

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562

## Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов

Д.В. Киселев<sup>1</sup>, Н.Н. Спири<sup>1</sup>, Н.С. Баранова<sup>1</sup>, М.С. Карпова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия<sup>2</sup>ГБКУЗ ЯО «ЦГБ», Ярославль, Россия

### РЕЗЮМЕ

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) нередко встречаются невропатические болевые синдромы (НБС), патогенетически связанные с демиелинизирующим процессом в центральной нервной системе и в значительной степени дезадаптирующие пациентов. Диагностика НБС основана прежде всего на тщательном анализе клинической симптоматики, в то время как данные МРТ и нейрофизиологических методов исследования имеют вспомогательное значение. Трудности в лечении НБС обусловлены особенностями патогенетических механизмов, предопределяющих хронический характер НБС, а также ограниченной эффективностью и частыми побочными явлениями используемой лекарственной терапии. В обзоре рассмотрены современные представления об основных вариантах НБС при РС (постоянные боли в конечностях, тригеминальная невралгия, феномен Лермитта, болезненные тонические спазмы), описаны особенности патогенеза и клинических проявлений каждого из синдромов, приведены данные об информативности дополнительных методов обследования, проанализированы существующие подходы к консервативному лечению на основе данных рандомизированных исследований. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов с НБС: постановке адекватных целей лечения, выбору лекарственных препаратов, использованию рациональной комбинированной фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения, повышению приверженности пациентов проводимой терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рассеянный склероз, невропатические болевые синдромы, постоянные боли в конечностях, тригеминальная невралгия, феномен Лермитта, болезненные тонические спазмы, тактика лечения невропатических болей.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Киселев Д.В., Спири Н.Н., Баранова Н.С., Карпова М.С. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):556–562. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562.

## Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, diagnosis, patient management

D.V. Kiselev<sup>1</sup>, N.N. Spirin<sup>1</sup>, N.S. Baranova<sup>1</sup>, M.S. Karpova<sup>2</sup><sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation<sup>2</sup>Central City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

### ABSTRACT

Neuropathic pain syndromes (NPS), pathogenetically associated with the demyelinating process in the central nervous system and patient maladjustment, are commonly found in patients with multiple sclerosis (MS). Primarily, the diagnosis of NPS is based on a careful analysis of clinical symptoms, while the MRI data and neurophysiological methods are of auxiliary importance. Difficulties in the NPS treatment are due to the patterns of pathogenetic mechanisms that determine the chronic nature of NPS, as well as limited efficacy and common adverse events of the drug therapy. The review examines modern views concerning the main variants of NPS in MS (persistent extremity pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, painful tonic spasms), describes the patterns of pathogenesis and clinical manifestations of each syndrome, provides data on the information value of additional examination methods, analyzes existing methods to conservative therapy based on the randomized trials data. Particular attention is paid to the following points in patient management with NPS: setting adequate treatment goals, choosing medications, using rational combined pharmacotherapy and non-drug treatment methods, increasing patients' adherence to therapy.

**KEYWORDS:** multiple sclerosis, neuropathic pain syndromes, persistent extremity pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, painful tonic spasms, treatment tactics of neuropathic pain.

**FOR CITATION:** Kiselev D.V., Spirin N.N., Baranova N.S., Karpova M.S. Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, diagnosis, patient management. Russian Medical Inquiry. 2022;6(10):556–562 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-556-562.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, у 29–86% больных с рассеянным склерозом (РС) наблюдаются различные по локализации и механизмам развития болевые синдромы (БС) [1]. Многие из них патогенетически связаны с демиелинизирующим процессом

в центральной нервной системе (ЦНС) и потому встречаются при РС закономерно чаще, чем в популяции, оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациентов: в 44% случаев боли значительно нарушают повседневную активность, а для 12% — становятся наиболее тягостным из всех симптомов заболевания, при этом 68% пациентов

с РС и БС остаются не удовлетворены получаемой анальгетической терапией [2, 3]. Особое внимание клиницистов привлекают невропатические БС (НБС), в наибольшей степени дезадаптирующие больных с РС, лечение которых представляет трудную терапевтическую задачу [4]. Невропатическими называются боли, «вызванные заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы» [5]. При РС НБС развиваются вследствие формирования очагов демиелинизации в ЦНС и являются столь же закономерными клиническими проявлениями РС, как, например, парезы или нарушения чувствительности. Диагностика НБС основывается, главным образом, на клинических данных [6]; сложность состоит в том, что и описание болей, и диагностическая значимость нарушений чувствительности, выявляемых при осмотре, могут в значительной степени зависеть от выраженности эмоциональных и когнитивных нарушений, нередко присутствующих у пациентов с РС. Облегчить выявление НБС позволяет использование специальных опросников и шкал: DN4 (Douleur Neuropathique 4 — Диагностический опросник невропатической боли), PainDETECT, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — Лидская шкала оценки невропатических симптомов и признаков) и др.

