

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ермилова Елизавета Викторовна

**Клинико-диагностические характеристики болевого синдрома при
демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Воскресенская Ольга Николаевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Клинические и диагностические характеристики болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга	12
1.2. Невропатическая боль при демиелинизирующих заболеваниях	13
1.2.1. Патофизиологические механизмы формирования центрального невропатического болевого синдрома	14
1.2.2. Роль нейровоспаления в формировании центрального болевого синдрома	16
1.2.3. Основные про- и противовоспалительные цитокины, участвующие в нейровоспалении и реализации центрального невропатического болевого синдрома	18
1.3. Клинические характеристики центрального невропатического болевого синдрома	20
1.4. Коморбидные расстройства у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и центральным невропатическим болевым синдромом	23
1.5. Топические особенности поражения центральной нервной системы у пациентов с невропатической болью по данным нейровизуализации	24
1.6. Лечение болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Общая характеристика пациентов	29
2.2. Методы исследования	32
2.2.1. Клинический неврологический осмотр	32
2.2.2. Инструментальная диагностика	33
2.2.3. Лабораторная диагностика	34
2.3. Статистическая обработка результатов	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	36

3.1. Клиническая характеристика болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга.....	36
3.2. Характеристика очагов демиелинизации по результатам магнитнорезонансной томографии	40
3.3. Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга	44
3.4. Анализ факторов, взаимосвязанных со сроками наступления болевого синдрома у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями	53
3.5. Предикторы ранней и отсроченной манифестации болевого синдрома у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями	58
3.6. Определение корреляционной связи между интенсивностью болевого синдрома и содержанием провоспалительных интерлейкинов.....	63
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) - наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание (ДЗ) центральной нервной системы, поражающее ежегодно более 2 миллионов человек во всем мире.

В 1870 г. Т. Albutto впервые описал случай одновременного острого поражения спинного мозга и зрительного нерва [1]. Данные клинические проявления до открытия в 2004 г. V. Lennon и соавторами специфических для оптиконевромиелита антител к AQP-4 (NMO-IgG, AQP-4) считались одной из форм злокачественно протекающего РС. В 2007 г. был предложен термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) для обозначения демиелинизирующих заболеваний ЦНС, при которых преимущественно поражаются зрительные нервы и/или спинной мозг, а в сыворотке крови обнаруживаются антитела к аквапорину-4 (AQP-4) – высокоспецифические аутоантитела к белку водных каналов [2, 3, 4]. Клиническая картина ЗСОНМ может напоминать таковую при РС, но есть и различия, касающиеся течения и прогноза, лечебная тактика при этих заболеваниях также имеет свои особенности.

Поражение спинного мозга при ДЗ носит нередко деструктивный характер и помимо двигательных и чувствительных расстройств часто ассоциировано с выраженным, трудно купируемым хроническим болевым синдромом. Более 80% пациентов с ЗСОНМ испытывают боль, которая существенно влияет на их качество жизни [5]. Частота встречаемости невропатической боли (НБ) у пациентов с РС достигает 50%, причем около 75% пациентов предъявляют жалобы на боль в течение 1-го месяца после постановки диагноза [6, 7]. Также хронический болевой синдром может усугублять нервно-психические расстройства, которые часто встречаются при ДЗ. По данным Velina S. Chavarro, Maureen A. Mealy, Alexandra Simpson у 28% пациентов с тяжелой депрессией в 48% случаев был невропатический болевой синдром [8].

Нейробиологический механизм возникновения центрального невропатического болевого синдрома (ЦНБС) до конца остается неясным. Исследования последних лет показали, что нейровоспаление, реализуемое провоспалительными цитокинами и хемокинами, играет важную роль в возникновении и поддержании НБ [9, 10]. Основным источником цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС) являются активированные глиальные клетки [11]. Участниками нейровоспаления в ЦНС также могут являться макрофаги, преодолевшие гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В последнее время накопилось большое количество исследований, демонстрирующих экспрессию, распределение цитокинов в спинном мозге у пациентов с НБС [12]. Связь между нейровоспалением и ЦНБС становится всё более очевидной, однако, вклад этих процессов в формирование стойкой боли еще требуют уточнения. До сих пор остается неясным, как именно эти процессы влияют на БС, почему у одних пациентов появляется ЦНБС, а у других – нет. Кроме того, существующие методы терапии, подавляющие нейровоспаление, не всегда эффективны в купировании БС, что подчеркивает сложность данных патогенетических механизмов.

Поэтому выделение клинико-диагностических маркеров болевого синдрома, которые могут иметь прогностическое значение для определения оптимальной тактики лечения, представляет собой одну из приоритетных задач ведения пациента с ДЗ.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе накоплено определенное количество исследований, посвященных вопросам диагностики и лечения невропатической боли при ДЗ [13]. В то же время отмечается низкая диагностика как ЦНБС, так и сочетанных заболеваний, влияющих на возникновение и прогрессирование болевого синдрома. Особое внимание в литературе уделяется комплексной диагностике невропатической боли, сочетающей в том числе, и

лабораторные методы, по возможности, объективизирующие болевые ощущения [14, 15]. При этом отмечается, что требуются новые рандомизированные исследования, посвященные поиску новых и эффективных мишеней для терапии ЦНБС.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлось определение комплекса клинико-диагностических маркеров центрального невропатического болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить клинические характеристики ЦНБС при ДЗ с поражением спинного мозга;
2. Выявить коморбидные с ЦНБС расстройства при ДЗ с поражением спинного мозга;
3. Изучить качество жизни пациентов с ЦНБС при ДЗ с поражением спинного мозга;
4. Проанализировать характеристики очагов при МРТ у пациентов с центральным невропатическим болевым синдромом;
5. Определить цитокиновый профиль центрального невропатического болевого синдрома при ДЗ с поражением спинного мозга.

Научная новизна

Систематизированы характеристики ЦНБС у пациентов с ДЗ с поражением СМ на основе комплексного клинико-инструментально-лабораторного обследования. Установлено наличие коморбидной патологии в виде депрессии. Выявлено, что более высокая степень инвалидизации по шкале EDSS и наличие депрессии могут выступать факторами, взаимосвязанными с ранним дебютом

болевого синдрома. Установлено снижение качества жизни пациентов за счет показателей психического компонента здоровья и социального функционирования. Определено, что из всех характеристик очагов демиелинизации при нейровизуализации только их дорсолатеральное расположение ассоциировано с ЦНБС.

Изучен «цитокиновый статус» ЦНБС при поражении спинного мозга. Все пациенты с ДЗ характеризовались повышением концентрации $TNF\alpha$ и снижением $IFN\alpha$ при вирусной стимуляции. У пациентов с болевым синдромом выявлено достоверное повышение концентрации IL8, S-TNF-R1 в сыворотке крови; IL-1 β при спонтанном синтезе; IL10, MCP-1, IL18 при митоген-индуцированной стимуляции вирусом, а повышенная концентрация IL18 и IL8 может выступать фактором, ассоциированным с более ранним развитием БС. Установлена корреляционная связь между интенсивностью БС и концентрацией $TNF-\alpha$ и S-TNF-R1. Определён комплекс клинико-диагностических маркеров ЦНБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные об изменениях спонтанного и вирус-индуцированного синтеза цитокинов у пациентов с ДЗ с поражением спинного мозга, что создает теоретические предпосылки для новых терапевтических стратегий в лечении. Наличие корреляций между концентрацией провоспалительных цитокинов и интенсивностью болевого синдрома доказывают ведущую роль процессов воспаления в происхождении и поддержании нейропатической боли. Практическая значимость исследования заключается в том, что установлено снижение качества жизни у пациентов с ДЗ и сопутствующим ЦНБС, наличие коморбидных психоэмоциональных расстройств в виде депрессии, для объективизации которой необходимо использовать соответствующие шкалы у всех пациентов с жалобами на боль. Анализ топического распределения очагов демиелинизации на магнитно-резонансной томографии (МРТ) может играть

прогностическую роль при определении вероятности возникновения ЦНБС. Показана диагностическая и прогностическая значимость определения про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ДЗ и ЦНБС, мониторинг которых может быть использован при оценке эффективности проводимого лечения БС.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использовались клинические, томографические и лабораторные методы исследования. Проведено поперечное исследование (cross-sectional study). Объектом исследования являлись 68 пациентов с диагнозом ДЗ, 33 пациента с ЦНБС, 35 человек без болевого синдрома. Пациентам проводилось клиническое, неврологическое, томографическое исследование, анкетирование. У пациентов, давших добровольное информированное согласие, был осуществлен забор крови для дальнейшего лабораторного исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна диссертационной работы, аналитическом обзоре научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность темы диссертационной работы. В рамках исследования автор осуществлял отбор пациентов, сбор данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни, выполнение соматического, неврологического обследований, тестирования по шкалам и опросникам, проведение лечения. Автором была создана база данных пациентов, выполнена статистическая обработка полученных результатов, их анализ и обобщение, формулировка выводов, написан текст диссертации. По теме проводимого исследования совместно с научным руководителем подготовлены доклады на научно-практических конференциях и опубликованы печатные работы в научных журналах.

Положения, выносимые на защиту

1. ЦНБС у пациентов при ДЗ с поражением спинного мозга сочетается с коморбидными эмоциональными нарушениями, снижая качество жизни и социальную активность. Наличие депрессии в рамках коморбидных расстройств, а также более высокая степень инвалидизации по шкале EDSS выступают факторами взаимосвязанными с более ранним наступлением БС.

2. При ДЗ с поражением спинного мозга возникновение ЦНБС ассоциировано с дорсолатеральным расположением очагов демиелинизации при МРТ, повышением концентрации IL8, S-TNF-R1 в сыворотке крови; IL-1 β при спонтанном синтезе; IL10, MCP-1, IL18 при митоген-индуцированной стимуляции вирусом. Повышенная концентрация IL18 и IL8 может выступать фактором, ассоциированным с более ранним развитием БС. Интенсивность болевого синдрома коррелирует с концентрацией TNF α и S-TNF-R1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, а именно пункту 4 «Демиелинизирующие заболевания нервной системы» паспорта специальности «Неврология».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборки пациентов (68 пациентов), включенных в исследование, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами

статистического анализа медико-биологических исследований. Данные настоящего исследования доложены на конференциях:

1) XXVIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли. От понимания к действию», 2022 г.

2) Международная конференция молодых ученых, посвященной 300-летию РАН, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, 2024 г.

Тезисы опубликованы в сборниках тезисов научных конференций:

1) XXVIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли. От понимания к действию», 2022 г

2) Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 2022 г.

3) «Научные тезисы международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания. МАВРС 5 лет», 2023 г.

4) Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 2024 г.

Протокол апробации №19 от 29.04.2026.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 иные публикации по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 154 источников (33 отечественных и 121 зарубежных работ). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 15 таблицами.

Благодарность

Автор выражает искреннюю и глубокую благодарность своим коллегам из Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской больницы № 3 Сеченовского университета за практическую помощь при выполнении клинической части исследования а также, директору ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, академику О. А. Свитич, заведующей лабораторией интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова., д.м.н. Т. П. Оспельниковой за предоставленную возможность выполнения раздела работы, посвящённой цитокиновому профилю пациентов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические и диагностические характеристики болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) такие как рассеянный склероз (РС), заболевания спектра оптиконеуромиеелита (ЗСОНМ) оказывают значительное негативное влияние на пациентов, их семьи и общество в целом. ДЗ приводят к инвалидизации, значительному снижению качества жизни, высоким экономическим затратам на лечение и реабилитацию. Пациенты с ДЗ испытывают не только физические или психические ограничения, обусловленные органическим поражением головного и спинного мозга, но и высокую психологическую и социальную нагрузку. До 20-30% пациентов с ДЗ становятся нетрудоспособными в течение 10-ти лет после дебюта болезни, а более 70% в Российской Федерации имеют инвалидность [2, 16].

ДЗ сопряжены с высокими экономическими затратами, включая дорогостоящее лечение (препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ПИТРС) и реабилитационные мероприятия. Согласно статистике, средние годовые затраты на лечение пациентов с ДЗ составляют 1,5-3 млн руб. на 1 пациента.

ДЗ наносят значительный социально-экономический ущерб из-за высокой стоимости лечения, потери трудоспособности и необходимости длительного и сложного ухода. Поэтому оптимизация медицинской помощи (ранняя диагностика и терапия, программы государственной поддержки, психологическая помощь) может улучшить качество жизни пациента и снизить социальную и финансовую нагрузку с общества [17].

1.2. Невропатическая боль при демиелинизирующих заболеваниях

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, боль – «это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения».

Невропатическая боль (НБ) – это острая или хроническая боль, возникающая в ответ на повреждение нервной системы (НС). В отличие от ноцицептивной боли, которая является адекватным защитным механизмом в ответ на прямое повреждение тканей (например, вследствие травмы), НБ неадекватна по характеру, интенсивности или продолжительности действия раздражителя [18, 19, 20]. Актуальные международные критерии оценки НБ представлены в таблице 1 [21].

Таблица 1 – Международные критерии оценки невропатической боли

1. Боль, область распределения которой четко соответствует участку периферической или центральной иннервации
2. Наличие в анамнезе поражения ПНС или ЦНС в тесной временной связи с имеющимся болевым синдромом
3. Выявление нейроанатомической локализации боли по результатам оценки неврологического статуса (позитивные и/или негативные сенсорные симптомы)
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной НС

Центральный невропатический болевой синдром (ЦНБС) является частым симптомом у пациентов с ДЗ. Частота встречаемости НБ у пациентов с РС достигает 50%, причем около 75% пациентов предъявляют жалобы на боль в течение 1-го месяца после постановки диагноза [6, 7]. Согласно исследованиям отечественных ученых, до 15% пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) могут испытывать боль как единственное проявление болезни [22]. Ряд исследований показал зависимость частоты возникновения болевого синдрома от формы заболевания: при ремитирующем течении частота ЦНБС составляет до 23%, при первично-прогрессирующей форме заболевания – до 45% [6], а наличие спинальных очагов демиелинизации является фактором риска

возникновения ЦНБС [19]. Частота встречаемости ЦНБС у пациентов с ЗСОНМ выше, чем при РС и составляет от 72 до 86%, предположительно, из-за более обширного поражения спинного мозга [23]. Более 50% пациентов с ЗСОНМ отмечали усиление болевого синдрома как первый признак рецидива.

1.2.1. Патофизиологические механизмы формирования центрального невропатического болевого синдрома

Общие патофизиологические механизмы ЦНБС включают в себя три основных компонента: дисфункция тормозных нейронов антиноцицептивной системы, центральная сенситизация и нейровоспаление.

1. Центральная сенситизация является одним из ключевых механизмов ЦНБС, возникает в результате изменения функционирования нейронов ЦНС и представляет собой реакцию гиперчувствительности ноцицептивных нейронов при отсутствии периферического раздражителя [9].

Впервые изменения ЦНС, связанные с болевой гиперчувствительностью, были описаны в 1983 г. Причина, по которой эти изменения так глубоко меняют работу ЦНС, заключается в том, что обычно лишь небольшая часть синаптических сигналов, поступающих к нейронам дорсального рога спинного мозга (СМ), способствует выработке потенциала действия. Когда нейроны в дорсальном роге СМ подвергаются центральной сенситизации, они приобретают следующие признаки: развитие и/или усиление спонтанной активности, снижение порога активации периферическими раздражителями, усиление реакции на сверхпороговую стимуляцию и расширение их рецептивных полей [24]. Исследования показали, что в формировании центральной сенситизации одну из ключевых ролей играют определенные нейромедиаторы:

- Глутамат, медиатор первичных афферентных нейронов, связывается с рецепторами постсинаптических нейронов в дорсальном роге СМ, включая ионотропный аминокислотный 3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (AMPA), N-метил-

D-аспартат (NMDA) и каинат (КА) рецепторы и несколько подтипов метаботропных (связанных с G-белком) глутаматных рецепторов (mGluR) [25];

- Активация рецепторов NMDA (NMDAR) является важной составляющей как инициации, так и поддержания центральной сенситизации. NMDAR вызывает и усиливает гипервозбудимость ноцицепторов [26]. Также медиатор оказывает усиливающее влияние на кальциевые каналы, что ведет за собой появление долговременной потенциации болевых импульсов (long-term potentiation, LTP);

- Определенную роль в инициации и поддержании центральной сенситизации играет субстанция Р, NO (оксид азота), кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и др.

Причина, по которой задействовано так много различных нейротрансмиттеров и их рецепторов, заключается в том, что они высвобождаются при афферентной активности ноцицепторов. Как результат – происходит активация многочисленных сигнальных путей, которые приводят к повышенной возбудимости нейронов дорсального рога СМ [25].

2. Антиноцицептивная система (АНС) – это сложно устроенная структура ЦНС, подавляющая болевые импульсы. Дисфункция нейронов АНС играет одну из ключевых ролей в инициации и поддержании хронического невропатического болевого синдрома (ХНБС).

Одним из важных нейромедиаторов, поддерживающих тормозящее нисходящее влияние антиноцицептивной системы является ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), вырабатываемая в дорсальных отделах СМ, а также в некоторых отделах головного мозга [27]. Ряд исследований показал, что активация спинномозговой микроглии выделяют определенные нейромедиаторы, такие как нейротрофический фактор мозга (НТФМ), который в свою очередь превращает тормозную работу ГАМКергической системы в возбуждающую (механизм «тормозно-возбуждающего переключения») [28, 29, 30].

Помимо переключения с тормозящего влияния на возбуждающее, было доказано, что количество ГАМК при хронической боли уменьшается [31].

Одно из последних исследований продемонстрировало особое значение структур головного мозга, дисфункция которых может приводить к возникновению ЦНБС, например, периакведуктальное серое вещество. Периакведуктальное серое вещество (ПСВ) – структура среднего мозга, имеющая большое количество нейронных связей с разными частями головного мозга, участвующими в обработке различных болевых стимулов, передавая эти сигналы в СМ через продолговатый мозг – ростральный вентромедиальный отдел РВО) [32]. В действительности, вентролатеральная часть ПСВ имеет решающее значение в нисходящем контроле боли в дорсальных рогах СМ [33]. Ключевым нейромедиатором этой системы также является ГАМК. Как было сказано ранее, исследования указывают на уменьшение количества ГАМК при ХНБС, что в свою очередь ведет к дисфункции системы ПСВ-РВО, уменьшая нисходящий контроль боли. Третьим немаловажным патофизиологическим механизмом развития и поддержания ЦБНС является нейровоспаление.

1.2.2. Роль нейровоспаления в формировании центрального болевого синдрома

Вопрос о том, насколько нейровоспаление при БС (при сохранном ГЭБ) соответствует «классическому» варианту воспалительной реакции при центральной нейротравме, инфекционной и дегенеративной патологии мозга, в настоящий момент времени является не до конца ясным [34]. Многие авторы, не наблюдая типичных признаков иммунной реакции (экспрессия главного комплекса гистосовместимости, лейкоцитарная инфильтрация, активация фагоцитарной активности макрофагов) в тканях мозга, предлагают рассматривать глиальный ответ лишь в качестве механизма модуляции синаптической, пластической, метаболической и регенераторной нейрональной активности [35].

Однако накапливается всё больше данных о том, что нейровоспаление играет ключевую роль как в инициации, так и в поддержании НБ. Этот процесс

объединяет сложные взаимодействия между иммунными клетками ЦНС (микроглией, астроцитами), нейронами, воспалительными цитокинами, хемокинами и другими сигнальными молекулами.

Считается, что именно активация микроглии выступает первым этапом нейровоспаления. Механизмы активации глиальных клеток в настоящий момент времени изучены недостаточно хорошо. Накоплено определенное количество свидетельств о том, что повреждение периферических нервов может запустить каскад реакций с последующим постоянным ноцицептивным воздействием, что приводит к повышенному высвобождению нейромедиаторов (глутамата, субстанции P, CGRP, НТФ, различных провоспалительных цитокинов) из афферентных окончаний СМ и ядра тройничного нерва. Посредством передачи сигнала эти нейромедиаторы вызывают состояние нейрональной гиперактивности и повышенной возбудимости в спинном и головном мозге [11, 36].

Одно из экспериментальных исследований показало, что при перевязке седалищного нерва в вентральном ипсилатеральном переднем роге спинного мозга образуется большое количество двигательных нейронов в плотной инкапсулированной оболочке, образованной микроглиальными клетками [37].

Помимо микроглиальной активации повреждение периферических нервов вызывает дисфункцию астроцитов, в результате чего происходит снижение активности переносчиков глутамата (GLT-1 и GLAT), приводящее к накоплению данного нейромедиатора в синаптических щелях и гиперактивности нейронов [38]. Одной из важнейших сигнальных молекул астроцитов является коннексин-43 (Cx43) который контролирует высвобождение астроглиальных медиаторов, включая глутамат и АТФ [39]. Дисфункция астроцитов, связанная с хронической болью, может проявляться в функциональном переключении Cx43, что приводит к повышенной секреции цитокинов (в частности, IL-1 β) и некоторых хемокинов [40].

Также в одном из отечественных исследований были получены данные о подавляющем действии антагонистов NMDA-рецепторов на секрецию генов,

кодирующих хемокины CCL20 и CXCL8 (IL-8), которые являются одними из ключевых медиаторов нейровоспаления при ДЗ [41].

В свою очередь, провоспалительные цитокины и хемокины являются одним из основных звеньев патофизиологического процесса микроглиальной и астроцитарной активации.

1.2.3. Основные про- и противовоспалительные цитокины, участвующие в нейровоспалении и реализации центрального невропатического болевого синдрома

Воспалительные цитокины (Интерлейкины, ИЛ) — это сигнальные белки, которые облегчают взаимодействие как с иммунными, так и с не иммунными клетками. Ранее считалось, что они экспрессируются исключительно лейкоцитами; однако было обнаружено, что множество других клеток, включая моноциты, эндотелиальные клетки и макрофаги, также продуцируют цитокины. Основная функция ИЛ заключается в контроле пролиферации, дифференцировки и активации клеток во время иммунологических и воспалительных реакций [12, 42].

Наряду с участием в различных иммунных реакциях, ИЛ способствуют возникновению, развитию и поддержанию НБ.

