

БОЛЬ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

В.Б. Войтенков^{1,2}, Е.В. Екушева²

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

В обзоре рассматриваются различные аспекты болевого синдрома у пациентов с боковым амиотрофическим синдромом: этиология, распространенность, основные клинические характеристики и патофизиологические особенности. Представлены современные аспекты ведения этой категории больных. У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом болевой синдром не является редкостью и сопровождается до 80% случаев, осложняя течение и без того неуклонно прогрессирующего заболевания. Боль при боковом амиотрофическом склерозе достоверно снижает функциональную активность и качество жизни пациентов, повышает частоту развития аффективных расстройств. Болевой синдром часто остается вне поля зрения клиницистов, сосредоточенных главным образом на наличии и прогрессировании «моторного» дефицита. Все вышеизложенное диктует необходимость более внимательного подхода к диагностике и лечению болевого синдрома у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болевой синдром, невропатическая боль, центральная сенситизация.

(Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Боль при боковом амиотрофическом склерозе. *Клиническая практика*. 2019; 10(2):66–73. doi: 10.17816/clinpract10266–73)

PAIN IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

V.B. Voitenkov^{1,2}, E.V. Ekusheva²

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St-Petersburg, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education under the FSBU «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

In this review, we discuss different aspects of pain syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis: etiology, incidence, pathophysiology and main clinical features. Also we review the modern approaches to the treatment of pain in amyotrophic lateral sclerosis. Pain is actually not rare in this condition: it appears in 80% of patients, affecting their quality of life and functional activity, leading to the development of depressive and anxiety disorders. Pain in amyotrophic lateral sclerosis is often overlooked by clinicians, since their attention may focus on the motor symptoms of the disease. Thus, a more careful approach is needed to diagnose and treat pain in amyotrophic lateral sclerosis.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, pain, neuropathic pain, central sensitization.

(For citation: Voitenkov VB, Ekusheva EV. Pain in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(2):66–73. doi: 10.17816/clinpract10266–73)

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является редким нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся неуклонным прогрессированием с наступлением дыхательной недостаточности и невозможности осуществления акта самостоятельного дыхания, что приводит

к смертельному исходу в течение 2–4 лет от дебюта болезни [1]. При БАС нарушаются функции верхнего и нижнего мотонейронов с формированием многоуровневого моторного дефицита, исключение составляют глазодвигательные мышцы, активность которых сохраняется даже при полной утрате всех остальных двигательных функций,

что продемонстрировано у пациентов с БАС на фоне многолетней искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях продленной жизни [2].

На протяжении всего времени изучения БАС болевому синдрому не уделялось достаточного внимания [3–5], что обусловлено сформировавшимся взглядом на это заболевание как на болезнь, сопровождающуюся поражением исключительно двигательной системы [6, 7]. Между тем болевой синдром нередко наблюдается при БАС и оказывает отрицательное влияние на функциональную активность, качество жизни пациентов и ухаживающих за ними родственников [8–10], а также на дальнейшее течение и прогноз заболевания [11, 12].

В обзоре рассматриваются различные аспекты болевого синдрома при БАС: этиология, распространенность, основные клинические характеристики и патофизиологические особенности, а также современные аспекты ведения этой категории пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Болевой синдром у пациентов с БАС наблюдается достоверно чаще, чем в сопоставимой по возрасту и полу здоровой популяции [8, 10, 13]: по данным различных исследователей [10, 13–21], частота встречаемости варьирует от 15 до 85%. Столь большой разброс имеющихся данных, вероятно, обусловлен различными подходами к верификации и оценке болевого синдрома у пациентов с БАС, а также разными клиническими вариантами и длительностью заболевания у исследуемых больных.

Интенсивность, характер, локализация и течение болевого синдрома у пациентов с БАС, как и сопровождающие его симптомы, отличаются большой вариабельностью [17, 22]; в ряде случаев боль возникает в дебюте заболевания, раньше симптомов двигательного дефицита. У пациентов с БАС возможно развитие невропатического болевого синдрома, сопровождающегося разнообразными характерными проявлениями, например чувством жжения, подергивания, прострелов, феноменами аллодинии, гиперпатии и др. [17, 23], процент встречаемости которого, согласно опроснику для выявления невропатической боли (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire, DN4), около 9% [23]. Ноцицептивная боль нередко наблюдается при БАС [10]. В одном из исследований [18] с использованием опросника для оценки боли (Pain Detect Questionnaire, PD-Q) было показано, что в 80% случаев сумма набранных в результате тестирования баллов составила

менее 12 из возможных 32, что свидетельствует о ноцицептивном характере имеющейся боли у анализируемых пациентов с БАС.