Дополнительные методы обследования (МРТ, электронейромиография и др.) играют важную роль в подтверждении органического поражения нервной системы, но не позволяют верифицировать невропатический характер боли [6].

Для пациентов с РС характерны, главным образом, центральные НБС (ЦНБС), обусловленные очаговым поражением ЦНС и выявляющиеся у 14–64% пациентов; периферические НБС диагностируются лишь в 2–2,4% случаев [7, 8].

Характерными клиническими особенностями ЦНБС, вне зависимости от их вида и генеза, являются: «жгучий», «стреляющий», «электрический» характер; наличие в области локализации боли гипестезии, выявляемой при осмотре; усиление болей под действием температурных факторов, физических и умственных нагрузок; высокая частота коморбидных расстройств (тревоги, депрессии, инсомний); как правило, хронический характер болей и выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. При ЦНБС малоэффективны традиционные анальгетики (НПВП), а наиболее выраженным анальгетическим действием обладают антиконвульсанты, антидепрессанты и опиоидные анальгетики (ОА) [6, 9, 10].

У пациентов с РС ЦНБС нередко наблюдаются уже в дебюте заболевания, при этом они могут развиваться как непосредственно в периоды обострений, так и спустя недели и даже месяцы [7]. Поскольку НБС являются следствием повреждений нервной системы, в ведении пациентов с НБС большое значение придается патогенетической терапии основного заболевания [6]. Вероятно, и у пациентов с РС своевременность и адекватность пульс-терапии глюкокортикоидами, а возможно, и терапии препаратами, изменяющими течение РС, могут в значительной степени определять как риск развития, так и течение ЦНБС.

У пациентов с РС выделяют три основных вида ЦНБС:

- ♦ постоянные боли в конечностях;
- ♦ тригеминальную невралгию;
- ♦ феномен Лермитта.

Кроме того, к смешанным БС, патогенез которых имеет и невропатическую, и ноцицептивную составляющие, относятся болезненные тонические спазмы [11].

## ПОСТОЯННЫЕ БОЛИ В КОНЕЧНОСТЯХ

Постоянные боли в конечностях (ПБК) — наиболее частый вариант ЦНБС при РС; на протяжении жизни они развиваются у 12–28% пациентов и представляют собой «постоянные жгучие боли в конечностях, преимущественно в стопах» [12]. ПБК чаще наблюдаются при первично-прогрессирующем и прогрессирующем с обострениями течении РС и ассоциируются с более выраженной инвалидизацией больных [12, 13].

Наиболее часто пациенты описывают ПБК как «жжение», реже — как «болезненное ощущение холода», «покалывание», «зуд и онемение»; характерно одновременное присутствие у одного больного нескольких дескрипторов. При осмотре выявляются нарушения поверхностной чувствительности в зонах локализации боли, а на МРТ — очаги демиелинизации в шейном и грудном отделах спинного мозга [7, 8, 14].

В основе развития ПБК лежит механизм деафферентации (прерывание импульсации от периферических тканей к ЦНС), обусловленной поражением восходящих ноцицептивных спиноталамокортикальных трактов. Деафферентация приводит к формированию центральной сенситизации (патологической активности ноцицептивных нейронов ЦНС), определяющей характер и стойкость болевых ощущений [8, 15].

Своеобразная локализация ПБК (двусторонние, преимущественно дистальные боли в ногах) обусловлена особенностями расположения очагов демиелинизации в ЦНС, в наибольшей степени повреждающих волокна спиноталамических и таламокортикальных трактов, несущих афферентную импульсацию от голеней и стоп [16].

Очевидно, что термин «постоянные боли в конечностях» несколько условен. Деафферентационные ЦНБС при РС могут возникать в любой части тела, в зависимости от локализации бляшек в ЦНС, и потому многими авторами используется термин «центральные невропатические боли в конечностях и в области туловища». В одном из наиболее масштабных исследований у пациентов с РС и ЦНБС у 74,5% пациентов наблюдались боли в ногах, у 64,4% — в руках, у 43,3% — по гемипиту, у 34,4% — в области туловища, а у 89% пациентов определялись три и более локализации боли одновременно [8].