Основными провоспалительными цитокинами, участвующими в формировании ЦБНС являются:

- Интерлейкин-8 (IL-8) — это провоспалительный цитокин, который вырабатывается фагоцитами и мезенхимальными клетками. Недавние исследования показывают, что IL-8 участвует в формировании БС при ДЗ и стойкой гиперчувствительности механических ноцицепторов. Был проведен ряд экспериментов по измерению концентрации IL8 у мышей, перенесших стимуляцию соматосенсорной коры и задних рогов СМ, воспроизводя ЦНБС. Было показано, что концентрация IL8 была стойко повышена после стимуляции СМ. Это позволило исследователям выдвинуть предположение о ключевой роли структур

СМ в поддержании ЦНБС, формировании механизмов центральной сенситизации [43];

- Интерлейкин-1 бета (IL-1 β) - является одним из самых сильных провоспалительных цитокинов, который продуцируется моноцитами, клетками микроглии, астроцитами и эндотелиальными клетками головного мозга.

IL-1 β играет одну из решающих ролей в нейровоспалительном процессе при ДЗ [44]. Последние данные демонстрируют ключевое участие IL-1 β в поражении серого вещества СМ [45]. В настоящее время накоплено определенное количество данных, демонстрирующих ноцицептивную активность IL-1 β . Путем сложных каскадов биохимических реакций данный цитокин может не только самостоятельно участвовать в реакции нейровоспаления, но и усиливать высвобождение других провоспалительных молекул, таких как простагландин, интерлейкин-6, субстанция-Р [46]. Известно, что рецептор IL-1 β находится в дорсальных рогах СМ [47]. В СМ микроглия высвобождает IL-1 β посредством активации рецепторов TLR4, P2X7 и p38 [48]. Также IL-1 β усиливает функцию пресинаптических NMDAR, что приводит к повышенному высвобождению глутамата и гипервозбудимости нейронов [49].

- Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) – провоспалительный цитокин, чья роль впервые была описана в гибели опухолевых клеток [50]. Участие данного цитокина в модуляции НБС изучалось в течение длительного периода времени. Функционально TNF- α контролирует два запрограммированных механизма гибели клеток - апоптоз и некроптоз. Некроптоз, как относительно новая форма запрограммированной гибели клеток, привлекает все больше внимания. Считается, что именно этот процесс может спровоцировать нейровоспаление, вызывающее невропатическую боль [51]. Исследования показали, что повышенная концентрация TNF- α обнаруживалась в местах повреждения периферических нервов на классической модели НБ у мышей [52].

Связь IL-1 β , TNF- α и IL-8 является ключевым фактором в патогенетическом механизме ЦНБС [53]. Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал

развитие стойкой гиперчувствительности ноцицепторов при 18-дневном введении - IL-1 β , TNF- α и IL8 – определялась стойкая гипералгезия и повышенный титр цитокинов спустя 30 дней после первого введения [54]. Исследователями также был сделан вывод о важной роли IL-1 β , TNF- α и IL8 в формировании как острой гиперчувствительности ноцицепторов, так и в развитии механизмов хронизации боли [55].

- IL-18 считается одним из ключевых цитокинов ЦНС [56]. Исследования показали, что IL18 играет важную роль в иммунной регуляции процессов нейровоспаления и нейродегенерации, а также в формировании болевого синдрома [57]. В отличие от некоторых известных провоспалительных цитокинов, IL-18 высвобождается только микроглией спинного мозга, активируя астроциты с помощью IL-18R, участвуя в реализации механизма возникновения НБ [58];

- IL-6 традиционно считается одним из основных цитокинов, участвующих в инициации и поддержания как нейровоспаления при ДЗ, так и ЦНБС [59]. Эксперименты показали, что интратекальное введение IL6 вызывало тактильную аллодинию в экспериментальной модели демиелинизирующего поражения СМ у мышей [60].

1.3. Клинические характеристики центрального невропатического болевого синдрома

С клинической точки зрения единой классификации невропатического БС не существует. В зависимости от продолжительности НБ разделяют на хроническую постоянную и хроническую рецидивирующую [13, 61]. НБС может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя, часто сопровождается чувствительными, вегетативными и двигательными нарушениями разной степени выраженности. Наиболее часто выявляются различные нарушения

поверхностной чувствительности, среди которых выделяют позитивные и негативные сенсорные симптомы [20].

- Позитивные сенсорные симптомы:

1. Гипералгезия – интенсивная боль при легком болевом раздражении зоны иннервации поврежденного участка НС;

2. Аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевого раздражителя, которые могут быть контактными (например, при прикосновении – тактильная аллодиния), вызванными движениями (двигательная аллодиния) или дистантными (световая аллодиния);

3. Гиперпатия – выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением болевого ощущения сильной боли после прекращения стимуляции;

4. Спонтанная боль или парестезии.

- Негативные сенсорные симптомы:

1. Гипалгезия/анестезия – снижение/отсутствие болевой, температурной, тактильной, проприоцептивной чувствительности.

НБ может иметь разный характер: жгучая, холодящая, ощущение «битого стекла», стягивающая, простреливающая, колющая.

ЦНБС - представляет особый вид НБС по клиническим характеристикам, в зависимости от патологии, вызывающей ЦНБС проявления могут различаться.

При РС выделяют следующие типы ЦНБС [62]:

- Тригеминальная невралгия (ТН) - приступы стреляющей, жгучей изнуряющей боли в лице. До 2-3% всех пациентов РС испытывают ТН [63]. Особенности ТН при РС, в отличие от классического варианта является более ранний дебют (40-50 лет), более частое вовлечение 1-ой ветви тройничного нерва, частая билатеральная локализация боли [64, 65, 66].

- Симптом Лермитта (СЛ) – один из патогномоничных болевых синдромов для РС, характеризуется короткими, внезапными прострелами вдоль позвоночника при наклоне головы вперед [67]. Чаще всего, СЛ возникает при демиелинизирующем поражении задних столбов СМ, что приводит к

механической эктопической активности нервных волокон [63, 68]. Согласно статистике, до 40% пациентов с РС испытывают этот симптом в течение всей жизни, а до 18% - на момент постановки диагноза [7, 69];

- Невропатическая боль в конечностях – включает в себя жгучую, колющую простреливающую боль, преимущественно в ногах, возникающую чаще в ночное время или при движении, сопровождается различными позитивными и/или негативными сенсорными симптомами [70, 71]. По данным исследований, около 38% пациентов испытывают указанные жалобы [72]. Также накоплено определенное количество сведений, что указанный НБС возникает преимущественно при поражении спинно-таламического тракта шейного и грудного отделов СМ [73];

- Болезненные тонические мышечные спазмы (БТМС) – этот болевой симптом описывается как резкое, высокоинтенсивное, непроизвольное мышечное сокращение, как правило, непродолжительное по времени [63]. По имеющемуся анализу МРТ пациентов с РС наиболее типичной локализацией поражения для возникновения БТМС является таламус, внутренняя капсула, спинно-таламический тракт СМ [74, 75]. Распространенность БТМС у пациентов с РС варьирует от 6 до 10%, чаще встречаются при первично- и вторично-прогрессирующем вариантах течения РС [65].

Известно, что более 50% пациентов с РС испытывают хронический НБС [76].

Клинические проявления ЦНБС у пациентов с ЗСОНМ несколько отличаются от РС.

- Невропатическая боль у пациентов с ЗСОНМ встречается до 80% случаев (83% из этой группы АQ4-позитивные). У 35-60% пациентов встречается симптом Лермитта [77]. Другим проявлением НБ является опоясывающая жгучая боль, которая зачастую локализуется между дерматомами Th3-Th11 [78], встречается у 70% пациентов [79]. В ряде случаев подобная опоясывающая боль ошибочно принимается за острую хирургическую патологию.

- БТМС впервые были описаны именно для пациентов с РС [80], однако немногочисленные исследования показывают, что частота встречаемости БТМС у пациентов с ЗСОНМ выше (от 3 до 35%) [81]. 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 [82].

Накоплено достаточное количество исследований, демонстрирующих, что пациенты с ЗСОНМ чаще испытывают НБС, также он более рефрактерный и трудно поддающийся привычной терапии невропатической боли [23]. Несмотря на широкую распространенность НБС у пациентов с ДЗ, нельзя не упомянуть о часто встречающейся вертеброгенной скелетно-мышечной боли (ВСМБ), которая в большей степени связана с формированием патологического двигательного стереотипа на фоне неврологического дефицита [83, 84]. В некоторых исследованиях используется термин «вторичная СМБ, по отношению к нарушениям позы» у пациентов с парезами и спастическим повышением мышечного тонуса может наблюдаться нарушение осанки, асимметричное распределение массы тела, формирование контрактур суставов [85].

1.4. Коморбидные расстройства у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и центральным невропатическим болевым синдромом

Не вызывает сомнений факт, что хроническая боль значительно влияет на соматический и психический статус пациента. При обследовании пациентов с ЦНБС важно учитывать возможное присутствие целого спектра коморбидных расстройств, которые посредством механизмов центральной сенситизации могут приводить к усилению болевого синдрома, ухудшая течение основного заболевания и снижая качество жизни.

Хронические заболевания ЦНС в сочетании с ХНБС тесно связаны с психическими коморбидными расстройствами, такими, как тревога и депрессия.

Ранее при курации пациентов с ДЗ особое значение придавали в большей степени неврологическому дефициту и снижению мобильности, однако в последние годы вектор внимания сместился на психические коморбидные расстройства. Исследования показывают, что диагностика истинной депрессии при ДЗ может быть затруднена из-за таких симптомов основного заболевания, как утомляемость, когнитивные нарушения и инсомния [86, 87].

Последние данные демонстрируют значительный процент пациентов с ДЗ, испытывающих симптомы депрессии – от 29 до 54%, причем около 50% этих пациентов имели критерии большого депрессивного расстройства [88]. Тяжесть депрессии напрямую коррелировала с тяжестью основного ДЗ [89, 90]. Некоторые исследователи указывали, что симптомы депрессии могут появляться в дебюте заболевания, на этапе клинического изолированного синдрома у около 30% пациентов [91]. БС в структуре ДЗ выступает значительным фактором риска возникновения депрессии. Особая связь между БС и депрессией при ДЗ хорошо изучена, так как имеет общие патогенетические механизмы. Накоплены данные, что при депрессии также осуществляется выброс большого количества провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-1, TNF- α , IFN- β [16, 92, 93].

Несмотря на то, что боль и депрессия могут быть легкими или умеренно выраженными, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни пациента [94]. При сравнении пациентов с ноцицептивной и НБ у последних показатели качества жизни были значительно ниже, включая параметры как физического, так и психического здоровья.

1.5. Топические особенности поражения центральной нервной системы у пациентов с невропатической болью по данным нейровизуализации

Общепринятым методом визуализации при подозрении на ДЗ является магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС с контрастным усилением. Особый интерес представляет выявление возможных особенностей анатомического

расположения, величины очагов демиелинизации с возникновением ЦНБС, однако, исследований, направленных на изучение данной взаимосвязи в современной науке выполнено немного.

Из-за особенностей экспрессии антител к аквапорины-4 (AQP-4) очаги демиелинизации при ЗСОНМ располагаются в сером веществе спинного мозга, ближе к центральному каналу, затрагивая в том числе и боковые рога [95]. Некоторые исследователи указывают, что расположение очагов в дорсолатеральных отделах СМ наиболее часто ассоциировано с возникновением ЦНБС на ипсилатеральной стороне [96]. Недавние исследования показали, что особую роль в возникновении ЦНБ играет объем поражения серого вещества СМ, однако в настоящее время достоверные механизмы включения серого вещества в процесс возникновения НБ неизвестны. В качестве гипотезы выдвигается гипервозбудимость и гиперактивность нейронов указанной анатомической области [97]. Немаловажным фактором риска является величина очага демиелинизации – БС возникал статистически чаще у пациентов с большей протяженностью поражения СМ [98]. Однако ряд более поздних клинических исследований прямую зависимость возникновения БС и величины очага не продемонстрировал [99].

Одним из перспективных методов, используемого для оценки объёма поражения головного мозга при ДЗ, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Отмечено снижение концентрации радиофармпрепарата (РФП), использующегося при ПЭТ, не только в очаге демиелинизации, но и в тканях вокруг, в кажущемся нормальным белом веществе. Это позволило предположить, что ПЭТ может показать процессы диффузного поражения белого и серого вещества, недоступные для МРТ [100]. Все эти факты делает ПЭТ перспективным для изучения методом более детальной визуализации поражения ЦНС при ДЗ.

1.6. Лечение болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях

На сегодняшний день не существует четких клинических рекомендаций по лечению НБ при каждом из большого количества заболеваний, вызывающих НБС. Подход к терапии всегда индивидуален.

Однако существуют общепризнанные терапевтические подходы к симптоматическому лечению ЦНБС. Список препаратов представлен в таблице 2 [13].

Таблица 2 – Список препаратов для симптоматического лечения ЦНБС [13]

Препарат	Группа	Режим дозирования	Средняя эффективная и максимальная дозы	Комментарии
Прегабалин	Противоэпилептическое средство	Стартовая доза – 150 мг в день, по 75 мг в 2 приёма.	300-600 мг в сут. (максимум 600 мг в сутки)	Коррекция дозы у пациентов с нарушением почечной функции
Габапентин	Противоэпилептическое средство	Стартовая доза 300-900 мг в 3 приема	1200-2400 мг в сут. (максимум 3600 мг в сут.)	Коррекция дозы у пациентов с нарушением почечной функции
Амитриптилин	Трициклические антидепрессанты	Стартовая доза 10-50 мг в сут.	50-150 мг в сут.	Противопоказан пациентам с глаукомой, принимающим ингибиторы МАО
Дулоксетин	СИОЗСН	Стартовая доза 60 мг в сут.	60 мг в сут. (максимум 120 мг в сут.)	Противопоказан пациентам с глаукомой, принимающим ингибиторы МАО

Габапентин и прегабалин были разработаны как аналоги ГАМК, однако, полноценными агонистическими свойствами данные препараты не обладают. Считается, что обезболивающее действие связано с ингибированием кальциевых каналов, снижением зависимой от активности кальциевой передачи сигналов, ингибированием высвобождения возбуждающих передатчиков и снижением гипервозбудимости нейронов [101, 102]. Также обсуждается влияние данных препаратов на микроглиальную активацию и выработку провоспалительных цитокинов [103].

В настоящее время изучается в качестве терапии первой линии НБС препарат Дулоксетин, однако пока накоплено мало данных об его эффективности при ЦНБС [104, 105]. Формируется мнение, что, помимо симптоматического лечения, патогенетическое лечение ДЗ также может оказывать влияние на степень выраженности НБС. На настоящий момент существуют немногочисленные исследования, демонстрирующие эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с АQ4-позитивным ЗСОНМ: несколько исследований у пациентов, получавших гуманизированное моноклональное антитело к IL-6 - тоцилизумаб [106, 107], и одно исследование у пациентов, получавших низкие дозы микофенолата мофетила [108], показали положительный результат в виде снижения выраженности БС, в особенности проявлении БТМС. Из иммуномодулирующих препаратов, используемых в лечении РС, некоторое противоболевое действие продемонстрировал Финголимод [109].

Другие же иммуномодулирующие препараты, применяемые при ЗСОНМ свою противоболевую эффективность пока не показали.

В настоящее время определено несколько перспективных мишеней для лечения ЦБНС: глутаматные рецепторы, рецепторы NMDA. Было проведено несколько клинических испытаний, которые показали положительное влияние антагонистов NMDA-рецепторов на контроль БС [109, 110]. Кроме того, было показано, что введение препаратов, стимулирующих активность переносчика глутамата, не только ограничивает и улучшает клинические двигательные

симптомы, но и значительно облегчает боль и нормализует показатели когнитивных функций на модели ДЗ у животных [111, 112].

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует высокую заинтересованность в проблеме БС в структуре ДЗ, подчеркивая значительное его влияние на качество жизни пациентов. Однако в настоящий момент времени еще остаются пробелы в понимании патогенеза формирования ЦНБС, роли нейровоспаления как одного из ключевых механизмов, взаимосвязи топического расположения ОД с возникновением БС. Интенсивность БС также может быть напрямую связана с сопутствующими расстройствами, особенно такими как тревога и депрессия. Следовательно, диагностике коморбидных психических расстройств у пациентов с ДЗ и БС требуется уделять особое внимание. Возможностей коррекции невропатической боли при ДЗ, с учетом её патогенетических особенностей, подбором специфической иммуномодулирующей терапии, в мировом научном неврологическом сообществе представлено крайне мало. Выявление потенциальных мишеней, при воздействии на которые возможно влияние на БС, является перспективным направлением. В связи с этим, наше исследование было направлено на выявление и комплексную оценку ключевых клинических, нейровизуализационных и лабораторных предикторов БС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика пациентов

Проведение исследования осуществлялось на базе Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Лабораторная часть работы выполнялась на базе лаборатории интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова.

В исследование включены 68 пациентов, которые проходили стационарное лечение в клинике с 2020 по 2025 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет;
- достоверно установленный диагноз РС (по критериям МакДональда), ЗСОНМ (по критериям Wingerchuk 2015, цель $> 70\%$ с антителами к аквапорину 4), antiMOG-ассоциированным синдромом (согласно клинико-диагностическим критериям) с наличием демиелинизирующих очагов в спинном мозге;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;

Критерии не включения пациентов в исследование:

- возраст младше 18 лет, старше 65 лет;
- наличие миелопатии другой этиологии (токсические, инфекционные, паранеопластические, вертеброгенные);
- наличие другой причины развития БС (радикулопатия, болевая форма полиневропатии, мононевропатия, скелетно-мышечная боль)
- беременность;
- тяжелые психические сопутствующие нарушения;
- нежелание или отсутствие возможности по каким-либо причинам участвовать в исследовании.

У всех пациентов при первичном осмотре был произведен сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, проанализированы сопутствующие заболевания и возможности наличия альтернативных причин НБС.

Для комплексной оценки клинических, нейровизуализационных и лабораторных особенностей ЦНБС пациенты были разделены на 2 группы: 33 пациента с ЦНБС составили основную группу (группа 1), 35 пациентов – без сопутствующего болевого синдрома – группу сравнения (группа 2). В основную группу вошли 13 пациентов с ЗСОНМ, 20 пациентов с РС. В группу сравнения – 11 пациентов с ЗСОНМ и 24 с РС. При выполнении лабораторной части исследования также создана контрольная группа здоровых добровольцев (n=13). Группы были равнозначны по всем исследуемым параметрам.

Клиническая и демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая и демографическая характеристика обследованных пациентов

	Данные всех пациентов (n=68)	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=35)	p-value (между группами)
Пол: М:Ж	24:44	14:19	13:22	
Возраст, лет (Q1-Q3)	31,8 (24–37)	32,7 (25–37)	28,4 (24–34)	0,546
Возраст дебюта, годы (Q1-Q3)	25,8 (21–32)	25,5 (21–31,5)	26,5 (23–32)	0,389
Балл EDSS (Q1-Q3)	2,5 (1,5–3,5)	2,0 (1,5–3,5)	2,5 (2,0–3,0)	0,768
Диагноз установлен: - впервые - рецидив	31 37	21 12	10 25	0,004*
Вид ДЗ: - РС - ЗСОНМ	44 24	20 13	24 11	0,148

Продолжение таблицы 3

При рецидиве продолжительность заболевания, годы (Q1-Q3)	3,6 (2,5–4,5)	2,0 (2,5–3,0)	2,6 (2,5–4,0)	0,675
Получали иммуномодулирующую терапию	26/68	9/33	17/35	0,048*
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p -value < 0,05)				

Группы сравнения пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст дебюта заболевания в основной группе пациентов с ЦНБС составил 25,5 лет, в группе сравнения – 26,5 лет. Бал по шкале EDSS в двух группах достоверно не различался, в 1 группе составил 2,0 балла, во 2 группе – 2,5 балла. В обеих группах присутствовал процент пациентов с впервые выявленным ДЗ: в группе пациентов с ЦНБС 21 пациенту диагноз установлен впервые, во 2-ой группе количество пациентов с первой атакой ДЗ составило 10 пациентов, причем количество пациентов с ЦНБС и впервые установленным ДЗ было статистически больше ($p = 0,004$).

При сравнении количества пациентов с рецидивом в 2-х группах были выявлены также достоверные различия: большее количество пациентов с рецидивом ДЗ не имели в клинической картине БС ($p = 0,004$). Отдельно у пациентов с рецидивом ДЗ оценивалась продолжительность заболевания: в 1 группе она составила, в среднем, 2,0 лет, во 2 группе – 2,6 лет. 38,2 % (26/68 пациентов) получали до момента госпитализации в клинику иммуномодулирующее лечение: в 1 группе этот процент составил 27% ($n=9$), что достоверно меньше, чем во 2 группе (48,5%, $n=17$, $p = 0,048$). В качестве иммуномодулирующих препаратов чаще всего использовались: Бета-интерфероны, Глатирамера ацетат, Терифлюнамид, Диметилфумарат, Натализумаб, реже Окрелизумаб. Пациенты с ЗСНОМ, чаще всего, получали Микофенолата мофетил, Ритуксимаб. Также пациенты в обеих группах (61,7%; 42/68) при дебюте или обострении заболевания получали лечение ГКС

(Метилпреднизолон 1000 мг в/в в течение 5-ти дней). Ряд пациентов (42,4%; 14/33) в группе с ЦНБС на момент госпитализации в Клинику получали симптоматическое противоболевое лечение: 6 пациентов получали Габапентин, 4 пациента - Карбамазепин, 4 пациента – Amitриптилин. Важно заметить, что 7 пациентов получали препараты, не направленные на контроль НБС, например НПВС, а 12 пациентов противоболевую терапию не получали вовсе.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинический неврологический осмотр

Клинический осмотр пациентов производился в соответствии с установленными методиками исследования неврологического статуса.

Наиболее частыми нарушениями, встречаемыми при оценке неврологического статуса у исследуемых пациентов, выступали:

- Зрительные и глазодвигательные нарушения (в виде ретробульбарного неврита, межъядерная офтальмоплегия) – 46,4%;
- Двигательные нарушения (монопарез, нижний парепарез, тетрапарез, гемипарез) – 67,3%;
- Мозжечковые нарушения (мозжечковая атаксия) – 34%;
- Чувствительные нарушения, в том числе совпадающие по локализации с болевым синдромом (гипестезия, тактильная аллодиния, полиестезия, гиперпатия) – 78%;
- Нарушения функции тазовых органов (задержка мочи) – 12%.

Каждый пациент оценивался по специализированной шкале EDSS – Expand Disability Status scale.