У 92% больных БАС наблюдаются крампи [24], развивающиеся, как правило, на фоне текущей дегенерационной мышечной активности [25], причем в 25% случаев они являются причиной развития болевого синдрома, в особенности при спинальной форме [25], как и спастичность у этой категории больных [17]. Важно заметить, что крампи могут быть первым симптомом у больных БАС, опережая развитие моторного дефицита более чем на 2 года [26, 27]. Описано возникновение боли в области плечевого пояса, наблюдаемое в 10% случаев в дебюте заболевания [28].

При прогрессировании рассматриваемого нейродегенеративного заболевания происходит существенное уменьшение мышечной массы и сокращение объема двигательной активности с развитием вторичных дегенеративных изменений в суставах и соединительной ткани [7, 17]. Все это закономерно приводит к появлению скелетно-мышечной боли [17], миофасциальных и миотонических болевых синдромов, сопровождающихся в ряде случаев развитием контрактур и появлением интенсивной боли [28, 29]. У некоторых пациентов на поздних стадиях заболевания возникает диффузная, плохо дифференцированная боль [17], а в последний месяц жизни до 52% пациентов отмечают постоянную боль средней или выраженной интенсивности [30]. Важно заметить, что при наступлении дыхательной недостаточности и переводе больного БАС на ИВЛ, к вышеописанным расстройствам добавляются боли, связанные с проведением реанимационных мероприятий, наблюдаемые в 80% случаев [31]. Вместе с тем при многолетнем проведении ИВЛ (5–15 и более лет) данных об отдельно возникающих болевых проявлениях, непосредственно связанных с ИВЛ, нет [32].

В настоящее время остается неясным вопрос, насколько различные характеристики болевого синдрома коррелируют с имеющимся функциональным дефицитом у пациентов с БАС и течением заболевания на уже развернутой стадии [13, 17, 19, 33, 34]. Длительное наблюдение (от 35 до 846 дней) за физическим состоянием и психологическим статусом больных БАС, в том числе с помощью визуальной аналоговой шкалы, продемонстрировало увеличение интенсивности болевого синдрома лишь на 1 балл по указанной шкале за период с первого до последнего визита [35].

Нейропатическая боль при БАС может быть обусловлена непосредственным поражением соматосенсорной системы: в частности, в 10–15% случаев показано замедление скорости проведения импульса по афферентным трактам [15, 16, 36], а также процессов центральной сенситизации [17]. По данным биопсии нервов, в 75% случаев обнаруживаются признаки бессимптомной невропатии тонких и автономных волокон и телец Мейснера [11, 16]. Количественное сенсорное тестирование у пациентов с БАС не показывает отклонений от нормы, вместе с тем наблюдается достоверное повышение частоты аксонального отека сенсорных волокон [37].

Развитие ноцицептивной боли при БАС связано в том числе с малоподвижностью пациентов и связанными с этим изменениями соединительной ткани. Именно поэтому у данной категории больных наблюдается хороший ответ при приеме нестероидных противовоспалительных средств, не имеющих эффекта при лечении нейропатической боли [38].

Депрессивные нарушения отмечаются почти у половины больных БАС — в 47% случаев, из них большая часть (до 30%) принимают антидепрессанты [39, 40]. Показано, что при сопутствующей депрессии болевой синдром у таких пациентов наблюдается достоверно чаще, верно и обратное взаимоотношение [39, 41]. Развитие аффективных расстройств, с одной стороны, обусловлено осознанием наличия неизлечимого и неуклонного прогрессирующего заболевания [39, 40], а с другой — связано с различными патофизиологическими механизмами [17], недостаточно изученными на сегодняшний день.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Главной целью терапии болевого синдрома у пациентов с БАС является снижение его частоты, интенсивности и предотвращение дальнейшей хронизации. Применяется широкий спектр лекарственных средств (табл. 1) и нефармакологических методов воздействия. До 80% пациентов североамериканской популяции с БАС используют обезболивающие средства, из которых 22% составляют опиоидные анальгетики [41]. Использование в клинической практике средств из группы каннабиноидов, в частности тетрагидроканнабинола, не показало существенного эффекта при лечении больных БАС, ранее продемонстрированного в многочисленных экспериментальных исследованиях. Применение мемантина с целью терапии болезненных крампи у больных БАС также не обнаружило клинического эффекта [42]. Вместе с тем, учитывая тяжесть состояния пациентов и характер течения заболевания, данный вопрос нуждается в дальнейшем уточнении [43–45].

