА, Бойко АН. Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(Прил. 1):49-57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 [Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(Suppl. 1):49-57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 (In Russ.)].
15. Wang T, Lian Z, Wu X, et al. Subcortical structural abnormalities in female neuromyelitis optica patients with neuropathic pain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan;37:101432. doi: 10.1016/j.msard.2019.101432. Epub 2019 Oct 5.
16. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016 Mar;22(3):302-11. doi: 10.1177/1352458515591069. Epub 2015 Jul 24.
17. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, et al. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. *Brain Pathol.* 2017 May;27(3):249-65. doi: 10.1111/bpa.12386. Epub 2016 Jun 29.
18. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol.* 2009 Oct;19(10):2535-43. doi: 10.1007/s00330-009-1425-3. Epub 2009 May 5.
19. Masters-Israilov A, Robbins MS. Headache in Neuromyelitis Optica. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Apr;21(4):20. doi: 10.1007/s11916-017-0620-1
20. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33. doi: 10.1186/1471-2377-13-33
21. Messlinger K, Ebersberger A, Schaible HG. Release of immunoreactive substance P in the brain stem upon stimulation of the cranial dura mater with low pH — inhibition by the serotonin (5-HT₁) receptor agonist CP 93,129. *Br J Pharmacol.* 1998 Dec;125(8):1726-32. doi: 10.1038/sj.bjp.0702247
22. Assefer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018 Aug 30;4(3):2055217318796684. doi: 10.1177/2055217318796684
23. Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Pain Manag Nurs.* 2019 Dec;20(6):580-91. doi: 10.1016/j.pmn.2019.03.003. Epub 2019 May 15.
24. Elson L, Townsend T, Mutch K, et al. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013 Apr;19(4):475-9. doi: 10.1177/1352458512457720. Epub 2012 Aug 30.
25. Eaneff S, Wang V, Hanger M, et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:116-22. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.014. Epub 2017 Jul 11.
26. Rodriguez-Quiroga SA, Abaroa L, Arakaki T, et al. Commentary on neuromyelitis optica associated with painful paroxysmal dystonia: case report and literature review. *Acta Neurol Belg.* 2015 Sep;115(3):523-4. doi: 10.1007/s13760-014-0389-5. Epub 2014 Nov 9.
27. Carnero Contentti E, Leguizamon F, Hryb JP, et al. Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms. *Neurologia.* 2016 Oct;31(8):511-5. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.001. Epub 2015 Feb 3.
28. Tüzün E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001 Dec;7(6):402-4. doi: 10.1177/135245850100700609

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.04.2024/14.06.2024/17.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

Котов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>