Клиническая оценка наличия и выраженности невропатического болевого синдрома проводилась с использованием шкалы Douleur Neuropathique 4 (DN4). Чувствительность опросника DN4 в выявлении НБ составляет 82,9%, а

специфичность – 89,9% [14]. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Всем пациентам, вне зависимости от жалоб, проводилась оценка эмоционального состояния по шкале Бека. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника качества жизни SF36. 36 пунктов опросника формируют два основных показателя: физическое и эмоциональное благополучие. Нормативные значения шкалы SF36 различаются в зависимости от исследуемой популяции. Известно, что в США и Европе нормой считается диапазон 50 ± 10 [15]. Также исследования показали, что для пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе и ДЗ, нормативный балл снижается и составляет для физического благополучия 30-40, а для эмоционального 40-50 [113].

2.2.2. Инструментальная диагностика

Общепринятым методом визуализации при подозрении на ДЗ является МРТ ЦНС с контрастным усилением с использованием стандартизированного консенсусного протокола. Исследование проводилось на томографе Siemens Skyra в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Мощность томографа 3 Т. Часть исследований была выполнена пациентами на догоспитальном этапе на томографах мощностью 1,5 Т.

У всех пациентов после первичной оценки изображений врачом-рентгенологом, был проведен анализ сагиттальных и аксиальных срезов в следующих последовательностях:

1. Режим T2-взвешенных изображений;
2. T1-постконтрастных взвешенных изображений;
3. Режим «инверсии-восстановления» спинного эха с подавлением жира (STIR);
4. Режим «инверсии-восстановления» спинного эха с спектрально-селективным затуханием (SPAIR).

Оценка данных МРТ проводилась на основании критериев диагностики РС и ЗСОНМ [114]. Аксиальные срезы характеризуют локализацию очага демиелинизации (ОД), его отношение к серому и белому веществу СМ; сагиттальные срезы дают представления о протяженности миелита.

2.2.3. Лабораторная диагностика

На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и АО «Вектор Бест», лаборатории цитокинов был исследован цитокиновый профиль у пациентов с ДЗ. Пробоподготовка спонтанной и индуцированной продукции цитокинов осуществлялась в лаборатории интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Спектр про- и противовоспалительных цитокинов был исследован на базе лаборатории цитокинов АО «Вектор Бест»: IFN α - интерферон-альфа, IFN γ - интерферон-гамма, IL-6 – интерлейкин 6, IL-8 – интерлейкин 8, IL-10 – интерлейкин-10, G-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, IL-1 α - интерлейкин 1-бета, IL18 – интерлейкин 18, TNF α - фактор некроза опухолей альфа, S-TNF-R1 – растворимый рецептор фактора некроза опухолей 1, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

2.3. Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обрабатывали методом описательной статистики, которая выполнена для всех анализируемых величин в зависимости от типа переменной. Для количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, а также минимальное и максимальное значения. Часть полученных данных представлена в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, описывающее характерный разброс величины. При проведении статистических тестов сравнения для количественных

параметров использовались t-тест Стьюдента для выборок с признаками нормального распределения, критерий Манна-Уитни, межквартильный размах – для выборок с признаками ненормального распределения. Для сравнения в группах использовался поправка на множественные сравнения (поправка Бонферрони, ПБ). В попарных сравнениях поправка Бонферрони рассчитывается по формуле:

$$\text{ПБ} = \frac{0,05}{\text{количество попарных сравнения}}$$

В настоящем исследовании было выполнено 3 попарных сравнения, в связи с чем формула расчёта поправки Бонферрони выглядит следующим образом:

$$\text{ПБ} = \frac{0,05}{3} = 0,017$$

Показатель p value в попарных исследованиях $\leq 0,017$ является статистически значимым.

При статистической обработке данных использовалась «SPSS Statistics v.23» (разработчик - IBM Corporation).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

При анализе характеристик невропатической боли выявлены следующие виды: НБС, БТМС, Симптом Лермитта (СЛ). При НБС наиболее часто боль локализовалась в грудном отделе позвоночника, мышцах бедер и голеней. Реже она встречалась в мышцах верхнего плечевого пояса и поясничном отделе позвоночника.

Продолжительность ЦНБС составляла в среднем $39,8 \pm 3,4$ дня у больных РС и $48,77 \pm 4,2$ дня при ЗСОНМ с момента дебюта симптомов до включения в настоящее исследование. У 63,6% (21/33) пациентов с впервые выявленным ДЗ невропатический болевой синдром выступал одним из первых симптомов, у 36,4% (12/33) пациентов БС возникал при повторных обострениях. При описании БС пациенты использовали следующие характеристики: жгучая, пылающая, распирающая, простреливающая. БТМС локализовались преимущественно в паравертебральных мышцах грудного отдела позвоночника и икроножных мышцах. Определенный процент пациентов испытывал несколько вариантов БС одновременно, особенно НБС в сочетании с БТМС или СЛ.

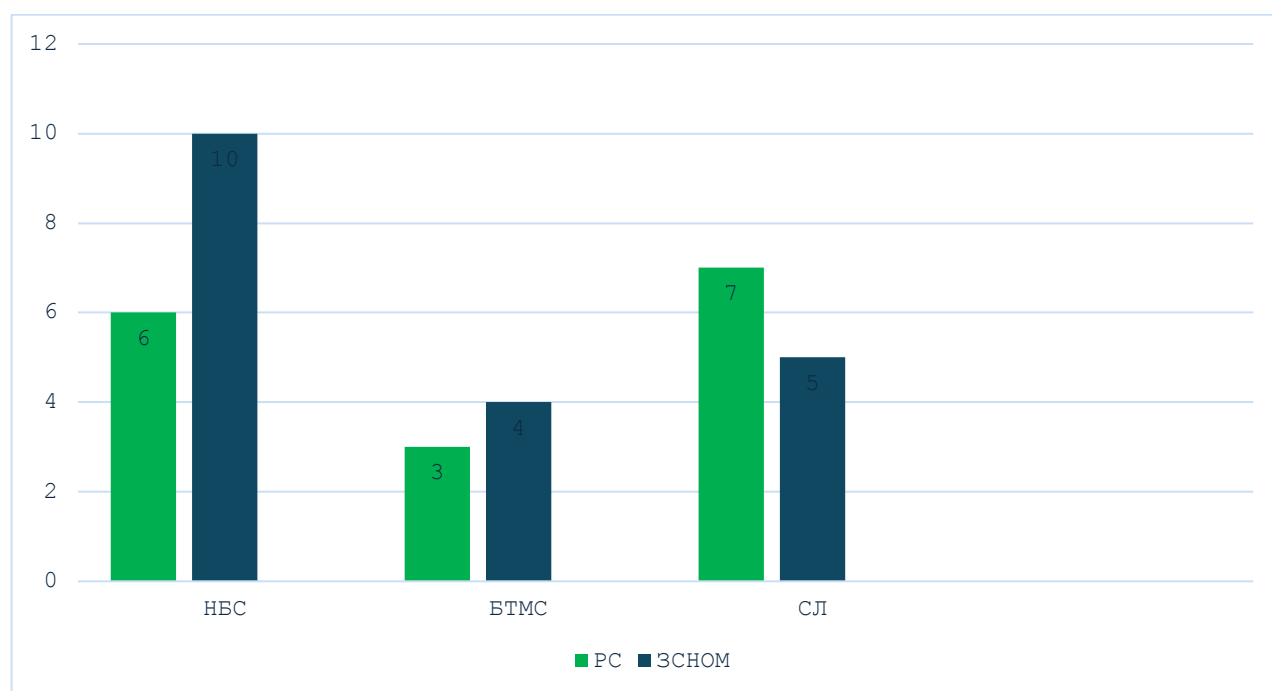
Из качественных характеристик чувствительных нарушений чаще встречались гиперестезия (87%), тактильная аллодиния (42%), различные парестезии (21%). Следует отметить, что у одного пациента могло наблюдаться несколько вариантов чувствительных расстройств.

Оценка интенсивности БС по ВАШ в двух группах значимо различалась: пациенты с ЗСНОМ оценивали свою боль, в среднем, на 7,23 балла, в то время как пациенты с РС на 5,42 балла ($p = 0,011$). По данным опросника DN4, 4 и более положительных ответа набрали 27 больных, 1–3 положительных ответа – 6 пациентов. СЛ встречался у 57% пациентов с РС и у 21% пациентов с ЗСОНМ.

Подробная клиническая характеристика БС представлена в Таблице 4 и на Рисунке 1.

Таблица 4 – Клиническая характеристика БС

Характеристика	Пациенты с РС (n=20)	Пациенты с ЗСОНМ (n=13)	p-value
Продолжительность БС, дни	39,8±3,4	48,77±4,2	0,095
Оценка по 10-ти бальной визуально-аналоговой шкале	5,42±1,8	7,23±1,4	0,011*
Оценка по опроснику DN4:			0,087
- 1-4 положительных ответа;	3	2	
- более 4-х положительных ответов	17	11	
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)			



Примечание: НБС – невропатический болевой синдром; БТМС – болезненные тонические мышечные спазмы; СЛ – симптом Лермита

Рисунок 1 – Структура БС у пациентов с РС и ЗСОНМ (авторский рисунок)

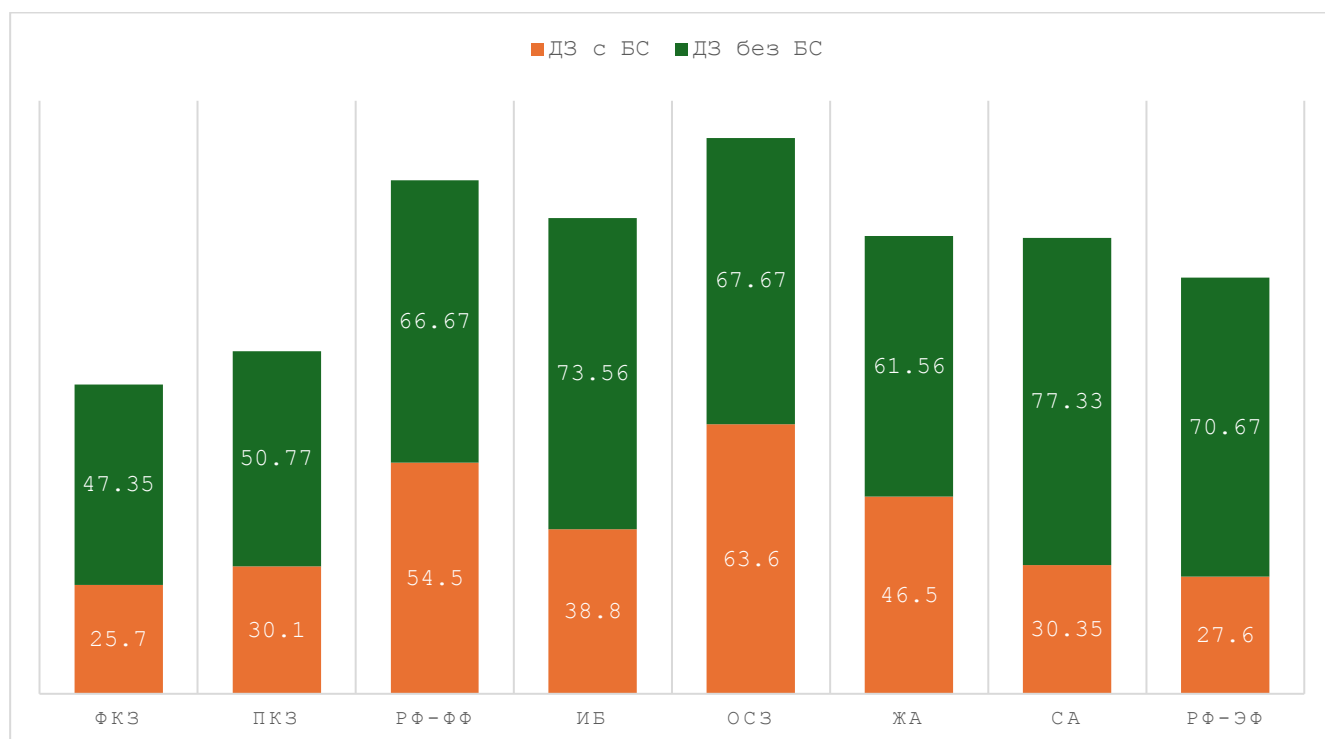
При оценке качества жизни по шкале SF-36 выявлены следующие различия между исследуемыми пациентами с ЦНБС и без него (Таблица 5, Рисунок 2).

Психический компонент здоровья у пациентов с БС был значимо снижен по сравнению с группой без БС ($p=0,0001$) в то время, как при оценке физического компонента здоровья статистически значимые различия не найдены ($p=0,064$). Показатели интенсивности боли ($p=0,001$), социальной активности ($p=0,001$) и ролевого функционирования, зависящего от эмоциональных ($p=0,001$) и физических факторов ($p=0,001$) у пациентов с ДЗ и БС достоверно ниже по сравнению с группой без БС. Данные результаты позволяют предполагать первоочередное влияние наличия и интенсивности БС на психоэмоциональную сферу.

У пациентов с БС статистически значимые различия выявлены в показателях его интенсивности между больными с РС ($47,8 \pm 6,2$ балла) и с ЗСНОМ ($21,7 \pm 4,3$ балла, $p=0,0071$), что позволяет предположить более высокую интенсивность боли у пациентов с ЗСНОМ.

Таблица 5 – Показатели качества жизни по шкале SF-36 у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=35)	p-value
Физический компонент здоровья	$25,7 \pm 10,4$	$47,35 \pm 4,21$	0,064
Психический компонент здоровья	$30,1 \pm 2,6$	$50,77 \pm 3,39$	0,0001*
Физическое функционирование	$54,5 \pm 10,04$	$66,67 \pm 11,28$	0,434
Ролевое функционирование, зависящее от физических факторов	$27,5 \pm 3,31$	$44,22 \pm 5,55$	0,001*
Интенсивность боли	$38,80 \pm 7,27$	$73,56 \pm 6,56$	0,001*
Общее состояние здоровья	$63,6 \pm 9,6$	$67,67 \pm 9,08$	0,76
Жизненная активность	$46,5 \pm 6,58$	$61,56 \pm 6,49$	0,114
Социальная активность	$30,35 \pm 10,37$	$77,33 \pm 6,5$	0,001*
Ролевое функционирование, зависящее от эмоциональных факторов	$27,6 \pm 11,38$	$70,67 \pm 14,74$	0,001*
Примечание: * - значимые межгрупповые различия ($p\text{-value} < 0,05$)			



Примечание: ФКЗ – Физический компонент здоровья; ПКЗ - Психический компонент здоровья; РФ-ФФ – Ролевое функционирование, зависящее от физических факторов; ИБ – Интенсивность боли; ОСЗ – Общее состояние здоровья;

ЖА – Жизненная активность; СА – Социальная активность; РФ-ЭФ – Ролевое функционирование, зависящее от эмоциональных факторов

Рисунок 2 – Показатели качества жизни по шкале SF-36 у обследованных пациентов (авторский рисунок)

Анализ результатов опроса по шкале тревоги и депрессии Бека показал, что депрессия легкой (18 пациентов с ВС и 6 пациентов без ВС) и средней степени тяжести (9 пациентов с ВС и 4 пациента без ВС) статистически чаще встречалась у пациентов с ВС ($p=0,002$). Степень выраженности тревожного расстройства в сравниваемых группах статистически значимых различий не имела.

Данные опроса по шкале тревоги и депрессии Бека указаны в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка тревоги и депрессии по шкале Бека у обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n= 33)	Группа сравнения (n=35)	p-value
Депрессия:			0,002*
- легкая	18	6	
- средней степени тяжести	9	4	
- тяжелая	3	0	
- нет депрессии	2	25	

Продолжение таблицы 6

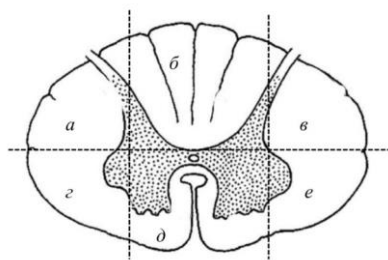
Тревога:			1,000
- легкая	10	12	
- средней степени тяжести	8	8	
- тяжелая	0	1	
- нет тревоги	15	14	
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)			

По результатам анализа большого перечня клинических данных выявлено, что интенсивность БС по ВАШ у пациентов с ЗСОНМ достоверно выше, чем у пациентов в РС. Также у большего процента пациентов БС отмечался в дебюте ДЗ.

Болевой синдром в значительной степени влиял на качество жизни исследуемых пациентов: согласно результатам шкалы SF-36 показатели психического компонента здоровья у пациентов БС были статистически значимо снижены. Из коморбидных психических расстройств у пациентов с БС преобладала депрессия, в то время как показатели тревоги статистически значимо изменены не были.

3.2. Характеристика очагов демиелинизации по результатам магнитнорезонансной томографии

Для более наглядной демонстрации расположения очагов демиелинизации на аксиальных срезах была адаптирована иллюстрация [96] с разделением поперечного среза на 6 зон (Рисунок 3).



Примечание: Схематическое разделение аксиального среза спинного мозга на условные зоны для анализа: а) г) дорсолатеральная правая; б) дорсальная срединная; в) е) дорсолатеральная левая; д) антеральная срединная

Рисунок 3 – Условное разделение поперечного среза спинного мозга на 6 зон [96]

При анализе локализации очагов поражения на аксиальном срезе было выявлено, что у пациентов с БС статистически чаще встречалось поражение дорсолатеральных отделов СМ с вовлечением боковых столбов (19/33 пациентов) по сравнению с группой сравнения (10/35 пациентов, $p=0,019$). Известно, что в дорсолатеральных отделах СМ расположены спиноталамические проводящие пути, что позволяет предположить наличие повышенного риска возникновения БС при данной локализации поражения. Статически значимых различий при сравнении расположения очагов демиелинизации в других отделах СМ в т. ч. и при тотальном поражении, выявлено не было. Расположение ОД на снимках МРТ представлено на рисунках 4, 5, 6, 7.

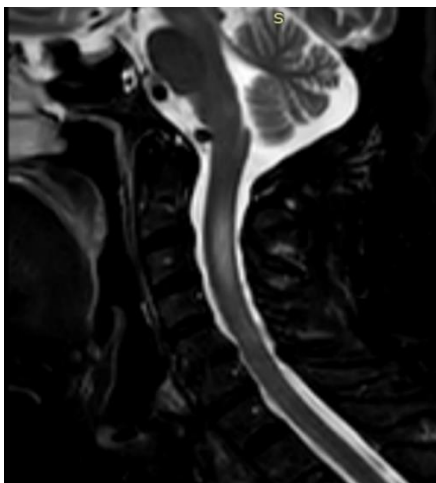


Рисунок 4 – STIR-режим МРТ саггитальный срез шейного отдела спинного мозга (авторский рисунок)

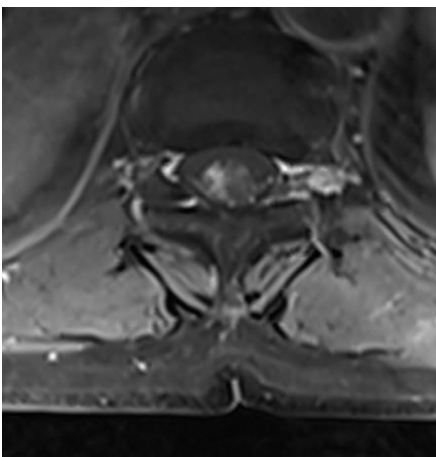


Рисунок 5 – Т1-постконтрастные аксиальные изображения очага демиелинизации (авторский рисунок)

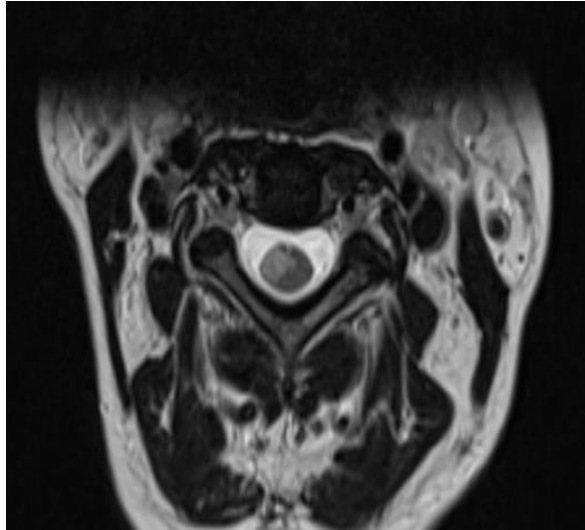


Рисунок 6 – T2-взвешенные изображения очага демиелинизации на уровне шейного отдела спинного мозга, аксиальный срез (авторский рисунок)

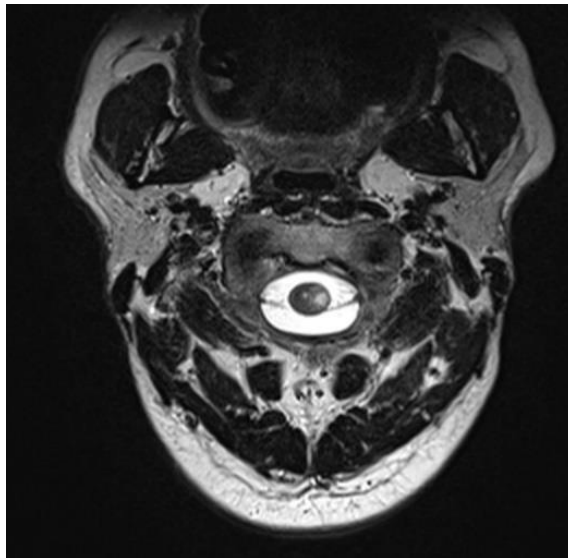


Рисунок 7 – T2-взвешенное изображение очага демиелинизации на уровне шейного отдела спинного мозга, аксиальный срез (авторский рисунок)

При соотношении вида БС и топического расположения очагов демиелинизации была выявлена следующая закономерность: из 19 пациентов с поражением дорсолатеральных отделов СМ у 12 были выявлены клинические признаки НБС, у 8 пациентов диагностировано сочетание невропатической боли и БТМС. Топическое расположение очагов демиелинизации представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Локализация очагов демиелинизации на шейном и грудном уровнях на аксиальных срезах

Локализация поражения	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=35)	p-value
Дорсолатеральная правая зона СМ	19	10	0,019*
Дорсальная срединная зона СМ	6	9	0,737
Антеральная срединная зона СМ	0	2	0,659
Дорсолатеральная левая зона СМ	3	5	0,857
Тотальное поражение СМ	5	9	0,636
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)			

Для выявления возможного влияния размера очагов демиелинизации на возникновение БС были проанализированы параметры протяженности очага в сагиттальных срезах и ширины в аксиальных срезах отдельно для пациентов с ЗСОНМ и РС. Результаты сравнения представлены в таблице 8 и 9.