Лекарственные средства, используемые

ЛС/ЛП	Дизайн исследования, источник	Число пациентов
Невропатическая боль в конечностях		
Габапентин	Указания EFNS 78 [46]	Не определено
Прегабалин	Указания EFNS 78 [46]	Не определено
Трициклические антидепрессанты	Указания EFNS 78 [46]	Не определено
Крампи		
Хинина сульфат	Систематический обзор клинических исследований [47]	1586
Мексилетин	2-я фаза рандомизированного двойного слепого исследования [48]	60
Леветирацетам	Открытое пилотное исследование [49]	20
Спастичность		
Леветирацетам	Открытое пилотное исследование [49]	20
Боль вследствие невозможности перемены положения		
НПВС и ацетаминофен	Обсервационное исследование [50]	24
Опиоиды	Обсервационное исследование [51]	124

Примечание. * — цит. с изм. по [17]). ЛС/ЛП — лекарственные

Таблица

в терапии болевого синдрома у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом*

Результаты	Механизм действия	Доза, мг/сут	Побочные эффекты	Противопоказания
Невропатическая боль в конечностях				
Эффективны при различных типах невропатической боли	Блокада кальциевых каналов, уменьшение высвобождения глутамина	900–3600	Головокружение, сонливость, атаксия, периферические отеки, увеличение массы тела, тремор, нистагм	Нет
	Блокада кальциевых каналов, уменьшение высвобождения глутамина	150–600	Головокружение, сонливость, атаксия, периферический отек, увеличение массы тела	Нет
	Блокада обратного захвата моноаминов	50–100	Сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, сонливость	Аритмия, удлинение интервала Q-T, гипертрофия простаты, закрытоугольная глаукома, гипокалиемия
Крампи				
Достоверное уменьшение представленности (на 28%) и интенсивности (на 10%) крампи	Снижение возбудимости окончаний двигательных нервов	250–500	Головная боль, головокружение, бессонница, аритмии, боли в сердце, тромбоцитопения, тошнота, рвота, маточные кровотечения, гепатит, гипогликемия	Аритмия, удлинение интервала Q-T, гипертрофия простаты, почечная и печеночная недостаточность, гипокалиемия
Достоверное уменьшение представленности (на 31%) и интенсивности (на 45%) крампи	Подавление трансмембранного тока ионов калия	300–900	Тошнота, рвота, нистагм, нарушение аккомодации, атаксия, тремор, парестезии, сонливость, спутанность сознания, головокружение, брадикардия, гипотензия	Аритмии, удлинение интервала Q-T, атриовентрикулярная блокада
Достоверное уменьшение представленности крампи	Торможение тока Ca ²⁺ через каналы N-типа, снижение высвобождения кальция	3000	Назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение	Возраст старше 65 лет; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации
Спастичность				
Достоверное снижение выраженности спастичности	Торможение тока Ca ²⁺ через каналы N-типа, снижение высвобождения кальция	3000	Назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение	Возраст старше 65 лет; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации
Боль вследствие невозможности перемены положения				
Частичное или полное уменьшение болевого синдрома в 51% случаев	В зависимости от варианта НПВС	В зависимости от варианта НПВС	Гастроинтестинальные нарушения	Аллергии, сердечная недостаточность
Высокая эффективность, купирование болевого синдрома в 73% случаев	Агонисты опиоидных рецепторов (μ, κ, δ)	30	Запоры, тошнота, рвота	Гиперчувствительность, паралитическая кишечная непроходимость