Рандомизированные исследования по лечению ПБК у пациентов с РС крайне немногочисленны и в основном касаются успешного опыта применения каннабиноидов [17, 18] и леветирацетама [19]. В связи с этим большинство современных рекомендаций по терапии ПБК при РС базируются на общепринятых подходах к лечению ЦНБ; в частности, предлагается использование антиконвульсантов (прегабалина, габапентина, карбамазепина, ламотриджина), антидепрессантов, прежде всего трициклических, каннабиноидов, ОА, а также немедикаментозных методов лечения (психотерапии, чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС) и функциональной нейрохирургии — SCS (Spinal cord stimulation — хроническая электростимуляция спинного мозга) [6, 20, 21].

## ТРИГЕМИНАЛЬНАЯ НЕВРАЛГИЯ

В современной классификации орофациальных болей тригеминальная невралгия (ТН), связанная с РС, определена как вторичная (вызванная основным заболеванием) и выделена в отдельную рубрику [22]. Следует отметить,

что РС, при котором ТН выявляется у 1,9–4,9% пациентов, становится наиболее частой причиной вторичной ТН [23].

Как и при классической ТН, развивающейся вследствие нейроваскулярного конфликта, клиническая картина ТН при РС соответствует следующим критериям [22]:

А. Рецидивирующие пароксизмы односторонней лицевой боли в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва без иррадиации за ее пределы, отвечающие критериям В и С.

В. Боль имеет все нижеследующие характеристики:

- ♦ длительность приступа от нескольких секунд до 2 мин;
- ♦ высокая интенсивность;
- ♦ подобная «удару током», простреливающая, колющая или острая.

С. Провоцируется воздействием на триггерные точки.

Д. Не соответствует другому диагнозу, приведенному в Международной классификации головной боли (МКГБ-3) или Международной классификации орофациальных болей.

У женщин ТН при РС, так же как и классическая ТН, наблюдается чаще, чем у мужчин, а с правой стороны чаще, чем с левой [23]. Частота приступов варьирует от одного до 50 и более в течение суток. У ряда пациентов, наряду с типичными пароксизмами, в межприступный период могут наблюдаться постоянные умеренные «тупые», «жгучие», «щиплющие» боли той же локализации [23, 24].

К особенностям клинической картины ТН при РС, в отличие от классической ТН, относятся более ранний дебют (чаще в возрасте 40–50 лет), возможное изолированное вовлечение 1-й ветви (хотя в 90% случаев вовлекаются 2-я и/или 3-я ветви), значительно более частая (у 18% пациентов) билатеральная локализация боли [12, 23, 24]. Важным клиническим индикатором вторичного характера ТН считается наличие тригеминального сенсорного дефицита, при этом его отсутствие не исключает развития ТН на фоне РС [25].

Согласно современным представлениям в патогенезе ТН при РС могут принимать участие два основных механизма: первичная демиелинизация корешка, связанная с формированием понтиной бляшки в области между зоной входа корешка нерва и его ядром, и вторичная демиелинизация, обусловленная нейроваскулярным конфликтом (компрессией корешка артерией); эти механизмы могут присутствовать как по отдельности, так и в сочетании, взаимно потенцируя друг друга [26].

В результате локальной демиелинизации и деполяризации мембран аксонов корешка формируются очаги спонтанной эктопической активности [27], способной в свою очередь приводить к развитию центральной сенситизации нейронов *n. tractus spinalis* тройничного нерва и вышележащих отделов ЦНС [28].

Для объективизации повреждения путей тройничного нерва при РС используются нейровизуализационные и нейрофизиологические методы. Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с современными критериями диагностики ТН, связанной с РС, наряду с наличием типичных болевых пароксизмов и диагностированного у пациента РС, необходимо выявление очагов демиелинизации в вентролатеральных отделах мозга (в зоне входа корешка тройничного нерва) по данным МРТ либо признаков повреждения проводящих путей тройничного нерва по результатам исследований мигательного рефлекса или тригеминальных вызванных потенциалов [22].

Для выявления нейроваскулярного конфликта при планировании операции микроваскулярной декомпрессии традиционно используется МРТ с T2-взвешенными изображениями в режимах FIESTA и 3D-T2-FSE, обеспечивающих хорошую визуализацию не только нерва, но и кровеносных сосудов [29, 30].