Таблица 8 – Сравнение размеров очагов демиелинизации у пациентов с ЗСОНМ

Признак	Основная группа пациенты с БС (n=13)	Группа сравнения пациенты без БС (n=11)	p-value
Протяженность очага в сагиттальных срезах, мм	58,4±3,4	42,5±2,8	0,426
Ширина в аксиальных срезах, мм	3,3±1,8	2,4±0,8	0,313

Таблица 9 – Сравнение размеров очагов демиелинизации у пациентов с РС

Признак	Основная группа Пациенты с БС (n=20)	Группа сравнения Пациенты без БС (n=24)	p-value
Протяженность очага в сагиттальных срезах, мм	31,5±4,7	28,7±2,9	0,423
Ширина в аксиальных срезах, мм	3,1±1,4	3,8±0,8	0,766

Подводя итог проведенному анализу, следует подчеркнуть, что единственным статистически значимым различием было наличие дорсолатерального поражения СМ, в то время как анализ параметров

протяженности очага в сагиттальных срезах и ширины в аксиальных срезах у пациентов как с РС, так и с ЗСНОМ, не выявил закономерного влияния указанных параметров на наличие БС.

3.3. Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

При выполнении лабораторной части исследования была сформирована контрольная группа здоровых добровольцев (n=13). Первым этапом изучалась концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови в основной группе, группе сравнения и группе контроля. Для анализа результатов применялась поправка на множественные сравнения (поправка Бонферрони), при которой $p \leq 0,017$. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных пациентов

Показатели	Группа контроля (n=13)	Основная группа (ДЗ и ЦБНС) (n=17)	Группа сравнения (ДЗ без ЦБНС) (n=15)	p
IFN α	0,69 $\pm$ 0,42	0,64 $\pm$ 0,46	2,17 $\pm$ 2,26	p ¹ =0,936 p ² =0,526 p ³ = 0,514
IFN γ	0,03 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,05	p ¹ =0,548 p ² =0,877 p ³ = 0,632
IL-6	0,86 $\pm$ 0,35	2,54 $\pm$ 1,08	1,03 $\pm$ 0,44	p ¹ =0,152 p ² =0,765 p ³ =0,210
IL-8	18,11 $\pm$ 8,11	18,69 $\pm$ 3,56	7,19 $\pm$ 2,61	p ¹ =0,315 p ² =0,148 p ³ =0,016*
IL-10	2,44 $\pm$ 1,5	6,33 $\pm$ 1,75	3,99 $\pm$ 1,42	p ¹ =0,104 p ² =0,461 p ³ =0,331

Продолжение таблицы 10

G-CSF	12,02±3,08	58,92±26,09	17,77±6,13	p ¹ =0,087 p ² =0,411 p ³ =0,140
MCP-1	2507,69±240,37	1964,54±322,53	2462,6±363,12	p ¹ =0,190 p ² =0,918 p ³ =0,317
IL-1β	1,81±1,0	5,71±3,71	0,78±0,47	p ¹ =0,320 p ² =0,362 p ³ =0,202
IL-18	265,77±42,78	264,23±12,29	198,9±23,03	p ¹ =0,972 p ² =0,183 p ³ =0,121
TNFα	0,01±0,01	1,92±0,64	1,46±0,66	p ¹ =0,006* p ² =0,039 p ³ =0,622
S-TNF-R1	1356,15±107,65	2187,69±206,57	1559,7±188,18	p ¹ =0,027 p ² =0,358 p ³ =0,013*
VEGF	362,77±58,61	333,62±62,65	312,7±56,71	p ¹ =0,737 p ² =0,620 p ³ =0,889
Примечание: - p ^{1*} – достоверные различия между группой контроля и пациентами основной группы; - p ^{2*} – достоверные различия между группой контроля и пациентами группы сравнения; - p ^{3*} – достоверные различия между пациентами основной группы и группы сравнения				

При сравнении концентрации цитокинов в сыворотке крови выявлено, что уровень IL8 статистически выше у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения ($p^3 = 0,016$, Рисунок 8). При исследовании концентрации TNFα выявлено ее статистически значимое повышение в основной группе пациентов с ЦНБС по сравнению со здоровыми лицами ($p^1=0,006$), достоверных же различий в концентрации цитокина основной и группы сравнения выявлено не было ($p^3 = 0,622$) (Рисунок 9). Концентрация S-TNF-R1 была выше у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения ($p^3=0,013$) (Рисунок 10).



Рисунок 8 – Концентрация IL8 в сыворотке крови

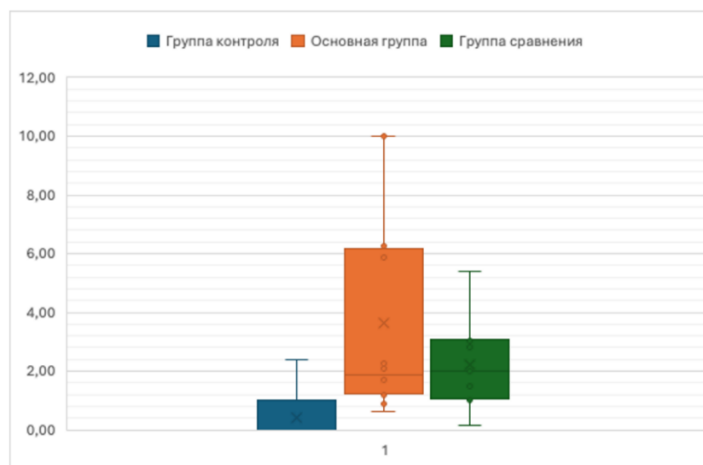


Рисунок 9 – Концентрация TNFα в сыворотке крови

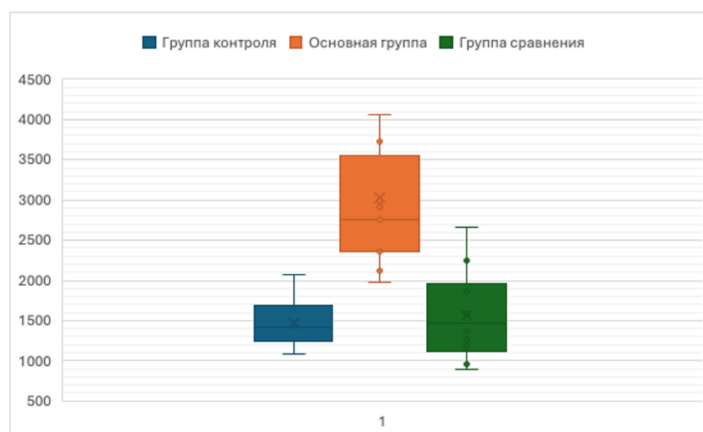


Рисунок 10 – Концентрация S-TNF-R1 в сыворотке крови

Вторым этапом было проведено измерение концентрации ИЛ при спонтанном синтезе и в условиях стимуляции NDV-вирусом. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Концентрация цитокинов при спонтанном синтезе и митоген-индуцированной стимуляции в клеточных культурах крови

		Группа контроля (n=13)	Основная группа (n=17)	Группа сравнения (n=15)	p-value
IFN α	Спонтанный синтез	0,55 $\pm$ 0,10	0,45 $\pm$ 0,22	1,74 $\pm$ 1,46	p ¹ = 0,682 p ² = 0,425 p ³ = 0,392
	Стимуляция вирусом NDV	146,18 $\pm$ 16,49	58,83 $\pm$ 18,71	77,63 $\pm$ 17,34	p ¹ =0,001* p ² =0,009* p ³ = 0,469
IFN γ	Спонтанный синтез	0,37 $\pm$ 0,27	0,1 $\pm$ 0,16	0,38 $\pm$ 0,18	p ¹ = 0,398 p ² = 0,975 p ³ = 0,258
	Стимуляция вирусом NDV	713,62 $\pm$ 294,22	385,2 $\pm$ 93,05	889,10 $\pm$ 338,54	p ¹ = 0,298 p ² = 0,699 p ³ = 0,166
IL-6	Спонтанный синтез	343,35 $\pm$ 176,07	159,61 $\pm$ 45,26	247,29 $\pm$ 131,05	p ¹ = 0,322 p ² = 0,666 p ³ = 0,534
	Стимуляция вирусом NDV	46407,46 $\pm$ 6419,76	28658,77 $\pm$ 7272,46	49237,4 $\pm$ 11882,63	p ¹ = 0,080 p ² = 0,836 p ³ = 0,155
IL-8	Спонтанный синтез	1845,31 $\pm$ 799,35	2451,0 $\pm$ 685,5	1398,4 $\pm$ 668,74	p ¹ = 0,570 p ² = 0,672 p ³ = 0,284
	Стимуляция вирусом NDV	80458,77 $\pm$ 12179,70	36138,08 $\pm$ 7713,95	40960,1 $\pm$ 11010,54	p ¹ =0,005* p ² =0,025 p ³ = 0,723
IL-10	Спонтанный синтез	5,09 $\pm$ 2,09	8,19 $\pm$ 1,70	6,56 $\pm$ 2,31	p ¹ = 0,261 p ² = 0,642 p ³ = 0,576
	Стимуляция вирусом NDV	1252,31 $\pm$ 123,99	3742,15 $\pm$ 391,03	962,1 $\pm$ 196,77	p ¹ =0,002* p ² = 0,226 p ³ =0,003*

Продолжение таблицы 11

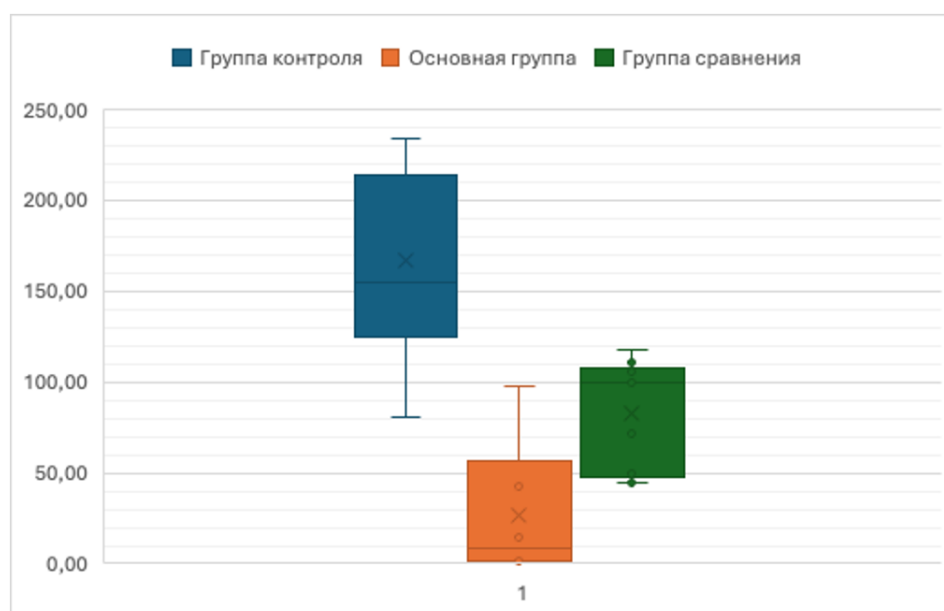
G-CSF	Спонтанный синтез	36,29±25,10	13,51±6,59	10,69±5,84	$p^1 = 0,389$ $p^2 = 0,332$ $p^3 = 0,752$
	Стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	3742,15±891,03	5016,3±1361,57	$p^1 = 0,689$ $p^2 = 0,677$ $p^3 = 0,442$
MCP-1	Спонтанный синтез	3555,08±1083,13	4554,8±1799,08	4369,6±2386,41	$p^1 = 0,638$ $p^2 = 0,759$ $p^3 = 0,951$
	Стимуляция вирусом NDV	5236,46±722,10	17891,38 ±1799,08	5016,3 ±1361,57	$p^1 = 0,007^*$ $p^2 = 0,887$ $p^3 = 0,016^*$
IL-1 β	Спонтанный синтез	42,98±17,99	47,16±14,85	21,59±5,26	$p^1 = 0,859$ $p^2 = 0,840$ $p^3 = 0,017^*$
	Стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	1944,23±511,42	7633,8±3053,13	$p^1 = 0,053$ $p^2 = 0,312$ $p^3 = 0,080$
IL-18	Спонтанный синтез	114,69±9,85	222,08±11,94	163,6±37,6	$p^1 = 0,004^*$ $p^2 = 0,153$ $p^3 = 0,223$
	Стимуляция вирусом NDV	152,3±12,33	547,77±24,06	222,07±54,56	$p^1 = 0,006^*$ $p^2 = 0,224$ $p^3 = 0,002^*$
S-TNF-R1	Спонтанный синтез	479,69±38,32	757,23±140,6	501,9±54,26	$p^1 = 0,069$ $p^2 = 0,741$ $p^3 = 0,105$
	Стимуляция вирусом NDV	896,85±57,63	1337,85±22,68	3423,9±54,56	$p^1 = 0,065$ $p^2 = 0,145$ $p^3 = 0,456$
TNF α	Спонтанный синтез	14,12±8,94	18,82±7,20	9,66±3,54	$p^1 = 0,349$ $p^2 = 0,667$ $p^3 = 0,349$
	Стимуляция вирусом NDV	1845,38±188,66	1407,85±349,45	746,8±106,42	$p^1 = 0,067$ $p^2 = 0,822$ $p^3 = 0,454$

Продолжение таблицы 11

Примечание:

- * p^1 – достоверные различия между группой контроля и пациентами основной группы;
- * p^2 – достоверные различия между группой контроля и пациентами группы сравнения;
- * p^3 – достоверные различия между пациентами основной группы и группы сравнения

При анализе вирус-индуцированного синтеза IFN α отмечено достоверное снижение концентрации у пациентов с ДЗ ($p^1 = 0,001$; $p^2 = 0,009$; Рисунок 11). При сравнении концентрации IFN α в основной группе и группе сравнения статистически значимых различий выявлено не было.

Рисунок 11 – Митоген-индуцированная продукция IFN α

При исследовании концентрации IL8 были выявлены статистически значимые различия только при митогенной стимуляции: у пациентов основной группы и группы сравнения индуцированная продукция IL8 была снижена по сравнению с контрольной группой ($p^1 = 0,005$), несмотря на достоверное повышение содержания IL8 в сыворотке крови в основной группе, в то время как уровень ИЛ при спонтанном синтезе достоверно не различался во всех 3-х анализируемых группах (Рисунок 12).

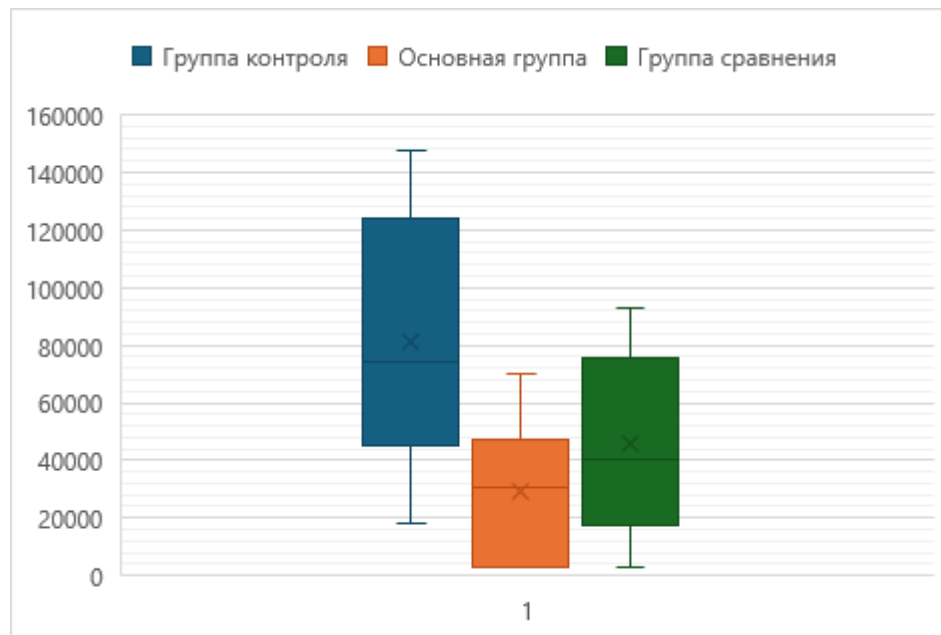


Рисунок 12 – Митоген-индуцированная продукция IL8

При изучении концентрации IL10 при спонтанном синтезе и митоген-индуцированной продукции отмечалось достоверное повышение концентрации при вирус-индуцированной стимуляции у пациентов основной группы по сравнению с 2-мя другими группами исследуемых ($p^1=0,002$; $p^3=0,003$, Рисунок 13), при этом уровень IL10 при спонтанном синтезе был сопоставим с контрольной группой.

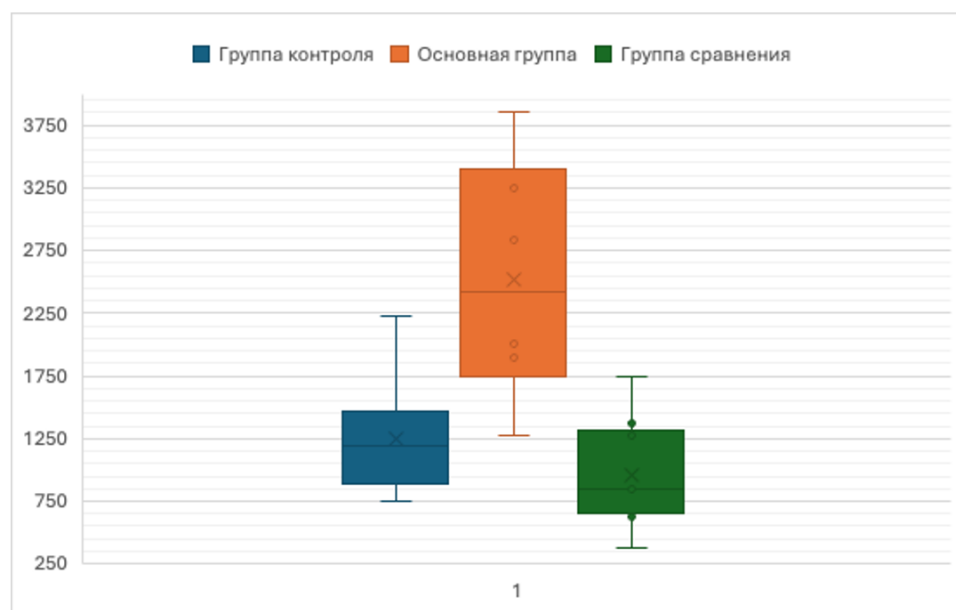


Рисунок 13 – Концентрация IL10 при митоген-индуцированной продукции

Спонтанный синтез IL-1 β был достоверно выше у пациентов основной группы с ЦНБС по сравнению с группой сравнения ($p^3 = 0,017$, Рисунок 14), при этом уровень спонтанного синтеза в 2-х группах по сравнению с группой контроля достоверно не различался ($p^1 = 0,859$; $p^2 = 0,840$). Уровень митоген-индуцированной продукции ИЛ в 3-х исследуемых группах также не имел статистически значимых различий.

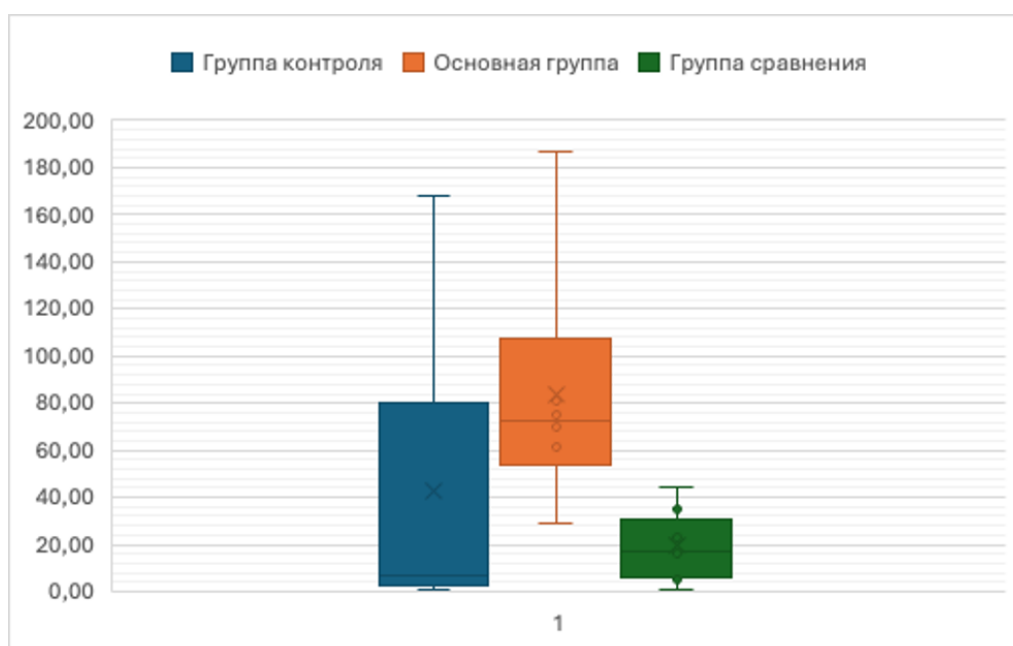


Рисунок 14 – Концентрация IL-1 β при спонтанном синтезе

Уровень IL18 достоверно различался между основной группой и группой контроля. Так в основной группе пациентов с ЦНБС концентрация ИЛ при спонтанном синтезе ($p^1 = 0,004$, Рисунок 15) была достоверно выше по сравнению с группой контроля, в то время как статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения выявлено не было ($p^3=0,223$). При вирус-индуцированной стимуляции концентрация IL18 у пациентов с ЦНБС была достоверно выше ($p^1 = 0,006$; $p^3 = 0,002$, Рисунок 16), как в группе контроля, так и в группе сравнения, что сопоставимо с результатами анализа содержания концентрации цитокина в сыворотке крови.