средства/лекарственные препараты, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Физиотерапия и лечебная физкультура имеют важное значение для терапии различных проявлений БАС и других прогрессирующих заболеваний, в том числе болевого синдрома при них [52, 53]. Среди немедикаментозных методов лечения у этих пациентов рассматриваются физиотерапия, методы мануального воздействия (массаж, остеопатическая коррекция) и лечебная гимнастика [29, 54–56]. В частности, регулярная лечебная физкультура с растяжением и сгибанием конечностей предотвращает развитие и прогрессирование спастичности и формирование контрактур [29, 54]. Определенный эффект может наблюдаться при использовании внутрисуставных инъекций лидокаина и глюкокортикостероидов, а также применении холодных и теплых компрессов [57, 58]. Продемонстрировано положительное влияние билатеральной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (протокол тета-вспышками) [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БАС болевой синдром не является редкостью: наблюдается у большей части (до 80%) пациентов и осложняет течение и без того неуклонно прогрессирующего заболевания. Боль при БАС достоверно снижает функциональную активность и качество жизни пациентов, повышает частоту развития аффективных расстройств и таким образом утяжеляет катастрофическую картину заболевания. Болевой синдром часто остается вне поля зрения клиницистов, сосредоточенных главным образом на наличии и прогрессировании «моторного» дефицита. Все вышеизложенное диктует необходимость не только более внимательного подхода к диагностике и лечению болевого синдрома у пациентов с БАС, но и дальнейшего всестороннего изучения данного вопроса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н., Галицкий С.А. Боковой амиотрофический склероз (современные представления, прогнозирование исходов, эволюция медицинской стратегии) // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2011. — №3. — С. 244–251. [Zhivolupov SA, Rashidov

NA, Samartsev IN, Galitsky SA. Amyotrophic lateral sclerosis (contemporary views, prognosis of outcomes, evolution of medical strategy). *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2011;(3):244–251. (In Russ).]

2. Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Лысогорская Е.В., и др. *Боковой амиотрофический склероз*. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 688 с. [Zakharova MN, Illarioshkin SN, Lysogorskaya EV, et al. *Amyotrophic lateral sclerosis*. In: *Neurology. National Guidelines. Abridged edition*. Ed by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 688 p. (In Russ).]

3. Wicks P. Reassessing received wisdom in ALS — pain is common when studied systematically. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):531–532. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03541.x.

4. Nicholson K, Murphy A, McDonnell E, et al. Improving symptom management for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):20–24. doi: 10.1002/mus.25712.

5. Delpont B, Beauvais K, Jacquin-Piques A, et al. Clinical features of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical challenge. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):11–15. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.009.

6. Handy CR, Krudy C, Boullis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a neglected aspect of disease. *Neurol Res Int*. 2011;2011:403808. doi: 10.1155/2011/403808.

7. Екушева Е.В. *Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты*. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2016. — 48 с. [Ekusheva EV. *Sensomotornaya integratsiya pri porazhenii tsentral'noj nervnoj sistemy: klinicheskie i patogeneticheskie aspekty*. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 48 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006661768>. Ссылка активна на 14.02.2019.

8. Chiò A, Canosa A, Gallo S, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):551–555. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03540.x.

9. Raheja D, Stephens HE, Lehman E, et al. Patient-reported problematic symptoms in an ALS treatment trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(3–4):198–205. doi: 10.3109/21678421.2015.1131831.