Рандомизированные исследования по медикаментозной терапии ТН у пациентов с РС отсутствуют. Лишь в отдельных небольших открытых исследованиях продемонстрирована эффективность карбамазепина, ламотриджина, габапентина, топирамата, мизопростола [23]. В связи с этим у пациентов с РС и ТН в качестве терапии первой линии рекомендуется применение карбамазепина и окскарбазепина, эффективность которых у пациентов с классической ТН подтверждается данными рандомизированных исследований и большим опытом применения в клинической практике [20, 25]. Однако частые побочные эффекты (ПЭ) данной терапии (сонливость, головокружения, нарушения равновесия, мышечная слабость) значительно ограничивают возможность использования эффективных дозировок у пациентов с РС, а у ряда больных могут имитировать клиническую картину обострения, приводя к диагностическим ошибкам вплоть до назначения пульс-терапии глюкокортикоидами [31]. При плохой переносимости карбамазепина и окскарбазепина возможно применение в комбинации с ними или в монотерапии других антиконвульсантов (прегабалина, ламотриджина, топирамата), а также баклофена [32]. У пациентов с РС и ТН, резистентной к лечению антиконвульсантами, может оказаться эффективной терапия мизопростолом (простагландином E-1) [33]. У пациентов с ТН, испытывающих, наряду с пароксизмами, постоянные боли в межприступный период, результаты стандартной терапии карбамазепином/окскарбазепином значительно хуже, чем при типичной клинической картине [32]. У данной категории больных может быть оправдано применение комбинаций карбамазепина/окскарбазепина с препаратами, подавляющими центральную сенситизацию (габапентиноиды и антидепрессанты) [32].

Опыт успешного применения у пациентов с классической ТН ботулинотерапии [34] и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [35] позволяет рассматривать эти методы как потенциально эффективные и у пациентов с РС и ТН.

Результаты исследований, указывающие на более низкую эффективность нейрохирургических вмешательств при ТН на фоне РС по сравнению с классической ТН, обуславливают современный подход к нейрохирургическим вмешательствам как к методам резерва у пациентов с РС и фармакорезистентной ТН [23].

## ФЕНОМЕН ЛЕРМИТТА

Феномен Лермитта (ФЛ) описывается пациентами как кратковременные ощущения «прохождения электрического тока», «покалывания иглами», «вибрации», распространяющиеся сверху вниз вдоль позвоночника и/или конечностей, и возникающие при сгибании (реже — при разгибании) шеи [36]. Распространенность ФЛ при РС составляет от 9% до 41% [8].

Патогенез ФЛ при РС связан с формированием бляшек в задних канатиках спинного мозга на шейном уровне, вследствие чего, особенно в острую стадию, возника-

ют участки деполяризации и гипервозбудимости мембран аксонов. Эти участки служат источниками патологической эктопической импульсации, вызывающей пароксизмальные болевые ощущения. Несмотря на установленные ассоциации ФЛ с выявлением на МРТ очагов на шейном уровне и результатами исследования соматосенсорных вызванных потенциалов, считается, что дополнительных методов исследования, позволяющих верифицировать ФЛ у пациентов с РС, не существует, а его диагностика основывается на клинической симптоматике [37, 38].

Необходимо учитывать, что ФЛ не специфичен для РС и его появление в дебюте заболевания требует проведения дифференциального диагноза с другими патологическими процессами на шейном уровне: оптикомиелитом, миелопатиями вертеброгенного, опухолевого генеза, поперечным инфекционным миелитом, сирингомиелией, опоясывающим герпесом, паразитарными инвазиями [39].

Неприятные ощущения при ФЛ, как правило, умеренно выражены, далеко не всегда воспринимаются пациентами как боль и обычно спонтанно регрессируют через несколько недель после появления. Лишь в редких случаях пациенты испытывают интенсивные болевые ощущения, вызывающие значительный дискомфорт [12]. Для лечения ФЛ, как правило, используются антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, габапентин) [11, 40]. В отдельных исследованиях у пациентов с РС наблюдался регресс ФЛ на фоне внутривенного введения лидокаина [41], воздействия слабых электромагнитных полей [42] и применения методов функциональной нейрохирургии (SCS) [43].