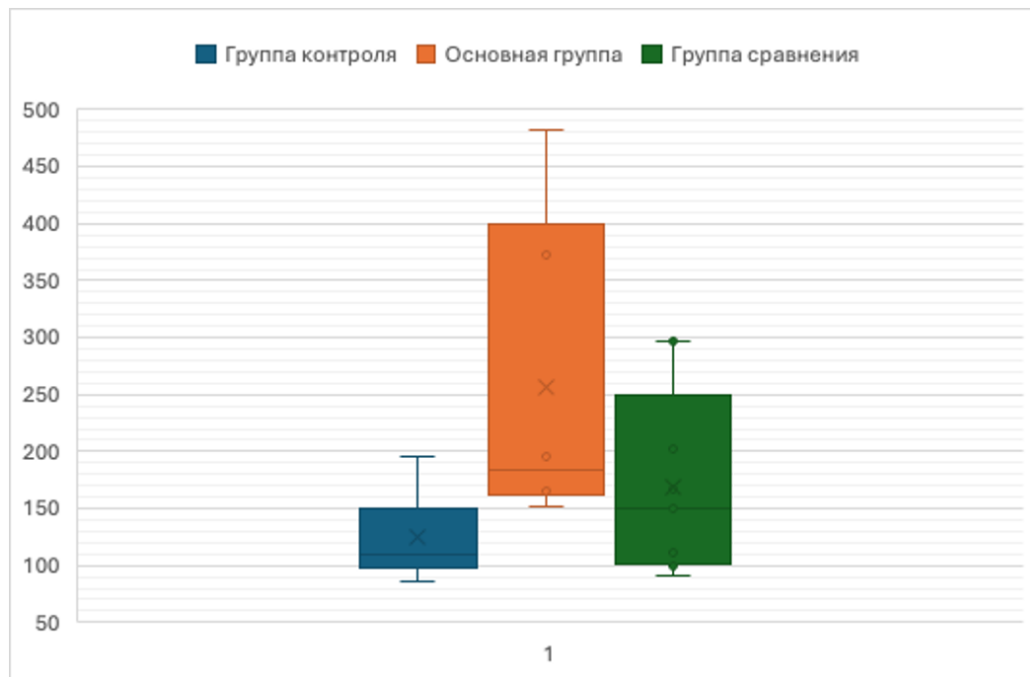


Рисунок 15 – Концентрация IL18 при спонтанном синтезе в сыворотке крови

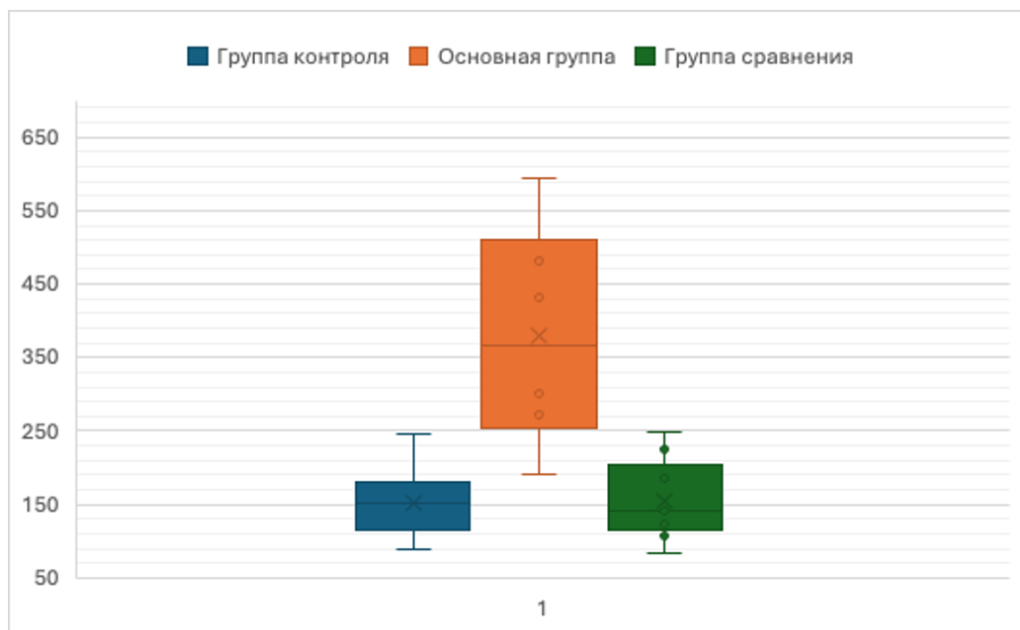


Рисунок 16 – Концентрация IL18 при митоген-индуцированном синтезе

При изучении концентрации MCP-1 отмечаются статистически значимые различия при вирус-индуцированной стимуляции как между основной группой и группой сравнения ($p^3 = 0,016$), так и между основной группой и группой контроля ($p^1 = 0,007$, Рисунок 17).

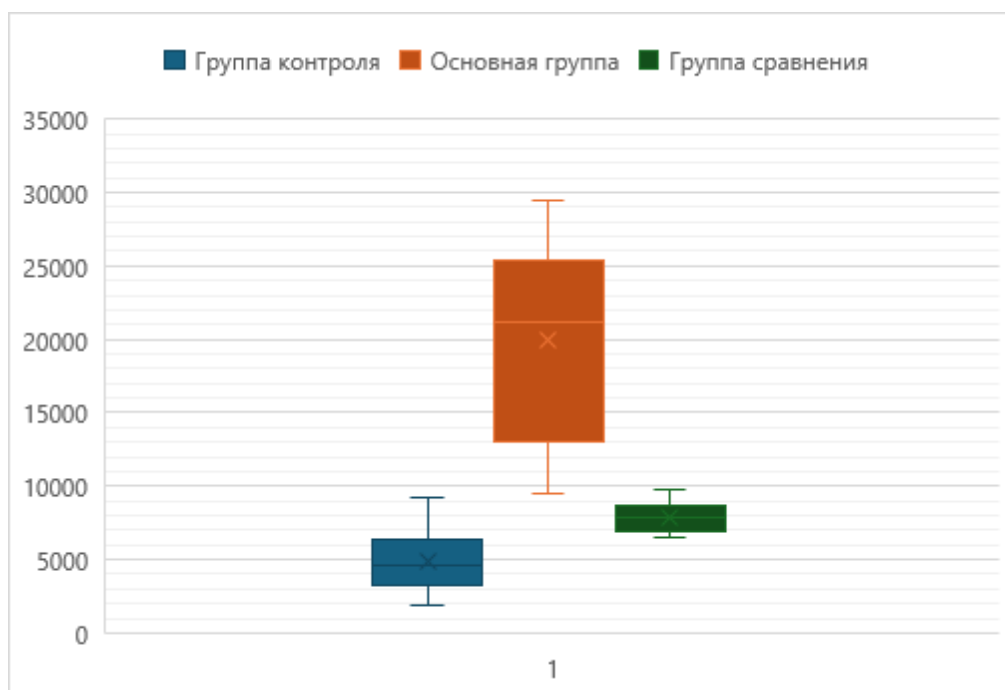


Рисунок 17 – Концентрация MCP-1 при митоген-индуцированной стимуляции

Таким образом, по результатам лабораторного исследования у пациентов с БС были статистически значимо повышены: 1) IL8, S-TNF-R1 в сыворотке крови; 2) IL-1 β при спонтанном синтезе; 3) IL10, MCP-1, IL18 при митоген-индуцированной стимуляции вирусом NDV. Пациенты с ДЗ характеризовались по сравнению с группой контроля повышением концентрации TNF α и снижением IFN α при стимуляции вирусом NDV.

3.4. Анализ факторов, взаимосвязанных со сроками наступления болевого синдрома у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями

Для оценки времени до наступления целевого события и изучения влияния факторов, взаимосвязанных с этим процессом нами был применен анализ выживаемости (Survival analysis). Данный метод оптимален для работы с цензурированными данными (Censored data), когда для части наблюдений целевое событие не зафиксировано к моменту окончания исследования или наблюдение было прервано по иным причинам.

Ключевыми событиями в контексте нашего исследования являются:

1. Факт наличия болевого синдрома (где 0 – боли нет, 1 – боль присутствует);

2. Период времени от момента постановки диагноза до появления болевого синдрома (если событие произошло) или до госпитализации в неврологическое отделение (если событие не случилось), в неделях;

3. Группирующие переменные: наличие у пациентов с ЦНБС и без на МРТ дорсо-латерального расположения очагов в спинном мозге (где 0 – любое другое расположение очагов на МРТ, 1 – дорсо-латеральное расположение); депрессия (где 0 – депрессии нет, 1 – депрессия диагностирована); балл EDSS (где 0 – балл меньше 2,0, 1 – балл больше 2,0); возраст (где 0 – младше 35 лет, 1 – старше 35 лет).

С целью проведения анализа нами были использованы:

1. Кривые Каплан-Майера применялись для построения кривых вероятности наступления БС у пациентов в 2-х группах: пациенты с развившимся ЦНБС (факт совершившего события) и пациенты без ЦНБС (цензурированные данные), также для графического сравнения кривых между группами с различными групповыми переменными (расположение очагов на МРТ, депрессия, балл EDSS, возраст). Статистическая значимость различий между кривыми анализа события в группах оценивалась с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test);

2. Для количественной оценки силы взаимосвязи факторов: поражение дорсолатеральных отделов спинного мозга на МРТ, наличие депрессии, возраст, балл EDSS – на более раннее возникновение боли была построена полупараметрическая регрессионная модель пропорциональных рисков (модель регрессии Кокса, Cox proportional hazards model). Результат представлен в виде отношения рисков (Hazard Ratio, HR, OR) с 95% доверительным интервалом. HR (OR) > 2 будет свидетельствовать, что наличие признака статистически значимо ассоциировано с наступлением болевого синдрома.

При анализе времени наступления болевого синдрома у пациентов с дорсолатеральным поражением СМ на МРТ выявлено, что медиана наступления

события у пациентов с описанным поражением на МРТ составляет 27 дней. По результатам нашего исследования у обследованных пациентов с дорсолатеральным поражением СМ статистически значимых различий при анализе кривых Каплан-Майера не выявлено (ОР 0,90 ДИ 95% [0,44-1,82], $p = 0,763$; Рисунок 18).

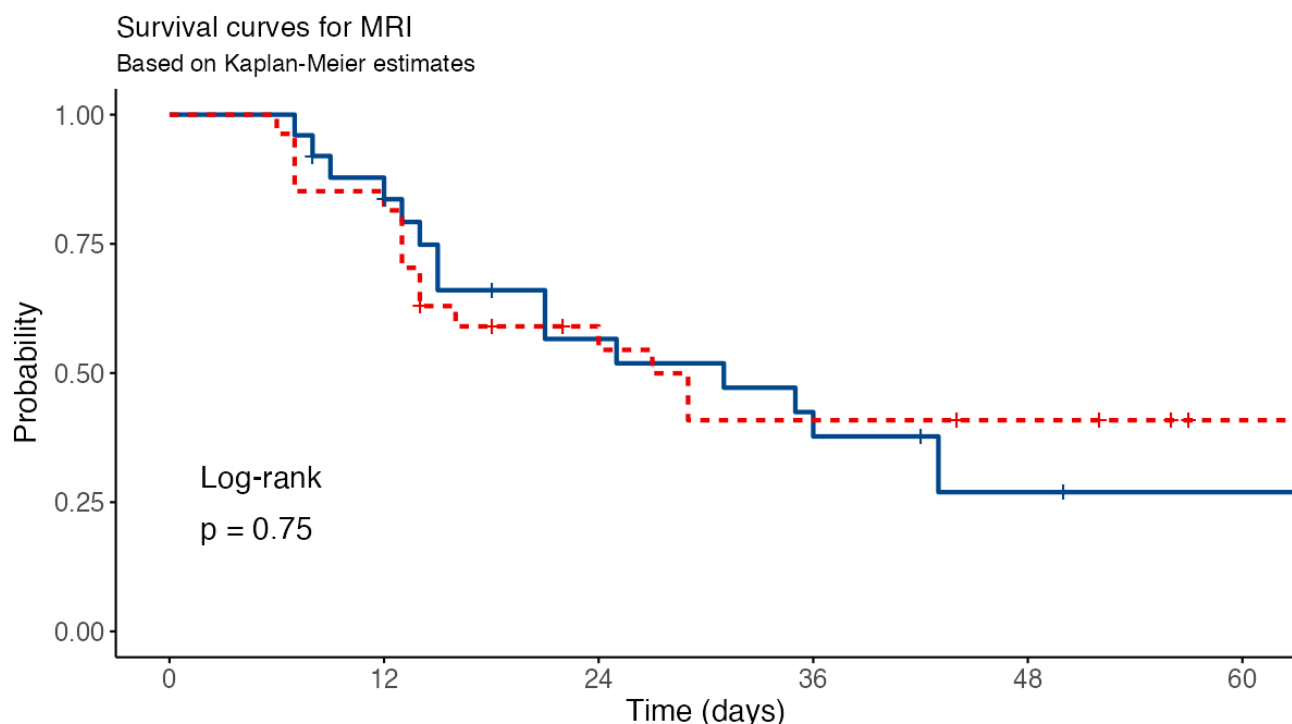


Рисунок 18 – Сравнительный анализ времени наступления БС у обследованных пациентов с дорсолатеральным поражением СМ на МРТ, кривые Каплан-Майера

Настоящее исследование демонстрирует, что наличие депрессии оказывает статистически значимое негативное влияние. Согласно данным, у пациентов с ДЗ и депрессией отмечается более раннее наступление болевого синдрома (Ме – 53 дня, ОР 2,41 ДИ 95% [1,09-5,23], $p=0,030$; Рисунок 19). Также по результатам анализа отмечено, что у пациентов с депрессией и ДЗ в течение 12-ти месяцев вероятность возникновения ЦБНС составляет 86,1% (ДИ 95% [3%-99,7%]).

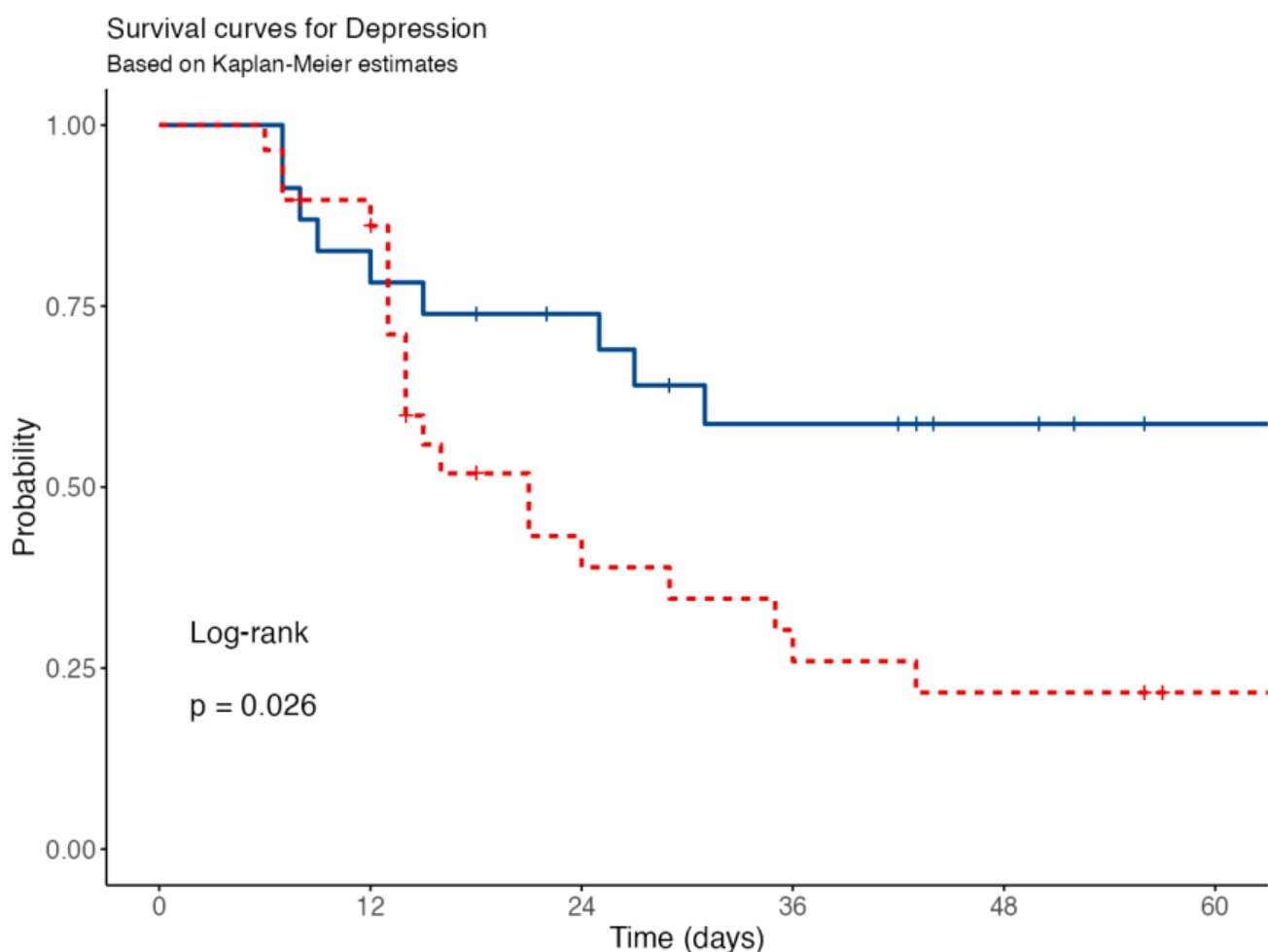


Рисунок 19 – Сравнительный анализ времени наступления БС у обследованных пациентов с депрессией, кривые Каплан-Майера

При оценке времени наступления БС у пациентов в разных возрастных группах (младше и старше 35-ти лет), выявлено, что медиана события у пациентов младше 35 лет составляет 31 день, а у пациентов старше 35 лет – 27 дней. По результатам нашего исследования у пациентов разных возрастных групп статистически значимых различий при анализе кривых Каплан-Майера не выявлено (ОР 0,99 ДИ 95% [0,47-2,06], $p=0,974$; Рисунок 20)

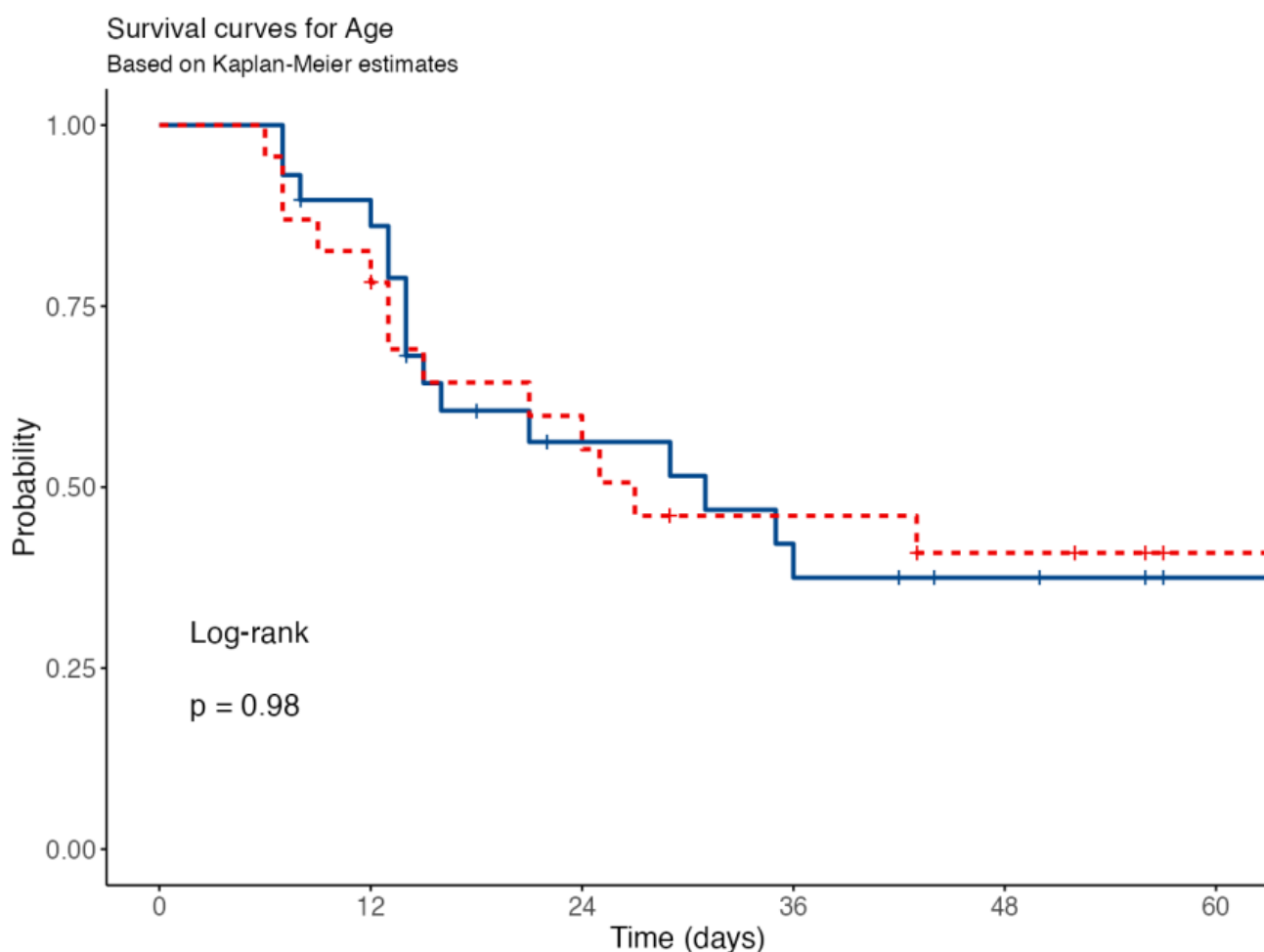


Рисунок 20 – Сравнительный анализ времени наступления БС у обследованных пациентов в разных возрастных группах, кривые Каплан-Майера

В настоящем исследовании была проведена оценка времени наступления болевого синдрома у пациентов с ДЗ в зависимости от величины балла EDSS. Выявлено, что медиана события у пациентов с баллом EDSS менее 2,0 составляет 36 дней, у пациентов с баллом более 2,0-х – 16 дней. У обследованных пациентов с ДЗ с баллом EDSS более 2,0 отмечается статистически значимое более быстрое наступление болевого синдрома (ОР 2,22, ДИ 95% [1,03-4,78], $p=0,041$) (Рисунок 21).