## БОЛЕЗНЕННЫЕ ТОНИЧЕСКИЕ СПАЗМЫ

Болезненные тонические спазмы (БТС) описываются как повторяющиеся, преходящие, стереотипные, непровольные, одно- или двусторонние болезненные сокращения мышц лица, конечностей, способные распространяться на соседние участки тела. Пароксизмы обычно длятся менее двух минут, возникают до нескольких раз в сутки и могут наблюдаться на протяжении недель или месяцев, после чего спонтанно прекращаются. БТС могут возникать без видимой причины, в том числе во время сна, или провоцироваться прикосновениями, отдельными движениями, физической нагрузкой, гипервентиляцией, эмоциональными реакциями [44, 45].

Распространенность БТС при РС оценивается от 6% до 11%; они чаще встречаются при первично- и вторично-прогрессирующе течении РС, у пациентов более старшего возраста, при длительном течении заболевания и выраженной инвалидизации [12, 46].

По своему патогенезу БТС относятся к смешанным БС, развитие которых при РС обусловлено очаговым поражением пирамидных путей с формированием феноменов эфаптической передачи импульсов и спонтанной эктопической активности. Следствием нисходящей патологической импульсации является мышечный спазм с развитием ишемии мышц и появлением ноцицептивной «ишемической» боли, регрессирующей после спонтанного прекращения спазма и восстановления нормального кровоснабжения мышц [11, 13, 45].

Вероятно, активное воспаление в области бляшек способствует формированию БТС, в связи с чем БТС могут рассматриваться в качестве признака активности демиелинизирующего процесса. Очевидно, что БТС, возникаю-

щие в дебюте РС, имеют наибольшую диагностическую ценность и в то же время наиболее сложны для распознавания в качестве симптома РС. Диагноз БТС ставится клинически, но для исключения эпилептической природы пароксизмов рекомендуется проведение электроэнцефалографии, в особенности при наличии неприятных сенсорных ощущений по типу ауры, предшествующих приступам БТС [44, 46].

В лечении БТС у пациентов с РС наиболее эффективным, исследованным и широко используемым препаратом является карбамазепин [11, 44]; есть ограниченные данные об успешном применении других антиконвульсантов (тиагабина, препаратов вальпроевой кислоты) [47, 48], лидокаина (внутривенно) и мексилетина [41]; высокой эффективностью обладают каннабиноиды, способные влиять на невропатические, и на ноцицептивные механизмы БТС [11, 18].

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЦНБС У ПАЦИЕНТОВ С РС

Несмотря на клиническое и патогенетическое разнообразие НБС, существуют общие рекомендации по ведению пациентов с НБС [6, 15, 49], которые могут быть адаптированы и к пациентам с РС и ЦНБС (прежде всего, с ПБК). Главным образом они касаются применения антидепрессантов и антиконвульсантов, широко используемых при лечении ЦНБС и имеющих наибольшую доказательную базу. Основные рекомендации приведены ниже с некоторыми комментариями.

*До начала лечения следует учесть ряд принципиальных моментов:*

1. Выбор средств симптоматической терапии для лечения отдельных НБС должен основываться на существующих клинических рекомендациях. Необходимо иметь в виду, что далеко не для всех антиконвульсантов и антидепрессантов НБС являются официально зарегистрированным показанием.
2. Наличие перечня противопоказаний, сравнительно высокая частота ПЯ при назначении антидепрессантов и антиконвульсантов, а также значительная длительность лечения придают аспектам безопасности терапии НБС первостепенную важность. Обязательной является оценка возраста и соматического статуса пациентов (сопутствующей кардиоваскулярной патологии, нарушений функции печени, почек и др.), а также принимаемых препаратов с анализом риска возникновения ПЯ терапии и межлекарственных взаимодействий.
3. У пациентов с НБС необходимо раннее выявление тревоги, депрессии, нарушений сна, способствующих усилению НБС, их хронизации, резистентности к терапии. Целенаправленная коррекция этих коморбидных состояний позволяет значительно повысить эффективность лечения НБС. В этой связи предпочтителен выбор в качестве препаратов стартовой терапии у пациентов с НБС и депрессией — антидепрессантов, а при наличии тревоги и нарушений сна — антиконвульсантов (габапентиноидов).
4. При хронических НБС адекватной целью лечения является не быстрое и полное купирование БС (как правило, при НБС это невозможно), а постепенное уменьшение боли, сопровождающееся повышением

качества жизни пациентов. При этом прогнозировать эффективность терапии НБС у конкретного больного чрезвычайно трудно; хорошим результатом считается снижение интенсивности боли на 30–50% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [6]. Помимо лимитированности и отсроченности анальгетического эффекта, серьезной проблемой применения антиконвульсантов и антидепрессантов являются частые ПЭ (седация, головокружение, атаксия и др.), которые могут возникать уже на этапе титрации дозы и нередко приводят к прекращению приема препаратов больными. Ключевое значение для повышения приверженности лечению может иметь беседа врача с пациентом с целью формирования реалистичных ожиданий от терапии и обсуждения таких принципиальных ее моментов, как постепенное нарастание анальгетического эффекта, возможность развития ПЭ, необходимость титрации дозы и длительного, непрерывного приема препаратов.

5. Множественность и индивидуальная вариативность патогенетических механизмов НБС обуславливают необходимость комплексного персонализированного подхода к их лечению. Важным его аспектом является использование, наряду с лекарственной терапией, немедикаментозных методов лечения: психотерапии, физиотерапии (ЧЭНС, ТКМС и др.), рефлексотерапии, лечебной физкультуры. Несмотря на ограниченность данных рандомизированных исследований, большой опыт клинического применения и благоприятные профили безопасности позволяют рекомендовать эти методы для применения у пациентов с НБС.

*В процессе лечения рекомендуется соблюдать следующие правила:*

1. Для уменьшения выраженности ПЭ и улучшения переносимости терапии суточные дозы препаратов необходимо увеличивать постепенно (титровать), начиная с минимальных, согласно инструкциям по применению; у пожилых и ослабленных пациентов, при индивидуальной плохой переносимости лечения оправданы более медленные темпы титрации, использование более низких разовых и суточных доз.
2. Рекомендуется отдавать предпочтение монотерапии; в то же время при ее недостаточной эффективности возможно проведение рациональной комбинированной терапии препаратами с различными механизмами действия. Считается, что можно обоснованно судить об эффективности/неэффективности у конкретного пациента монотерапии препаратом при условии его применения в максимальной дозе, обеспечивающей удовлетворительную переносимость, на протяжении как минимум двух недель. При отсутствии значимого эффекта (уменьшение боли по ВАШ  $\leq 30\%$  от исходной) либо при плохой переносимости следует переключиться на монотерапию другим препаратом первого ряда [6]. Если же достигнутый эффект значим, но недостаточен, в дополнение к препарату стартовой терапии (например, антиконвульсанту) может быть добавлен препарат первого ряда из другой группы (например, антидепрессант). При неэффективности или плохой переносимости препаратов первого ряда могут быть назначены препараты второго ряда — ОА. Допускается

одновременное назначение ОА и антиконвульсантов; использование комбинаций ОА с антидепрессантами (в особенности — трициклическими) нежелательно из-за риска развития серьезных ПЭ.

3. С первого дня терапии необходимо планировать повторные визиты пациентов с кратностью 3–7 дней на этапе титрации дозы и 2–4 нед. в процессе лечения. Такой подход позволяет врачу на промежуточных этапах оценивать эффективность терапии (уменьшение выраженности БС, эмоциональных, инсомнических нарушений), ее переносимость, отслеживать и предотвращать отдаленные ПЭ (например, кардио-, гепатотоксичность и др.). Кроме того, плановые посещения имеют огромное значение для психологической поддержки больных и повышения их приверженности проводимой терапии.
4. Вопрос длительности терапии НБС является одним из наиболее сложных. Очевидно, что «стандартных курсов» лечения НБС не существует. Длительность терапии индивидуальна и определяется достижением эффекта, удовлетворяющего врача и пациента. Для этого могут потребоваться недели и месяцы приема препаратов, притом что в большинстве случаев полного регресса боли достичь не удастся. Важно избежать одномоментной отмены терапии непосредственно после достижения приемлемого результата. Решение о медленном и постепенном снижении эффективной дозы до поддерживающей (в редких случаях — до полной отмены) должно приниматься при наличии стойкого анальгетического эффекта в течение продолжительного времени (обычно не менее трех месяцев). У ряда пациентов даже постепенная отмена терапии может приводить к нарастанию интенсивности НБС до первоначального уровня, в этом случае необходим возврат к длительному приему препарата в эффективной суточной дозе.
5. Даже полное соблюдение всех существующих рекомендаций по лечению НБС не дает гарантий достижения эффекта. В случаях НБС, резистентных к стандартной терапии, рекомендуется своевременное направление пациентов в специализированные противоболевые центры для решения вопросов об использовании препаратов третьего ряда, нейрохирургических методов лечения, мультидисциплинарных персонализированных программ. В то же время, по нашим наблюдениям, у отдельных пациентов с РС даже с тяжелыми, хроническими НБС, плохо поддающимися терапии, может наступать спонтанный стойкий регресс болей, механизмы которого требуют отдельного изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический характер ЦНБС, их тесная связь с эмоциональными нарушениями, неоптимальные эффективность и переносимость лекарственных препаратов, ограниченные данные рандомизированных исследований и недостаточная разработанность терапевтических стратегий делают лечение ЦНБС у пациентов с РС чрезвычайно сложной задачей. В этих условиях большое значение могут иметь профессиональный уровень и клинический опыт лечащих врачей, их способность выявлять ЦНБС на ранних этапах