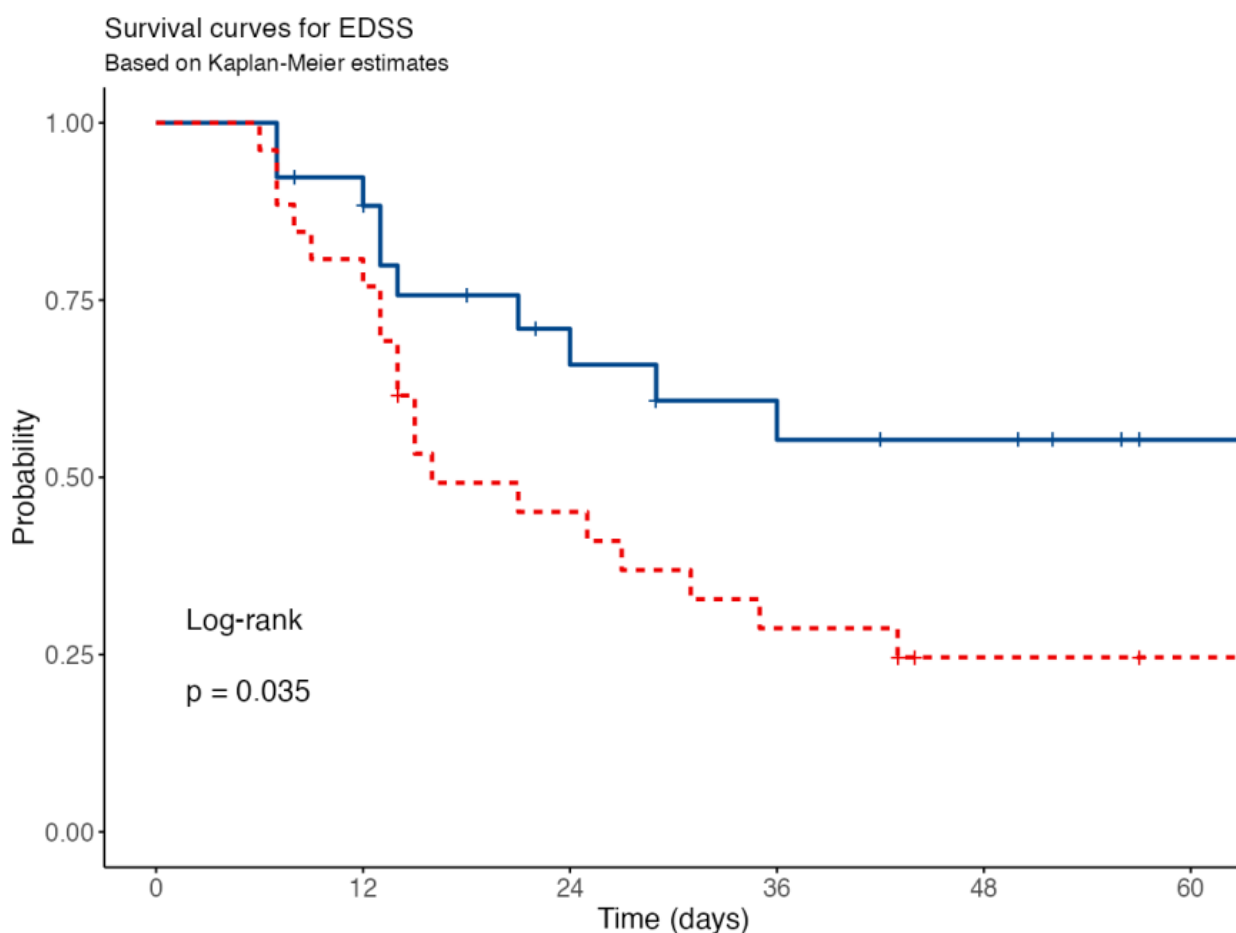


Рисунок 21 – Сравнительный анализ времени наступления болевого синдрома у обследованных пациентов в зависимости от величины балла EDSS, кривые Каплан-Майера

Таким образом, по результатам проведенного анализа времени наступления БС у пациентов с ДЗ можно сделать вывод, что наличие депрессии в рамках коморбидных расстройств, а также более высокая степени инвалидизации по шкале EDSS может выступать факторами, ассоциированными с более ранним наступлением БС.

3.5. Предикторы ранней и отсроченной манифестации болевого синдрома у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями

Для выявления потенциальных факторов, ассоциированных с более ранним развитием БС использовалась собственная база данных, содержащая различные клинические и параклинические показатели пациентов, у которых БС возник не в

дебюте заболевания, а отсрочено. В качестве исходных данных учитывались следующие параметры: демографические характеристики (возраст дебюта ДЗ); клинико-функциональные показатели (продолжительность болевого синдрома, результаты шкалы EDSS, результаты ВАШ); показатели коморбидности (наличие/отсутствие психо-эмоциональных расстройств: тревога, депрессия, результаты шкалы Бека, шкалы SF-36), результаты лабораторно-инструментальной диагностики (определенное расположение очагов демиелинизации по данным МРТ, повышение определенных про- и противовоспалительных цитокинов). Группу 1 составили пациенты, у которых БС возник в течение заболевания, но не в дебюте ($n = 12$), группу 2 – пациенты с БС, возникшим в дебюте заболевания ($n = 21$). Для определения взаимосвязи между возможным развитием БС и исследуемыми показателями использовался метод логистической регрессии.

Группы были закодированы следующим образом: группа 1–1 (боль возникла отсрочено); группа 2–0 (боль возникла в дебюте ДЗ).

Все данные были собраны в сводную таблицу и обработаны. Целью данного анализа являлось выявление наиболее значимых факторов, взаимосвязанных с ранним возникновением болевого синдрома у пациентов с ДЗ с поражением СМ. Все обработанные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Основные клинико-функциональные характеристики пациентов с БС

Показатель	Группа 1 ($n=12$)	Группа 2 ($n=21$)	p-value
Возраст дебюта, лет (Q1-Q3)	24,6 (22; 27,5)	28,4 (26; 30)	0,532
Продолжительность болевого синдрома, дни	46,3 $\pm$ 2,1	32,4 $\pm$ 1,9	0,0003*
Балл EDSS (Q1-Q3)	2,0 (1,5;2,5)	1,5 (1,0;2,0)	0,875
Оценка по ВАШ, баллы	7,3 $\pm$ 2,4	5,9 $\pm$ 1,2	0,605
Оценка по Бека, балл	17,5 $\pm$ 3,7	14,3 $\pm$ 2,4	0,473
Результаты шкалы SF-36:			
- ПКЗ	26,8 $\pm$ 2,1	21,5 $\pm$ 2,8	0,140
- РФ-ФФ	26,4 $\pm$ 3,6	22,8 $\pm$ 3,1	0,454
- ИБ	20,1 $\pm$ 2,4	34,5 $\pm$ 3,2	0,0005*
- СА	28,4 $\pm$ 3,6	21,7 $\pm$ 7,4	0,421
- РФ-ЭФ	19,6 $\pm$ 2,7	25,7 $\pm$ 3,7	0,192

Продолжение таблицы 12

Дорсолатеральное расположение ОД в СМ	11	8	0,003*
Концентрация IL-1 β :			
- в сыворотке крови	5,21 $\pm$ 2,43	4,11 $\pm$ 3,54	0,799
- при спонтанном синтезе	32,21 $\pm$ 11,8	28,14 $\pm$ 8,9	0,784
- при стимуляции вирусом NDV	2044,6 $\pm$ 211,42	1778,32 $\pm$ 112,3	0,274
Концентрация IL-8			
- в сыворотке крови	17,21 $\pm$ 1,46	17,71 $\pm$ 2,67	0,870
- при спонтанном синтезе	1854,21 $\pm$ 224,54	2658,0 $\pm$ 280,5	0,003*
- при стимуляции вирусом NDV	37138,28 $\pm$ 5721,75	29456,31 $\pm$ 4345,2	0,293
Концентрация IL-18			
- в сыворотке крови	192,68 $\pm$ 7,59	278,73 $\pm$ 8,34	0,0001*
- при спонтанном синтезе	212,28 $\pm$ 8,4	201,29 $\pm$ 9,54	0,391
- при стимуляции вирусом NDV	499,26 $\pm$ 34,1	564,31 $\pm$ 26,7	0,143
Концентрация TNF α			
- в сыворотке крови	1,78 $\pm$ 0,44	1,03 $\pm$ 0,29	0,146
- при спонтанном синтезе	15,68 $\pm$ 3,20	14,42 $\pm$ 3,4	0,728
- при стимуляции вирусом NDV	1511,15 $\pm$ 221,25	1243,04 $\pm$ 115,8	0,291
Иммуномодулирующее лечение	9	0	0,007*
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)			

Как видно из представленной таблицы, группа 1 имела достоверные различия по следующим функциональным параметрам: продолжительность болевого синдрома ($p=0,0003$), баллы ИБ по шкале SF-36 ($p=0,0005$), дорсолатеральное расположение очагов по данным МРТ ($p=0,003$), а также концентрации определенных провоспалительных цитокинов: IL18 в сыворотке крови ($p = 0,0001$), IL8 при спонтанном синтезе ($p=0,003$). Также 9/12 пациентов из группы 1 получали иммуномодулирующее лечение ($p=0,007$).

Данные показатели были выбраны для дальнейшей обработки. Вторым этапом отбора критериев была проведена оценка параметров методом логистической регрессии (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты анализа методом логистической регрессии

Показатели	Коэффициент	Стандартная ошибка	t	p-value
Продолжительность болевого синдрома	-0,324	0,176	0,502	0,096
Балл ИБ по шкале SF-36	0,073	0,077	1,00	0,304
Дорсолатеральное расположение очагов на МРТ	0,250	0,168	1,49	0,167
Концентрация IL-18 в сыворотке крови	1,20	0,490	2,449	0,035*
Концентрация IL-8 при спонтанном синтезе	4,49	0,622	7,72	<0,001*
Приём иммуномодулирующей терапии	0,273	0,488	0,599	0,558
Примечание: * - значимые межгрупповые различия (p-value < 0,05)				

По уровню значимости судили о возможности включения рассматриваемого параметра в дальнейший анализ. Если р-значение было меньше 0,05, то параметр считался значимым, и переменная оставалась в анализе. Как видно из Таблицы 12 потенциально могут влиять на возникновение БС повышенная концентрация IL-18 и IL-8.

Был проведен ROC-анализ (англ. - receiver operating characteristic) для определения значимости данных параметров – график представлен на рисунке 22 и 23.

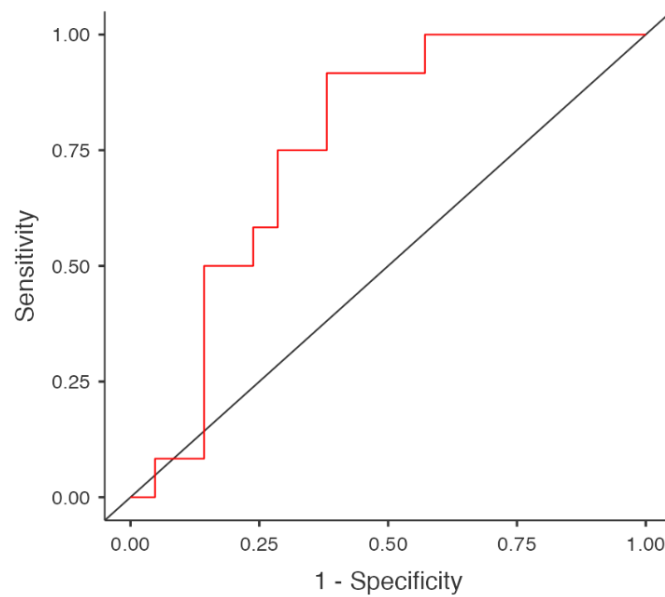


Рисунок 22 – Оценка прогностической значимости повышения концентрации IL18 с помощью ROC-анализа

Согласно расчетам, площадь под ROC-кривой составляет 0.758, что говорит о приемлемом качестве модели и относительно высокой вероятности правильного прогноза. В результате расчетов чувствительность (Se) составила 0,500, а специфичность (Sp) – 0,810. Диагностическая значимость – 69,7% (Рисунок 23).

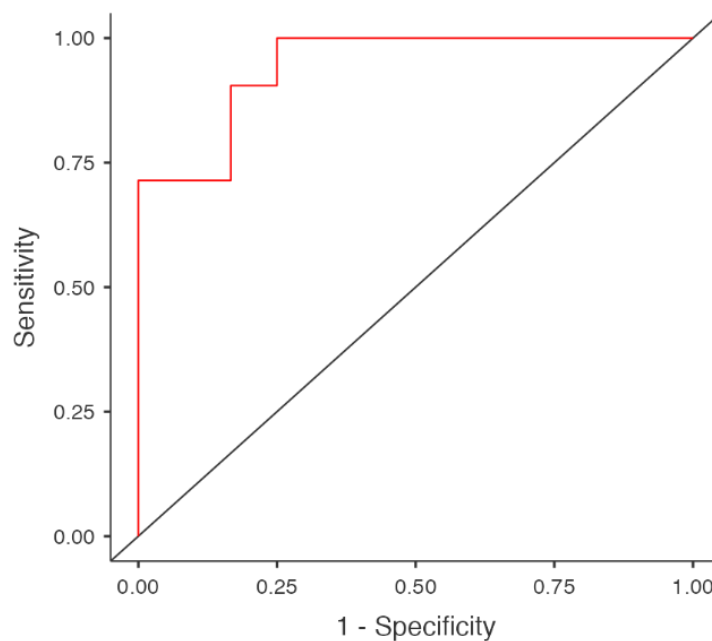


Рисунок 23 – Оценка прогностической значимости повышения концентрации IL8 с помощью ROC-анализа

Обнаружена умеренная положительная корреляционная связь между концентрацией в сыворотке крови $\text{TNF}\alpha$ и интенсивностью БС ($r=0,449^*$ $p=0,005$, Рисунок 24).

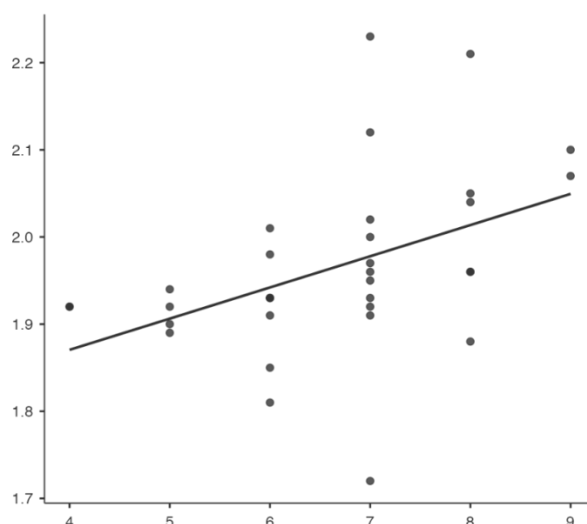


Рисунок 24 – Корреляция выраженности БС и концентрации в сыворотке $\text{TNF}\alpha$ (по оси X – ВАШ, баллы; по оси Y - $\text{TNF}\alpha$)

Также при проведении данного анализа обнаружена умеренная положительная корреляционная связь между концентрацией S-TNF-R1 в сыворотке крови и интенсивностью БС ($r = 0,314$, $p=0,037$, Рисунок 25).

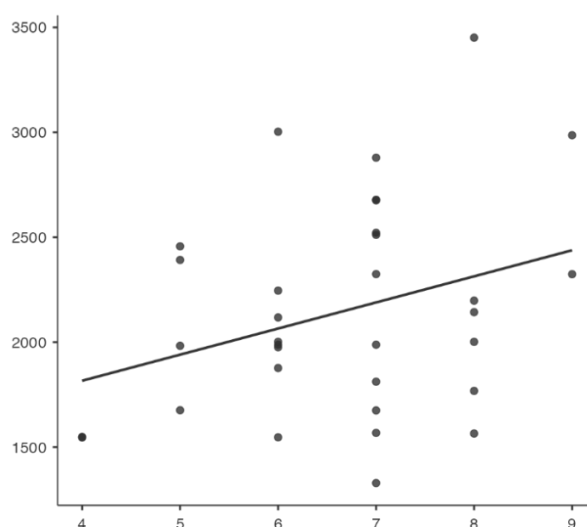


Рисунок 25 – Умеренная положительная корреляционная связь между концентрацией в сыворотке крови S-TNF-R1 и интенсивностью БС по ВАШ (по оси X – ВАШ, баллы; по оси Y - S-TNF-R1)

Для остальных показателей ИЛ достоверно значимых корреляционных связей выявлено не было.

Таким образом, по результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что $\text{TNF}\alpha$ и S-TNF-R1 участвуют не только в инициации и поддержании БС у пациентов с ДЗ, но также поддерживают и стойко высокую интенсивность боли.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демиелинизирующие заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Распространенность ДЗ (РС и ЗСОНМ) в мире продолжает неуклонно расти, что превращает их в одну из наиболее экономически и социально значимых проблем современной неврологии [18, 115].

Болевой синдром является одним из наиболее частых симптомов в структуре ДЗ. По данным большинства исследований, до 70% пациентов с РС и до 86% пациентов с ЗСНОМ испытывают БС [6, 19, 116]. Несмотря на этот факт, боль часто остается недооцененной проблемой в клинической практике на фоне других неврологических симптомов (например, поражение двигательной сферы), БС напрямую коррелирует со снижением качества жизни, развитием коморбидных психических расстройств (таких как тревога и депрессия), а также развитием социальной дезадаптации [23, 117, 118, 119].

Кроме того, БС обладает широким полиморфизмом симптомов и клинических проявлений, что может привести к диагностическим сложностям, и, впоследствии, неверной лечебной тактике.

Другой стороной проблемы является отсутствие валидированных клинико-диагностических критериев, специфических для ЦНБС. Большое количество оценочных шкал и тестов разработаны для оценки периферической невропатической боли. Отсутствие стандартов может затруднять проведение широких исследований, направленных на изучение патогенеза ЦНБС, замедляя разработку оптимальных протоколов терапии.

Таким образом, существует очевидная потребность в более детальном изучении клинических характеристик ЦНБС, разработки четких диагностических критериев.

В данном исследовании было проведено изучение клинических особенностей ЦНБС, связи с коморбидными психическими расстройствами, изучены возможные нейровизуализационные и лабораторные маркеры.

В исследовании приняли участие 68 пациентов с установленным ДЗ: 33 пациента с сопутствующим ЦНБС, 35 пациентов – без такового.

В рамках исследования был проведен подробный анализ фенотипов и клинических характеристик ЦНБС. Результаты показали, что интенсивность БС у пациентов с ЗСНОМ превышала таковую у пациентов с РС, что подтверждается другими исследованиями [23, 63, 68]. Исследователи связывают наличие более тяжелого ЦНБС у пациентов с ЗСНОМ, в первую очередь, с более обширным поражением СМ, причем именно серого вещества [19, 23]. Преимущественное вовлечение ноцицептивного пути в сером веществе может способствовать тому, что НБ у пациентов с ЗСНОМ будет более выраженной, чем у пациентов с РС [23, 120]

Также интересным явился тот факт, что у большего процента пациентов (63,3%) с впервые выявленным ДЗ болевой синдром выступал одним из первых симптомов, а у 36,4% пациентов БС возникал при повторных обострениях. Похожие данные демонстрировали ряд исследований. Solaro S. и соавт. в своем исследовании указали, что у значительной части пациентов с РС боль возникала еще до постановки диагноза, что доказывает факт прямой связи БС с процессами демиелинизации [121]. Для ЗСНОМ БС также зачастую является манифестным симптомом. Ряд исследований показал, что у большого числа пациентов БС возникал до развертывания классической клинической картины поперечного миелита [122].

Другим важным аспектом изучения клинических проявлений ЦНБС у пациентов с ДЗ было изучение взаимосвязи с коморбидными психическими расстройствами, а также степень влияния БС на качество жизни пациентов [90]. Было показано, что у пациентов с БС в структуре психических расстройств достоверно чаще встречается депрессия разной степени выраженности, что также

демонстрируется в других крупных исследованиях [123, 124]. Считается, что ДЗ самостоятельно могут выступать провоцирующим фактором психоэмоциональных расстройств (ПЭР) [125, 126]. Риск возникновения депрессии в течение жизни у пациентов с ДЗ составляет 25-50%, а тревожных расстройств до 30-40%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции [127]. Интересным является тот факт, что показатели тревоги и депрессии у пациентов с ЗСОНМ могут быть выше таковых при РС, что может объясняться более внезапным и тяжелым дебютом заболевания, а также зачастую непредсказуемым течением [128]. При наличии в клинических проявлениях БС риск развития психоэмоциональных расстройств (ПЭР) значительно увеличивается. Так, исследователи подчеркивают общность патогенетических механизмов ХБС и ПЭР через феномен сенситизации: боль усугубляет депрессию и тревогу, а депрессия в свою очередь снижает болевой порог и усиливает восприятие боли [123]. Однако в нашем исследовании показатели тревоги в 2-х группах сравнения достоверных различий не имели. Присутствие БС также снижает функциональную активность и приводит к уменьшению социальных связей. В исследовании был проведен анализ опросника SF-36, который показал снижение психического компонента здоровья, что может коррелировать с данными по анализу коморбидных ПЭР, а также снижение социальной активности. Jain D. и соавторы в своем исследовании показали, что не только наличие БС, но и более высокая интенсивность в значительной степени снижают социальную адаптацию пациентов [127].

Одним из перспективных направлений в изучении клинко-диагностических критериев ЦНБС является выявление особенностей топического расположения очагов демиелинизации на МРТ [129]. На настоящий момент научные данные по этому вопросу немногочисленные и противоречивые.

Считается, что боль возникает не при любом очаге, а при поражении специфических структур. Небольшое количество исследований указывает на преимущественное поражение дорсальных рогов спинного мозга и боковых столбов, где преимущественно проходят спинно-таламические тракты (СТТ) [19,

23]. Данная точка зрения подтверждена и нашим исследованием – у большей части пациентов ОД локализованы в дорсолатеральных отделах спинного мозга [130]. Однако, с учетом наличия пациентов с аналогичным поражением СМ ($n = 19$), не страдающих болью, можно сделать вывод, что поражение СТТ является важным, но не строго обязательным условием возникновения БС. Еще одной точкой зрения является тот факт, что протяженность очага миелита может быть ассоциирована с большей площадью поражения спинно-таламического тракта, соответственно, с большим риском возникновения БС [131]. Наиболее актуален этот тезис для пациентов с ЗСОНМ, у которых поражение СМ принимает форму продольно распространенного поперечного миелита. Нельзя исключить возможность, что в том числе из-за более обширного поражения СМ ЦНБС при ЗСОНМ протекает более тяжело [131], однако есть исследования, которые не находят связи между объемом поражения СМ и возникновением БС [98]. В нашем исследовании также не выявлено достоверных различий в размерах ОД в сагиттальных и аксиальных срезах на МРТ в группах обследованных пациентов. Исходя из анализа отечественной и зарубежной литературы, а также результатов собственного исследования, можно сделать вывод, что в настоящее время данная тема требует дальнейшего углубленного изучения.