и адаптировать существующие принципы лечения к конкретным пациентам. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых позволят сделать существующие подходы в лечении ЦНБС у пациентов с РС более обоснованными и детализированными.

### Литература / References

1. Chisari C.G., Sgarlata E., Arena S. et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(18):2249–2263. DOI: 10.1080/14656566.2020.1757649.
2. Brochet B., Deloire M.S., Ouallet J.C. et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain.* 2009;25(3):211–217. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181891347.
3. Pöllmann W., Feneberg W., Erasmus L.P. Schmerzen bei Multipler Sklerose – ein immer noch unterschätztes Problem. Einjahresprävalenz von Schmerzsyndromen, ihr Stellenwert und die Versorgungsqualität bei stationär behandelten MS-Patienten [Pain in multiple sclerosis — a still underestimated problem. The 1 year prevalence of pain syndromes, significance and quality of care of multiple sclerosis inpatients]. *Nervenarzt.* 2004;75(2):135–140 (in German). DOI: 10.1007/s00115-003-1656-5.
4. Khan N., Smith M.T. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology.* 2014;22(1):1–22. DOI: 10.1007/s10787-013-0195-3.
5. Jensen T.S., Baron R., Haanpää M. et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204–2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
6. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;16(57):5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;16(57):5–41 (in Russ.)].
7. Osterberg A., Boivie J., Thuomas K.A. Central pain in multiple sclerosis—prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain.* 2005;9(5):531–542. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.005.
8. Feketová S., Waczulíková I., Valkovič P. et al. Central Pain in Patients with Multiple sclerosis. *J Mult Scler (Foster City).* 2017;4(3):208–214. DOI: 10.4172/2376-0389.1000208.
9. Boivie J. Central pain. In: Wall and Melzack's Textbook of pain. London: Elsevier Inc.; 2006:1057–1075.
10. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):19–23. DOI: 10.1007/s40122-017-0089-y.
11. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(2):351–367. DOI: 10.1007/s00415-012-6579-2.
12. Nurmikko T.J., Gupta S., MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(3):189–195. DOI: 10.1007/s11916-010-0108-8.
13. O'Connor A.B., Schwid S.R., Herrmann D.N. et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96–111. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.024.
14. Osterberg A., Boivie J. Central pain in multiple sclerosis — sensory abnormalities. *Eur J Pain.* 2010;14(1):104–110. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.03.003.
15. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. М.: Боргес; 2007. [Danilov A.B., Davydov O.S. Neuropathic pain. M.: Borges; 2007 (in Russ.)].
16. Morales Y., Parisi J.E., Lucchinetti C.F. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol.* 2006;98:27–45.
17. Svendsen K.B., Jensen T.S., Bach F.W. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329(7460):253. DOI: 10.1136/bmj.38149.566979.AE.
18. Rog D.J., Nurmikko T.J., Friede T., Young C.A. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812–819. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b.
19. Rossi S., Mataluni G., Codeca C. et al. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):360–366. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02496.x.
20. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
21. Di Stefano G., De Stefano G., Di Lionardo A. et al. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2020;34(7):749–761. DOI: 10.1007/s40263-020-00731-7.
22. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40(2):129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823.
23. Di Stefano G., Maarbjerg S., Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain.* 2019;20(1):20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0.
24. Cruccu G., Biasiotta A., Di Rezze S. et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain.* 2009;143(3):186–191. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.026.
25. Cruccu G., Gronseth G., Alksne J. et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1013–1028. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x.
26. Truini A., Prosperini L., Calistri V. et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(22):2094–2099. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002720.
27. Truini A., Garcia-Larrea L., Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(10):572–582. DOI: 10.1038/nrneuro.2013.180.
28. Obermann M., Yoon M.S., Ese D. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology.* 2007;69(9):835–841. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b.
29. Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Танышин С.В. и др. Невралгия тройничного нерва в нейрохирургической клинике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(9):4–9. [Shimansky V.N., Poshataev V.K., Tanyashin S.V. et al. Trigeminal neuralgia in the neurosurgical clinic. *RMJ. Medical Review.* 2018;9:4–9 (in Russ.)].
30. Swinnen C., Lunsken S., Deryck O. et al. MRI characteristics of trigeminal nerve involvement in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(3):200–203. DOI: 10.1016/j.msard.2012.12.002.
31. Ramsaransing G., Zwanikken C., De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ.* 2000;320(7242):1113. PMID: 10775221.
32. Di Stefano G., Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):1003–1011. DOI: 10.1080/14737175.2017.1370375.
33. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003;250(5):542–545. DOI: 10.1007/s00415-003-1032-1.
34. Rubis A., Juodzbals G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2020;11(2):e2. DOI: 10.5037/jomr.2020.11202.
35. Leung A., Donohue M., Xu R. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain.* 2009;10(12):1205–1216. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.03.010.
36. Chu D.T., Hautecoeur P., Santoro J.D. Jacques Jean Lhermitte and Lhermitte's sign. *Mult Scler.* 2020;26(4):501–504. DOI: 10.1177/1352458518820628.
37. Saguil A., Kane S., Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician.* 2014;90(9):644–652. PMID: 25368924.
38. Beckmann Y., Özakbaş S., Bülbül N.G. et al. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):605–608. DOI: 10.1007/s13760-015-0466-4.
39. Etemadifar M., Mehrbod N., Dehghani L. et al. Prevalence of Lhermitte's sign in multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Iran J Neurol.* 2014;13(1):50–51. PMID: 24800049.
40. Ekbohm K. Carbamazepine: A Symptomatic Treatment of the Paresthesiae Associated with Lhermitte's Sign. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(2):166. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_21\_17.
41. Sakurai M., Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci.* 1999;162(2):162–168. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00322-0.
42. Sandyk R., Dann L.C. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995;81(3–4):215–224. DOI: 10.3109/00207459509004888.

43. Yakovlev A.E., Parmentier A.M. Resolution of Lhermitte's sign with spinal cord stimulation. *Pain Med.* 2014;15(1):167–169. DOI: 10.1111/pme.12215.
44. Al Dehailan A.S. Paroxysmal dystonia as an initial presentation of multiple sclerosis posing a diagnostic challenge. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019;24(3):236–239. DOI: 10.17712/nsj.2018.3.20190025.
45. Spissu A., Cannas A., Ferrigno P. et al. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Mov Disord.* 1999;14(2):331–355. DOI: 10.1002/1531-8257(199903)14:2<331::aid-mds1020>3.0.co;2-h.
46. Waubant E., Alizé P., Tourbah A., Agid Y. Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57(12):2320–2321. DOI: 10.1212/wnl.57.12.2320.
47. Solaro C., Tanganelli P. Tiagabine for treating painful tonic spasms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):341. PMID: 14742627.
48. Cosentino C., Torres L., Flores M., Cuba J.M. Paroxysmal kinesigenic dystonia and spinal cord lesion. *Mov Disord.* 1996;11(4):453–455. DOI: 10.1002/mds.870110422.
49. Кукушкин М.Л. Тактика ведения пациента с невропатической болью. Справочник поликлинического врача. 2009;10:13–17. [Kukushkin M.L. Management tactics for the patient with neuropathic pain. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009;10:13–17 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Киселев Дмитрий Владимирович** — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7007-2419.

**Спирин Николай Николаевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

**Баранова Наталия Сергеевна** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

**Карпова Марина Сергеевна** — врач-невролог ГБКУЗ ЯО «ЦГБ»; 150040, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 52.  
**Контактная информация:** Киселев Дмитрий Владимирович, e-mail: dkiselev74@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 03.08.2022.**

**Принята в печать 26.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry V. Kiselev** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7007-2419.

**Nikolay N. Spirin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery; Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9078-589X.

**Natalia S. Baranova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1745-5354.

**Marina S. Karpova** — neurologist, Central City Hospital; 52, October Ave, Yaroslavl, 150040, Russian Federation.

**Contact information:** Dmitry V. Kiselev, e-mail: dkiselev74@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 11.07.2022.**

**Revised 03.08.2022.**

**Accepted 26.08.2022.**