Считается, что одним из ведущих патофизиологических механизмов ЦНБС является нейровоспаление, которое реализуется путем микроглиальной и астроцитарной активации, в том числе через выработку различных воспалительных цитокинов [132, 133, 134]. Накоплено определенное количество исследований, демонстрирующих связь определенных ИЛ как с ДЗ, так и с ЦНБС.

В нашей работе уровень провоспалительных цитокинов исследовался в сыворотке крови, при спонтанном синтезе (*ex vivo*, без стимуляции) и вирус-индуцированной стимуляции (*in vivo*, NDV-вирусом, вирус болезнь Ньюкасла). Данный анализ позволяет оценить «базовый уровень» системного воспаления и функциональный резерв иммунной системы. Считается, что при спонтанном синтезе оценивается уровень текущего системного воспаления, а при NDV-вирус

индуцированной продукции – функциональная сохранность иммунной защиты [135].

По результатам анализа было выявлено повышение IL-1 β у пациентов с ЦНБС, что коррелирует с большим количеством исследований.

Считается, что IL-1 β является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в формировании механизмов центральной сенситизации [11, 44]. Исследования показали, что ИЛ-1 β является мощным активатором микроглии в спинном мозге, запуская множество внутриклеточных реакций, таких как активация натриевых каналов и некоторых рецепторов, например, TRPV1 - рецепторов к капсаицину, повышение возбудимости которых приводит к ощущению жжения [136]. Важно, что данный ИЛ повышен именно при спонтанном синтезе, что отражает активное текущее нейровоспаление у пациентов с ЦНБС.

Интересным является факт, что у пациентов с ДЗ (как с БС, так и без) был достоверно снижен IFN α при вирус-индуцированном синтезе. Так как NDV-индуцированная продукция отвечает за функциональную сохранность иммунной системы, можно сделать вывод, что снижение его обусловлено хроническим длительно текущим нейровоспалением, которое напрямую влияет на степень иммунного ответа, что подтверждается рядом исследований [137].

Результат анализа концентрации цитокинов выявил достоверное повышение MCP-1 при NDV-индуцированном синтезе у пациентов с ЦНБС. Согласно исследованиям, MCP-1 является одним из важных хемокинов, напрямую участвующих в активации микроглии в спинном мозге [138]. Рецепторы CCR2, через которые MCP-1 связывается в процессе глиальной активации, также экспрессируются на телах чувствительных нейронов задних рогов СМ, что при связывании с MCP-1 напрямую повышает возбудимость нервных клеток, способствуя центральной сенситизации [139]. В исследовании Michael A Thacker и соавторами связь MCP-1 с рецептором CCR2 показали на экспериментальной модели НБС у мышей [140]. Одним из интересных фактов в отношении MCP-1 является гипотетическая корреляция концентрации данного хемокина с

выраженностью БС. Вероятное влияние на интенсивность БС МСР-1 реализует за счет прямого включения в 2 основных механизма формирования ЦНБС: глиальная активация и воздействие на нейроны. Соответственно, МСР-1 можно рассматривать как потенциальный биомаркер более тяжелого течения ЦНБС у пациентов с ДЗ [140, 141]. В нашем исследовании была также изучена корреляция между интенсивностью БС и концентрацией МСР-1, однако данная гипотеза не была подтверждена, достоверной связи не выявлено.

В контексте обсуждения нейровоспаления нельзя не отметить такой ИЛ как TNF- α . Анализ данных позволяет утверждать, что данный провоспалительный цитокин играет чрезвычайно важную роль в инициации и поддержании ЦНБС.

Экспериментальное исследование Kim N.R. и соавт. продемонстрировало, что эпидуральное введение антител к TNF- α значительно уменьшало боль и гипералгезию у мышей с моделью НБС [141].

По данным другого исследования была продемонстрирована повышенная концентрация группы цитокинов, в том числе и TNF- α , в ответ на острое периферическое повреждение нерва у мышей, что сопровождалось болевым поведением [142]. Данные нашего исследования полностью подтвердили участие TNF- α в механизмах демиелинизации, т.к. у всех пациентов по сравнению с группой контроля было обнаружено его повышенное содержание, но достоверных изменений концентраций в основной и группе сравнения получено не было.

Помимо TNF- α , у пациентов с ЦНБС была повышена концентрация S-TNF-R1 в сыворотке крови. S-TNF-R1 является естественным антагонистом TNF- α , его основная биологическая функция – подавлять активность TNF- α , тем самым контролируя процессы нейровоспаления [143]. Зачастую S-TNF-R1 повышается в сыворотке крови у пациентов с ДЗ в момент обострения заболевания. Также существуют мнения исследователей, которые могут соответствовать и результатам нашего исследования. Есть исследования, предполагающие опосредованную связь между концентрацией S-TNF-R1 и наличием ЦНБС через выраженность воспалительного процесса в ЦНС – считается, чем более выражено

нейровоспаление, тем выше риск возникновения ЦНБС, а тяжесть нейровоспаления может отражать содержание S-TNF-R1 [144]. Aderka D. и соавторов в своей работе, посвященной изучению механизмов активности TNF- α , одними из первых написали о возможном парадоксальном провоспалительном эффекте S-TNF-R1 - в экспериментальных условиях при низких концентрациях TNF- α S-TNF-R1 не подавлял, а наоборот усиливал и пролонгировал действие ИЛ, что может выступать условием для поддержания стабильного уровня нейровоспаления [145]. Интересным является факт, что при изучении возможной корреляции концентрации ИЛ с интенсивностью НБС была выявлена достоверная связь для TNF- α и S-TNF-R1, что может также объясняться их участием в инициации и поддержании нейровоспаления, а также прямую корреляцию с его тяжестью по данным литературных источников [144, 145]. Данный результат требует дальнейшего изучения с целью обнаружения потенциальных мишеней для терапии.

Анализируя роль IL1- β , TNF- α и IL6, нельзя не упомянуть о концепции «нейропатической триады» - ряд исследователей считает, что именно данной триаде цитокинов отведена ключевая роль в активации нейронов дорсальных рогов спинного мозга [143]. Полученные нами данные не в полной степени согласуются с выводами Scholz J. и соавторов о наличии «нейропатической триады», так как не было получено достоверных данных о повышении концентрации IL6 у пациентов с ЦНБС ни при спонтанном синтезе, ни при вирус-индуцированной стимуляции. Несмотря на то, что IL-6 является одним из классических «болевых» цитокинов [45, 53], в основе полученных результатов может лежать несколько причин. Одной из причин является особенности синтеза IL-6 – большую часть ИЛ синтезируют астроциты и микроглия ЦНС, в то время как ГЭБ может препятствовать массивному выбросу цитокинов в системный кровоток. У пациентов с ДЗ и ЦНБС концентрация IL-6 в спинномозговой жидкости (СМЖ) может быть повышенной, в то время как в сыворотке крови клинически значимых изменений не будет выявлено. В рамках настоящего исследования концентрации

IL-6 в СМЖ не осуществлялось. Другой причиной может быть временной срок – в ряде случаев болевой синдром может возникать отсрочено (что наблюдается у ряда пациентов в настоящем исследовании), в момент развития стойкого хронического длительно текущего воспаления, когда продукция цитокинов не такая активная, как в острую фазу. Зачастую, пик продукции IL-6 приходится именно в фазу появления новых ОД [146]. Существуют также исследования, демонстрирующие, что прием глюкокортикоидов подавляет выработку IL-6. Из 17 пациентов с ЦНБС только пять человек были с впервые установленным диагнозом и не получали ранее терапию глюкокортикоидами. Уровень ИЛ6 снижается при депрессии [92], зависит от количества употребляемой пищи, содержащей холин [46]. Данные факторы нами не учитывались.

IL-8 является провоспалительным хемокином, рецепторы к которому (CXCR1 и CXCR2) экспрессируются на нейронах и микроглии ЦНС, в том числе в дорсальных рогах спинного мозга [147]. Наше исследование продемонстрировало увеличение концентрации IL8 в сыворотке крови, а также при NDV-индуцированной стимуляции у пациентов с ЦНБС, что подтверждает фундаментальные исследования о важной роли IL-8 в поддержании нейровоспаления и БС. Немаловажным является факт изучения возможной блокады рецепторов CXCR1\2 с противоболевой целью, что делает IL-8 потенциальной мишенью для таргетной терапии БС [148, 149], однако исследований по изучению применения блокаторов рецепторов IL-8 у пациентов с ЦНБС и ДЗ не проводилось, что делает данный вопрос одним из перспективных направлений для дальнейшего изучения.

По данным настоящего исследования у пациентов с ЦНБС наблюдалось повышение IL-18. Интересным является результат регрессионного анализа, который продемонстрировал - повышение концентрации IL18 и IL8 у пациентов с ДЗ может выступать фактором, взаимосвязанным с более ранним развитием БС. В настоящий момент времени фундаментальных отечественных или зарубежных

исследований, подтверждающих эту теорию, нет, что создает потенциальную мишень для будущего изучения.

Согласно результатам исследования, помимо S-TNF-R1, из противовоспалительных цитокинов у пациентов с ЦНБС была повышена концентрация IL10 при вирус-индуцированной стимуляции. Традиционно IL10 считается одним из ключевых противовоспалительных цитокинов, участвующим в регуляции иммунного ответа и подавлении нейровоспаления при ДЗ. IL10 напрямую ингибирует активацию микроглии и макрофагов в ЦНС, тем самым предотвращая выброс провоспалительных ИЛ [150]. С нашей точки зрения, наиболее правдоподобной причиной повышения концентрации IL10 является именно активные процессы подавления воспаления в ЦНС, что в свою очередь может потенциально обладать противоболевым эффектом. Важно подчеркнуть, что были проведены экспериментальные исследования, направленные на изучение противовоспалительного и противоболевого действия IL10. Согласно исследованию Erin D. Milligan и соавторов, целенаправленное введение аденовирусного вектора, кодирующего IL10 интратекально приводило к повышению IL10 в СМЖ у мышей с моделью ДЗ и НБС, что в свою очередь сопровождалось уменьшением выраженности гипералгезии и аллодинии [151]. Также считается, что недостаточность IL10-опосредованных механизмов подавления воспалительных процессов, может способствовать более агрессивному течению ДЗ [152]. Подобные научные факты, которые подтверждаются и в нашем исследовании, представляют IL10 как потенциальную и перспективную мишень для новых терапевтических тактик.

В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ факторов, взаимосвязанных со временем наступления боли, по результатам которого определено, что наличие депрессии ассоциировано с более быстрым наступлением ЦНБС у пациентов с ДЗ. Выявленная взаимосвязь может объясняться как влиянием коморбидных психосоматических расстройств на приверженность к лечению, восприятие болезни в целом, так и общностью

патофизиологических механизмов, например, влияния депрессии на формирование процессов центральной сенситизации, играющей одну из ключевых ролей патогенезе ЦНБС [153]. Также значимым фактором более быстрого наступления ЦНБС согласно данным нашего исследования, стал более высокий балл EDSS. Данный вывод подтверждается исследованием, где у пациентов с более высокой степенью инвалидности по шкале EDSS статистически значимо чаще встречался невропатический болевой синдром. Исследователи объясняют данные результаты более глубоким поражением ЦНС, выраженными процессами нейровоспаления [154].

Таким образом, в ходе работы были выявлены определенные клинико-диагностические характеристики ЦНБС, которые представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Клинико-диагностические характеристики болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга

Группа маркеров	Маркер	Характер изменений
Клинические	Анамнез заболевания	При ЗСОНМ интенсивность и длительность БС выше
	Аффективные нарушения (шкала Бека, шкала SF-36)	У пациентов с БС статистически чаще выявляется депрессия и снижение социальной активности
		Наличие депрессии в рамках коморбидных расстройств, а также более высокая степени инвалидизации по шкале EDSS ассоциированы с более ранним наступлением БС
Томографические	Расположение очагов демиелинизации на МРТ	Дорсолатеральное расположение ОД достоверно чаще встречается у пациентов с ДЗ и БС
Лабораторные	Концентрация провоспалительных цитокинов	Повышенное содержание: IL8, S-TNF-R1 в сыворотке крови; IL-1β при спонтанном синтезе; IL10, MCP-1, IL18 при митоген-индуцированной стимуляции вирусом NDV.

Продолжение таблицы 15

		Умеренная положительная корреляционная связь между интенсивностью болевого синдрома и уровнем $\text{TNF}\alpha$ и S-TNF-R1
		Повышение концентрации IL18 и IL8 у пациентов с ДЗ может быть ассоциировано с более ранним наступлением ЦНБС

ВЫВОДЫ

1. Нейропатический болевой синдром, болезненные тонические мышечные спазмы и симптом Лермитта являлись основными видами ЦНБС. Продолжительность боли составила $39,8 \pm 3,4$ дня при рассеянном склерозе и $48,77 \pm 4,2$ дня - при заболеваниях спектра нейрооптикомиелита. Интенсивность нейропатической боли у пациентов с ЗСОНМ выше, чем у пациентов в РС. У 63,6% пациентов с впервые диагностированным демиелинизирующим заболеванием боль являлась одним из первых клинических симптомов. Более высокая степень инвалидизации по шкале EDSS выступает фактором, взаимосвязанным с более ранним наступлением болевого синдрома.

2. Коморбидным расстройством у пациентов с болевыми синдромами при поражении спинного мозга являлась депрессия, наличие которой ассоциировано с более ранним наступлением болевого синдрома.

3. Болевой синдром в значительной степени влиял на качество жизни пациентов. Показатели психического компонента здоровья и социального функционирования были снижены.

4. Дорсолатеральное расположение очагов демиелинизации в спинном мозге при МРТ ассоциировано с ЦНБС, в то время как протяженность очага в сагиттальных срезах и ширина в аксиальных срезах не имели связи с наличием болевого синдрома.

5. У пациентов с болевым синдромом выявлено статистически значимое повышение концентрации IL8, S-TNF-R1 в сыворотке крови; IL-1 β при спонтанном синтезе; IL10, MCP-1, IL18 при митоген-индуцированной стимуляции вирусом. Интенсивность боли коррелирует с уровнем TNF α и S-TNF-R1. Повышение концентрации IL18 и IL8 ассоциировано с ранним наступлением болевого синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе МРТ у пациентов с ДЗ рекомендовано обращать особое внимание на дорсолатеральную локализацию очагов в спинном мозге, так как данная группа пациентов имеет более высокий шанс развития ЦНБС.
2. С учетом высокой частоты БС в дебюте ДЗ, при имеющихся клинических признаках нейропатического болевого синдрома целесообразно рассматривать возможность выполнения МРТ даже при отсутствии очаговых неврологических симптомов.
3. При обследовании пациентов целесообразно назначение анализа крови на исследование уровня IL-8 и IL-18, в качестве дополнительного предиктивного инструмента для оценки шансов развития БС у пациентов с ДЗ и возможного мониторингирования эффективности проводимой терапии.
4. Всем пациентам с ДЗ и сопутствующим БС рекомендовано проводить скрининг на сопутствующие психоэмоциональные нарушения с использованием валидизированных шкал.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДЗ – демиелинизирующие заболевания

РС – рассеянный склероз

ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконейромиелита

AQR-4 – антитела к аквапорину 4

НБ – невропатическая боль

ЦНБС – центральный невропатический болевой синдром

ЦНС – центральная нервная система

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

БС – болевой синдром

СМ – спинной мозг

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПНС – периферическая нервная система

КИС – клинический изолированный синдром

AMPA – аминокислота-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат

NMDA – N-метил-D-аспартат

NMDAR – рецепторы, активирующие NMDA

КА - каинат

LTP- долговременная потенция болевых импульсов

CGPR – кальцитонин-ген родственный пептид

АНС – антиноцептивная система

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

BDNF – нейротрофический фактор мозга

PAG – периаквадуктальное серое вещество

ПСВ – периаквадуктальное серое вещество

RVM – роstralный вентромедиальный отдел

PVO – роstralный вентромедиальный отдел

ХНБС – хронический невропатический болевой синдром

IL-8 – интерлейкин 8

ТН – тригеминальная невралгия

СЛ – симптом Лермитта

БТМС – болезненные тонические мышечные спазмы

ВСМБ – вертеброгенная скелетно-мышечная боль

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

МАО – ингибиторы моноаминооксидазы

EDSS – расширенная шкала оценки инвалидизации

DN4 – шкала «Невропатическая боль в 4 вопросах»

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

SF36 – 36-ти пунктový опросник оценки здоровья

STIR – режим «инверсии-восстановления» спинового эха с подавлением жира

SPAIR – режим «инверсии-восстановления» спинового эха с спектрально-селективным затуханием

ОД – очаг демиелинизации

IFN α – интерферон-альфа

IFN γ – интерферон-гамма

IL-6 – интерлейкин 6

IL-10 – интерлейкин–10

G-CSF –гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

IL-1 α - интерлейкин 1-бета

IL18 –интерлейкин 18

TNF α – фактор некроза опухолей альфа

S-TNF-R1 – растворимый рецептор фактора некроза опухолей 1

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

ПЭР – психоэмоциональные расстройства

СТТ – спинно-таламический тракт

СМЖ – спинномозговая жидкость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jarius, S. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, FRS, to the early history of neuromyelitis optica / S. Jarius, B. Wildemann // *Journal of neurology*. – 2013. – Vol. 260. – №. 1. – P. 100-104.
2. Консенсус экспертных рекомендаций по маршрутизации, диагностике и ведению пациентов с расстройствами оптического спектра нейромиеелита / А. Н. Бойко, К. З. Бахтиярова, Л. В. Брылев [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – №. 5. – С. 140-147.
3. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)–revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management / S. Jarius, O. Aktas, I. Ayzenberg [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271. – №. 1. – P. 141-176.
4. Анти-МОГ-ассоциированный миеелит / А. И. Исайкин, О. Н. Воскресенская, Т. И. Кузьминова, Е. В. Ермилова, О. В. Стежко // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12. – №. 3. – С. 87-92.
5. Pain in neuromyelitis optica – prevalence, pathogenesis and therapy / M. Bradl, Y. Kanamori, I. Nakashima [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – №. 9. – P. 529-536.
6. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification / A. B. O'Connor, S. R. Schwid, D. N. Herrmann [et al.] // *PAIN®*. – 2008. – Vol. 137. – №. 1. – P. 96-111.
7. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis / H. Heitmann, V. Biberacher, L. Tiemann [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 22. – №. 9. – P. 1224-1230.
8. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder / V. S. Chavarro, M. A. Mealy, A. Simpson [et al.] // *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 3. – №. 6. – P. e286.

9. Latremoliere, A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *The journal of pain*. – 2009. – Vol. 10. – №. 9. – P. 895-926.
10. Волков, А. И. Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления / А. И. Волков, М. В. Мельников, А. Н. Бойко // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – №. S1. – С. 4-9.
11. Нейровоспаление в патогенезе нейропатического болевого синдрома / Т. П. Оспельникова, А. Д. Шитова, О. Н. Воскресенская, Е. В. Ермилова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122. – №. 6. – С. 7-13.
12. Autoimmune neuroinflammatory diseases: role of interleukins / A. W. Khan, M. Farooq, M. J. Hwang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – №. 9. – P. 7960.
13. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли / О. С. Давыдов, Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкин [и др.] // *Российский журнал боли*. – 2018. – №. 4. – С. 5-41.
14. Bouhassira, D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira // *PAIN*. – 2005. – Vol. 114. – №. 1-2. – P. 29-36.
15. Ware J. E. Jr. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) / J. E. Jr Ware, C. D. Sherbourne // *Med Care*. – 1992. – Vol. 30. – №. 6. – P. 473-83.
16. Pain, depression, and quality of life in Neuromyelitis Optica Spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody–seropositive patients / I. Ayzenberg, D. Richter, E. Henke [et al.] // *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 8. – №. 3. – P. e985.
17. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России / А. Н. Бойко, К. З. Бахтиярова, М. А. Шерман [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2022. – Т. 14. – №. 1S. – С. 9-15.

18. Быков, Ю. Н. Дифференциальная диагностика невропатической боли / Ю. Н. Быков, А. Н. Калягин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №. 1. – С. 4-10.
19. Central neuropathic pain / J. Rosner, D. C. de Andrade, K. D. Davis [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2023. – Vol. 9. – №. 1. – P. 73.
20. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов / Д. В. Киселев, Н. Н. Спирин, Н. С. Баранова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6 – №. 10. – С. 556-562.
21. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes / R. D. Treede, T. S. Jensen, J. N. Campbell [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70. – №. 18. – P. 1630-1635.
22. Болевые феномены при клинически изолированном синдроме / А. В. Захаров, И. Е. Повереннова, Е. А. Гиндулина, Н. И. Кузнецова // Российский журнал боли. – 2012. – № 1(34). – С. 27-28.
23. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study / Y. Kanamori, I. Nakashima, Y. Takai [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 77. – №. 7. – P. 652-658.
24. Woolf, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity / C. J. Woolf // Nature. – 1983. – Vol. 306. – №. 5944. – P. 686-688.
25. Numbers, densities, and colocalization of AMPA-and NMDA-type glutamate receptors at individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats / M. Antal, Y. Fukazawa, M. Eordogh [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2008. – Vol. 28. – №. 39. – P. 9692-9701.
26. A conditional deletion of the NR1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury-induced pain / S. M. South, T. Kohno, B. K. Kaspar [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2003. – Vol. 23. – №. 12. – P. 5031-5040.

27. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain / C. Li, Y. Lei, Y. Tian [et al.] // *Molecular Pain*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1744806919847366.
28. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain / J. A. Coull, S. Beggs, D. Boudreau [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – №. 7070. – P. 1017-1021.
29. Мозговой нейротрофический фактор при рассеянном склерозе / А. А. Сёмкина, В. М. Алифирова, М. А. Титова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2019. – Т. 119. – №. 2-2. – С. 28-35.
30. Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord / S.M. Garraway, J.R. Huie // *Neural Plasticity*. – 2016.- P. 1-19
31. Moon, H. C. Reduced GABAergic neuronal activity in zona incerta causes neuropathic pain in a rat sciatic nerve chronic constriction injury model / H. C. Moon, Y. S. Park // *Journal of pain research*. – 2017. – P. 1125-1134.
32. Involvement of the ventrolateral periaqueductal gray matter-central medial thalamic nucleus-basolateral amygdala pathway in neuropathic pain regulation of rats / Y. Sun, J. Wang, S. H. Liang [et al.] // *Frontiers in neuroanatomy*. – 2020. – Vol. 14. – P. 32.
33. Millan, M. J. Descending control of pain / M. J. Millan // *Progress in Neurobiology*. – 2002. – Vol. 66. – №. 6. – P. 355-474.
34. Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение / Л. Т. Ахмеджанова, О. Н. Воскресенская, А. И. Исайкин, Е. В. Ермилова, Т. И. Насонова, П. А. Черноусов, В. В. Русин // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – №. 11. – С.1375-1380.
35. Microglial cell population dynamics in the injured adult central nervous system / R. Ladeby, M. Wrenfeldt, D. Garcia-Ovejero [et al.] // *Brain Research Reviews*. – 2005. – Vol. 48. – №. 2. – P. 196-206.

36. Ji, R. R. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? / R. R. Ji, T. Berta, M. Nedergaard // PAIN. – 2013. – Vol. 154. – P. S10-S28.
37. Нейро-микроглиальные взаимодействия в спинальных центрах модуляции боли при развитии нейропатического болевого синдрома / И. В. Манжуло, О. С. Огурцова, А. А. Тыртышная [и др.] // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34. – №. 2. – С. 151-158.
38. Tumor necrosis factor-mediated downregulation of spinal astrocytic connexin43 leads to increased glutamatergic neurotransmission and neuropathic pain in mice / N. Morioka, F. F. Zhang, Y. Nakamura [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2015. – Vol. 49. – P. 293-310.
39. ATP-mediated glia signaling / M. L. Cotrina, J. H. Lin, J. C. López-García [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2000. – Vol. 20. – №. 8. – P. 2835-2844.
40. Ren, K. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation / K. Ren, R. Torres // Brain Research Reviews. – 2009. – Vol. 60. – №. 1. – P. 57-64.
41. NMDA-рецепторы регулируют гены ключевых иммунных функций в лимфоцитах больных рассеянным склерозом / У. Ш. Кузьмина, Л. Ф. Зайнуллина, С. В. Садовников [и др.] // Иммунология. – 2019. – Т. 40. – №. 1. – С. 27-34.
42. The Role of Autophagy and Apoptosis in Neuropathic Pain Formation / M. F. Liao, K. T. Lu, J. L. Hsu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – №. 5. – P. 2685.
43. Elevated interleukin-8 enhances prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain / G. B. Cui, J. Z. An, N. Zhang [et al.] // Molecular Pain. – 2012. – Vol. 8. – P. 11.
44. Maghzi, A. H. IL1- β expression in multiple sclerosis / A. H. Maghzi, A. Minagar // Journal of the Neurological Sciences. – 2014. – Vol. 343. – №. 1-2. – P. 1.
45. The role of IL-6 and IL-1beta in painful perineural inflammatory neuritis / E. Eliav, R. Benoliel, U. Herzberg [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2009. – Vol. 23. – №. 4. – P. 474-484.

46. Anti-interleukin-6 receptor antibody reduces neuropathic pain following spinal cord injury in mice / T. Murakami, T. Kanchiku, H. Suzuki [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2013. – Vol. 6. – №. 5. – P. 1194-1198.
47. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain / W. Guo, H. Wang, M. Watanabe [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – №. 22. – P. 6006-6018.
48. Yan, X. Endogenous interleukin-1 β in neuropathic rats enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn through coupling with presynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptors / X. Yan, H. R. Weng // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288. – №. 42. – P. 30544-30557.
49. IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats / R. X. Zhang, A. Li, B. Liu [et al.] // *PAIN*. – 2008. – Vol. 135. – №. 3. – P. 232-239.
50. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord / S. Ohtori, K. Takahashi, H. Moriya [et al.] // *Spine*. – 2004. – Vol. 29. – №. 10. – P. 1082-1088.
51. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- α -Necroptosis Pathway / Y. W. Duan, S. X. Chen, Q. Y. Li [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – №. 13. – P. 7191.
52. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors / E. A. Carswell, L. J. Old, R. L. Kassel [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1975. – Vol. 72. – №. 9. – P. 3666-3670.
53. Li, Q. Y. Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain / Q. Y. Li, H. Y. Xu, H. J. Yang // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2017. – Vol. 42. – №. 19. – P. 3709-3712.
54. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity / D. Sachs, F. Q. Cunha, S. Poole [et al.] // *PAIN*. – 2002. – Vol. 96. – №. 1-2. – P. 89-97.

55. Categorization of chronic pain subtypes and contributing biomarkers in heart failure / A. B. Smith, J. Rausch, F. A. White [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2026. – P. zvag040.
56. Interleukin-18 in chronic pain: Focus on pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets / J. Ju, Z. Li, X. Jia [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2024. – Vol. 201. – P. 107089.
57. IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? / U. Felderhoff-Mueser, O. I. Schmidt, A. Oberholzer [et al.] // *Trends in Neurosciences*. – 2005. – Vol. 28. – №. 9. – P. 487-493.
58. Role of IL-18 in overt pain-like behaviour in mice / W. A. Verri Jr, T. M. Cunha, D. A. Magro [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol. 588. – №. 2-3. – P. 207-212.
59. Mirabelli, E. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions / E. Mirabelli, S. Elkabes // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 793745.
60. Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins / A. W. Khan, M. Farooq, M. J. Hwang [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – №. 9. – P. 7960.
61. Яхно, Н. Н. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. В кн.: «Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты» / Н. Н. Яхно, О. С. Давыдов; под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – М. : ООО «Буки-Веди», 2016. – 605-627.
62. Osterberg, A. Central pain in multiple sclerosis — prevalence and clinical characteristics / A. Osterberg, J. Boivie, K. A. Thuomas // *European Journal of Pain*. – 2005. – Vol. 9. – №. 5. – P. 531-542.
63. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / S. Houshi, M. J. Tavallaei, M. Barzegar [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 57. – P. 103472.

64. Heward, K. D. Multiple sclerosis presenting with paroxysmal symptoms: Patients at the limitations of current diagnostic criteria / K. D. Heward, C. Roy-Hewitson, A. J. Solomon // *Multiple Sclerosis*. – 2024. – Vol. 30. – №. 11-12. – P. 1566-1570.
65. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов / Д. В. Киселев, Н. Н. Спирин, Н. С. Баранова [и др.] // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Т. 6. – №. 10. – С. 556-562.
66. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis / G. Cruccu, A. Biasiotta, S. Di Rezze [et al.] // *PAIN*. – 2009. – Vol. 143. – №. 3. – P. 186-191.
67. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification / A. B. O'Connor, S. R. Schwid, D. N. Herrmann [et al.] // *PAIN*. – 2008. – Vol. 137. – №. 1. – P. 96-111.
68. Lhermitte Sign / D. Teoli, F. Rocha Cabrero, T. Smith [et al.] // *StatPearls*. – 2025.
69. Al-Araji, A. H. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis / A. H. Al-Araji, J. Oger // *Multiple Sclerosis*. – 2005. – Vol. 11. – №. 4. – P. 398-402.
70. Racke, M. K. Pain in Multiple Sclerosis: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Management Through Clinical Vignettes / M. K. Racke, E. M. Frohman, T. Frohman // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 799698.
71. Вышлова, И. А. Невропатический болевой синдром при рассеянном склерозе / И. А. Вышлова, С. М. Карпов, И. Д. Гербекова // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2022. – Т. 17. – №. 3. – С. 299-301.
72. Solaro, C. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment / C. Solaro, E. Trabucco, M. Messmer Uccelli // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2013. – Vol. 13. – №. 1. – P. 320.
73. Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain / N. B. Finnerup, L. Sørensen, F. Biering-Sørensen [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2007. – Vol. 207. – №. 1. – P. 139-149.

74. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis / A. Spissu, A. Cannas, P. Ferrigno [et al.] // *Movement Disorders*. – 1999. – Vol. 14. – №. 2. – P. 331-335.
75. Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis / E. Waubant, P. Alizé, A. Tourbah [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – №. 12. – P. 2320-2321.
76. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study / A. Truini, F. Galeotti, S. La Cesa [et al.] // *PAIN*. – 2012. – Vol. 153. – №. 10. – P. 2048-2054.
77. Prevalence of Lhermitte's sign in multiple sclerosis versus neuromyelitis optica / M. Etemadifar, N. Mehrbod, L. Dehghani [et al.] // *Iranian Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 13. – №. 1. – P. 50-51.
78. Asseyer, S. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies / S. Asseyer, G. Cooper, F. Paul // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 778.
79. Pain in neuromyelitis optic spectrum disorder / H. Xue, W. Yang, Y. Zhao [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 68. – P. 104192.
80. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics / S. M. Kim, M. J. Go, J. J. Sung [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2012. – Vol. 69. – №. 8. – P. 1026-1031.
81. Lucas, S. Paroxysmal painful tonic spasms in neuromyelitis optica spectrum disorder / S. Lucas, P. Lalive d'Epinay, A. M. Lascano // *eNeurologicalSci*. – 2023. – Vol. 30. – P. 100443.
82. Новикова, Е. С. Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита / Е. С. Новикова, А. С. Котов, С. В. Котов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16. – Прил. 2. – С. 38-43.
83. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis / A. Truini, P. Barbanti, C. Pozzilli [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2013. – Vol. 260. – №. 2. – P. 351-367.

84. Киселев, Д. В. Болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии / Д. В. Киселев, Н. Н. Спирин, М. С. Карпова // Нервные болезни. – 2023. – № 2. – С. 32-43.
85. Попкова, Е. В. Болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом / Е. В. Попкова, О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт // Национальный вестник медицинских ассоциаций. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 40-44.
86. Depression in multiple sclerosis — review / S. Maier, R. Balasa, M. Buruian [et al.] // Romanian Journal of Neurology. – 2015. – Vol. 14. – №. 1. – P. 22-28.
87. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis / R. E. Boeschoten, A. M. J. Braamse, A. T. F. Beekman [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 372. – P. 331-341.
88. Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder / K. Nakazawa, T. Noda, K. Ichikura [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2018. – Vol. 25. – P. 309-315.
89. Anxiety and Depression as Comorbidities of Multiple Sclerosis / F. Mustač, H. Pašić, F. Medić [et al.] // Psychiatria Danubina. – 2021. – Vol. 33. – Suppl. 4. – P. 480-485.
90. Зарубина, Н. В. Влияние депрессии на отношение к болезни у пациентов с рассеянным склерозом / Н. В. Зарубина, Н. Н. Спирин, М. А. Быканова // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 9. – С. 71-76.
91. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review / R. A. Marrie, S. Reingold, J. Cohen [et al.] // Multiple Sclerosis. – 2015. – Vol. 21. – №. 3. – P. 305-317.
92. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? / S. Harsanyi, I. Kupcova, L. Danisovic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 24. – №. 1. – P. 578.
93. Miller, A. H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression / A. H. Miller, V. Maletic, C. L. Raison // Biological Psychiatry. – 2009. – Vol. 65. – №. 9. – P. 732-741.

94. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression / A. K. Walker, A. Kavelaars, C. J. Heijnen [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2013. – Vol. 66. – №. 1. – P. 80-101.
95. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury / G. Wasner, B. B. Lee, S. Engel [et al.] // *Brain*. – 2008. – Vol. 131. – №. 9. – P. 2387-2400.
96. Increasing the sensitivity of MRI for the detection of multiple sclerosis lesions by long axial coverage of the spinal cord: a prospective study in 119 patients / M. O. Breckwoldt, J. Gradl, S. Hähnel [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 264. – №. 2. – P. 341-349.
97. Improved Lesion Detection by Using Axial T2-Weighted MRI with Full Spinal Cord Coverage in Multiple Sclerosis / S. Galler, J. P. Stellmann, K. L. Young [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2016. – Vol. 37. – №. 5. – P. 963-969.
98. MRI in chronic spinal cord injury patients with and without central pain / N. B. Finnerup, C. Gyldensted, E. Nielsen [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – №. 11. – P. 1569-1575.
99. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: A review / L. Cacciaguerra, E. Sechi, M. A. Rocca [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 993645.
100. Бойко, А. Н. Новые методы нейровизуализации оценки активности нейровоспаления при рассеянном склерозе / А. Н. Бойко, М. Б. Долгушин, М. А. Каралкина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123. – № 7, вып. 2. – С. 8-14.
101. Pregabalin and gabapentin for pain / S. Mathieson, C. C. Lin, M. Underwood [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1315.
102. Марусиченко, В. В. Применение прегабалина для лечения периферической и центральной нейропатической боли у взрослых (научный обзор) / В. В. Марусиченко, И. А. Евтушенко // *Международный неврологический журнал*. – 2016. – №. 2(80). – С. 101-111.

103. Moisset, X. Neuropathic pain: Evidence based recommendations / X. Moisset // *Presse Médicale*. – 2024. – Vol. 53. – №. 2. – P. 104232.
104. Murphy, K. L. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives / K. L. Murphy, J. R. Bethea, R. Fischer // *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. – Brisbane : Codon Publications, 2017. – Chapter 4.
105. Макаров, С. А. Антидепрессанты в лечении боли / С. А. Макаров, М. В. Чурюканов, В. В. Чурюканов // *Российский журнал боли*. – 2016. – №. 3-4(51). – С. 74-84.
106. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab / M. Araki, T. Aranami, T. Matsuoka [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2013. – Vol. 23. – №. 4. – P. 827-831.
107. Araki, M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica / M. Araki // *Neurochemistry International*. – 2019. – Vol. 130. – P. 104315.
108. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients / A. Jacob, M. Matiello, B. G. Weinshenker [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2009. – Vol. 66. – №. 9. – P. 1128-1133.
109. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial / L. Kappos, P. O'Connor, E. W. Radue [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – №. 15. – P. 1582-1591.
110. Zhou, H. Y. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain / H. Y. Zhou, S. R. Chen, H. L. Pan // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 4. – №. 3. – P. 379-388.
111. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain / S. Collins, M. J. Sigtermans, A. Dahan [et al.] // *Pain Medicine*. – 2010. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1726-1742.
112. Nicholson, K. J. Upregulation of GLT-1 by treatment with ceftriaxone alleviates radicular pain by reducing spinal astrocyte activation and neuronal hyperexcitability / K.

- J. Nicholson, T. M. Gilliland, B. A. Winkelstein // *Journal of Neuroscience Research*. – 2014. – Vol. 92. – №. 1. – P. 116-129.
113. The SF-36 in multiple sclerosis: why basic assumptions must be tested / J. Hobart, J. Freeman, D. Lamping [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2001. – Vol. 71. – №. 3. – P. 363-370.
114. 2024 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis / F. Barkhof, D. S. Reich, J. Oh [et al.] // *The Lancet Neurology*. – Vol. 24. – №. 10. – P. 866-879.
115. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита / С. А. Джуккаева, Е. В. Ермилова, Ш. Р. Набиев, О. Н. Воскресенская // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2023. – Т. 15. Приложение № 1. - С. 31-34.
116. Клинические и электрофизиологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе / М. В. Чурюканов, В. В. Алексеев, М. Л. Кукушкин [и др.] // *Российский журнал боли*. – 2011. – № 3-4(32-33). – С. 8-12.
117. Cytokines in Neuropathic Pain and Associated Depression / J. G. Lees, B. Fivelman, S. S. Duffy [et al.] // *Modern Trends in Pharmacopsychiatry*. – 2015. – Vol. 30. – P. 51-66.
118. Клинические особенности болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга / Е. В. Ермилова, О. Н. Воскресенская, Т. П. Оспельникова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – С. 19-23.
119. Rodrigues, P. A systematic review and meta-analysis of neuropathic pain in multiple sclerosis: Prevalence, clinical types, sex dimorphism, and increased depression and anxiety symptoms / P. Rodrigues, B. da Silva, G. Trevisan // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2023. – Vol. 154. – P. 105401.
120. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study / M. Nakamura, I. Miyazawa, K. Fujihara [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 255. – №. 2. – P. 163-170.

121. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study / C. Solaro, G. Brichetto, M. P. Amato [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – №. 5. – P. 919-921.
122. Comparison of Neuropathic Pain in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis / J. W. Hyun, H. Jang, J. Yu [et al.] // *Journal of Clinical Neurology*. – 2020. – Vol. 16. – №. 1. – P. 124-130.
123. Fatigue, Depression, and Anxiety Among Ambulating Multiple Sclerosis Patients / S. AlSaeed, T. Aljouee, N. M. Alkhawajah [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 844461.
124. Психологические особенности пациентов с центральным болевым синдромом при рассеянном склерозе / М. В. Чурюканов, В. В. Алексеев, М. Л. Кукушкин [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2011. – Т. 3. – №. 2. – С. 42-46.
125. Вехина, Е. А. Оценка качества жизни с применением опросника SF-36 у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита в Ярославской области / Е. А. Вехина, Д. С. Касаткин // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2023. – Т. 17. – №. 3, П. 1. – С. 36-40.
126. Спирин, Н. Н. Симптоматическая терапия рассеянного склероза: коррекция психоэмоциональных нарушений / Н. Н. Спирин, Д. С. Касаткин // *Неврологический вестник*. – 2010. – Т. 42. – №. 1. – С. 78-83.
127. Pain and participation in social activities in people with relapsing remitting and progressive multiple sclerosis / D. Jain, C. N. Bernstein, L. A. Graff [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. – 2023. – Vol. 9. – №. 3.
128. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) / C. Trebst, S. Jarius, A. Berthele [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 261. – №. 1. – P. 1-16.
129. Современные возможности магнитно-резонансной диагностики рассеянного склероза. Обзор литературы / И. Ю. Дегтярев, В. Д. Завадовская, А. П. Куражов [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2024. – Т. 23. – №. 1. – С. 116-125.

130. Ермилова, Е. В. Клинико-радиологические характеристики центрального болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга / Е. В. Ермилова, О. Н. Воскресенская, Ш. Р. Набиев // Медицинский Совет. – 2025. – № 3. – С. 90-95.
131. MRI in chronic spinal cord injury patients with and without central pain / N. B. Finnerup, C. Gyldensted, E. Nielsen [et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – №. 11. – P. 1569-1575.
132. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain / G. Chen, Y. Q. Zhang, Y. J. Qadri [et al.] // Neuron. – 2018. – Vol. 100. – №. 6. – P. 1292-1311.
133. Гоголева, В. С. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении / В. С. Гоголева, М. С. Друцкая, К. С. Н. Атретханы // Молекулярная биология. – 2019. – Т. 53. – №. 5. – С. 790-798.
134. Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом / Е. В. Ермилова, О. Н. Воскресенская, С. Л. Рыжикова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – №. 4. – С. 55-61.
135. Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: do cytokines trigger off exacerbations? / J. Beck, P. Rondot, L. Catinot [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 1988. – Vol. 78. – №. 4. – P. 318-323.
136. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1beta expression that correlates with pain behavior in the rat / S. M. Sweitzer, R. W. Colburn, M. Rutkowski [et al.] // Brain Research. – 1999. – Vol. 829. – №. 1-2. – P. 209-221.
137. Microglia shield the murine brain from damage mediated by the cytokines IL-6 and IFN- α / P. K. West, B. Viengkhon, I. L. Campbell [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1036799.

138. Mahad, D. J. The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) / D. J. Mahad, R. M. Ransohoff // *Seminars in Immunology*. – 2003. – Vol. 15. – №. 1. – P. 23-32.
139. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2009. – Vol. 29. – №. 6. – P. 313-326.
140. CCL2 is a key mediator of microglia activation in neuropathic pain states / M. A. Thacker, A. K. Clark, T. Bishop [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2009. – Vol. 13. – №. 3. – P. 263-272.
141. Effects of epidural TNF- α inhibitor injection: analysis of the pathological changes in a rat model of chronic compression of the dorsal root ganglion / N. R. Kim, J. W. Lee, S. R. Jun [et al.] // *Skeletal Radiology*. – 2012. – Vol. 41. – №. 5. – P. 539-545.
142. Leung, L. TNF-alpha and neuropathic pain--a review / L. Leung, C. M. Cahill // *Journal of Neuroinflammation*. – 2010. – Vol. 7. – P. 27.
143. Scholz, J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia / J. Scholz, C. J. Woolf // *Nature Neuroscience*. – 2007. – Vol. 10. – №. 11. – P. 1361-1368.
144. Maguire, A. D. TNF α in MS and Its Animal Models: Implications for Chronic Pain in the Disease / A. D. Maguire, J. R. Bethea, B. J. Kerr // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 780876.
145. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors / D. Aderka, H. Engelmann, Y. Maor [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 1992. – Vol. 175. – №. 2. – P. 323-329.
146. Increase in interleukin-6 levels is related to depressive phenomena in the acute (relapsing) phase of multiple sclerosis / E. Koutsouraki, E. Hatzifilipou, D. Michmizos [et al.] // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2011. – Vol. 23. – №. 4. – P. 442-448.
147. White, F. A. Chemokines: integrators of pain and inflammation / F. A. White, S. K. Bhangoo, R. J. Miller // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2005. – Vol. 4. – №. 10. – P. 834-844.

148. Beyond inflammation: the multifaceted therapeutic potential of targeting the CXCL8-CXCR1/2 axis in type 1 diabetes / G. Fousteri, M. Jones, R. Novelli [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1576371.
149. Chronic Neuropathic Pain and Comorbid Depression Syndrome: From Neural Circuit Mechanisms to Treatment / Y. Zhang, H. Ma, Y. Bai [et al.] // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2024. – Vol. 15. – №. 13. – P. 2432-2444.
150. Couper, K. N. IL-10: the master regulator of immunity to infection / K. N. Couper, D. G. Blount, E. M. Riley // *Journal of Immunology*. – 2008. – Vol. 180. – №. 9. – P. 5771-5777.
151. Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10 / E. D. Milligan, S. J. Langer, E. M. Sloane [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 21. – №. 8. – P. 2136-2148.
152. Austin, P. J. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines / P. J. Austin, G. Moalem-Taylor // *Journal of Neuroimmunology*. – 2010. – Vol. 229. – №. 1-2. – P. 26-50.
153. Pain and Depression: A Systematic Review / W. W. IsHak, R. Y. Wen, L. Naghdechi [et al.] // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 26. – №. 6. – P. 352-363.
154. Sensory and pain modulation profiles of ongoing central neuropathic extremity pain in multiple sclerosis / I. Srotova, J. Kocica, J. Vollert [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2021. – Vol. 25. – №. 3. – P. 573-594.