10. Wallace VC, Ellis CM, Burman R, et al. The evaluation of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a case controlled observational study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(7–8):520–527. doi: 10.3109/21678421.2014.951944.
11. Nolano M, Provitera V, Manganelli F, et al. Non-motor involvement in amyotrophic lateral sclerosis: new insight from nerve and vessel analysis in skin biopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017;43(2):119–132. doi: 10.1111/nan.12332.
12. Vucic S. Sensory and autonomic nervous system dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017;43(2):99–101. doi: 10.1111/nan.12336.
13. Hanisch F, Skudlarek A, Berndt J, Kornhuber ME. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(3):e00296. doi: 10.1002/brb3.296.
14. de Castro-Costa CM, Oria RB, Machado-Filho JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (northeastern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(3B):761–774. doi: 10.1590/s0004-282x1999000500006.
15. Truini A, Biasiotta A, Onesti E, et al. Small-fibre neuropathy related to bulbar and spinal-onset in patients with ALS. *J Neurol.* 2015;262(4):1014–1018. doi: 10.1007/s00415-015-7672-0.
16. Dalla Bella E, Lombardi R, Porretta-Serapiglia C, et al. Amyotrophic lateral sclerosis causes small fiber pathology. *Eur J Neurol.* 2016;23(2):416–420. doi: 10.1111/ene.12936.
17. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2017;16(2):144–157. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30358-1.
18. Stephens HE, Lehman E, Raheja D, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: patient and physician perspectives and practices. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;17(1–2):21–29. doi: 10.3109/21678421.2015.1074701.
19. Pizzimenti A, Aragona M, Onesti E, Inghilleri M. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Funct Neurol.* 2013;28(2):115–119. doi: 10.11138/FNeur/2013.28.2.115.
20. Jensen MP, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(6):1155–1163. doi: 10.1016/j.apmr.2004.11.028.
21. Abe Y, Miyashita M, Ito N, et al. Attitude of outpatients with neuromuscular diseases in Japan to pain and use of analgesics. *J Neurol Sci.* 2008;267(1–2):22–27. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.027.
22. Lopes LC, Galhardoni R, Silva V, et al. Beyond weakness: characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: a controlled study. *Eur J Pain.* 2018;22(1):72–83. doi: 10.1002/ejp.1091.
23. Moisset X, Cornut-Chauvinc C, Clavelou P, et al. Is there pain with neuropathic characteristics in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A cross-sectional study. *Palliat Med.* 2016;30(5):486–494. doi: 10.1177/0269216315600332.
24. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve.* 2005;32(4):431–442. doi: 10.1002/mus.20341.
25. Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, et al. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2016;53(4):513–517. doi: 10.1002/mus.24892.
26. de Carvalho M, Swash M. Cramps, muscle pain, and fasciculations: not always benign? *Neurology.* 2004;63(4):721–723. doi: 10.1212/01.wnl.0000134609.56166.15.
27. D’Ovidio F, d’Errico A, Farina E, et al. Amyotrophic lateral sclerosis incidence and previous prescriptions of drugs for the nervous system. *Neuroepidemiology.* 2016;47(1):59–66. doi: 10.1159/000448618.
28. Ho DT, Ruthazer R, Russell JA. Shoulder pain in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;13(1):53–55. doi: 10.1097/CND.0b013e31821c5623.
29. Burke K, Ellrodt AS, Levine J, et al. Exploring the use of educational material about shoulder dysfunction: a quality improvement project in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(5):379–382. doi: 10.1097/PHM.0000000000000885.
30. Goy ER, Carter J, Ganzini L. Neurologic disease at the end of life: caregiver descriptions of Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med.* 2008;11(4):548–554. doi: 10.1089/jpm.2007.0258.
31. Hirano YM, Yamazaki Y, Shimizu J, et al. Ventilator dependence and expressions of need: a study of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Soc Sci Med.* 2006;62(6):1403–1413. doi: 10.1016/j.socscimed.2005.08.015.
32. Попова Л.М. Амьотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни. — М.: Медицина; 1998. — 143 с. [Popova LM. *Amiotroficheskiy*

bokovoj skleroz v usloviyakh prodlennoj zhizni. Moscow: Meditsina; 1998. 143 p. (In Russ.)]

33. Rivera I, Ajroud-Driss S, Casey P, et al. Prevalence and characteristics of pain in early and late stages of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(5–6):369–372. doi: 10.3109/21678421.2012.751614.

34. Ganzini L, Johnston WS, Hoffman WF. Correlates of suffering in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1999;52(7):1434–1440. doi: 10.1212/wnl.52.7.1434.

35. Adelman EE, Albert SM, Rabkin JG, et al. Disparities in perceptions of distress and burden in ALS patients and family caregivers. *Neurology.* 2004;62(10):1766–1770. doi: 10.1212/01.wnl.0000125180.04000.a4.

36. Weis J, Katona I, Muller-Newen G, et al. Small-fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology.* 2011;76(23):2024–2029. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e553a.

37. Isak B, Pughahl K, Karlsson P. Quantitative sensory testing and structural assessment of sensory nerve fibres in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2017;373:329–334. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.005.

38. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5. doi: 10.1002/14651858.cd005226.pub3.

39. Atassi N, Cook A, Pineda C.M, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12(2):109–112. doi: 10.3109/17482968.2010.536839.

40. Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):102–108. doi: 10.1136/jnnp-2011-300188.

41. Stephens HE, Lehman E, Raheja D, et al. The role of mental health and self-efficacy in the pain experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(3–4):206–212. doi: 10.3109/21678421.2015.1131832.

42. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2.

43. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral

sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2009.200642.

44. Giacoppo S, Mazzon E. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regen Res.* 2016;11(12):1896–1899. doi: 10.4103/1673-5374.197125.

45. Karst M. [Cannabinoids in pain medicine. (Article in German)]. *Schmerz.* 2018;32(5):381–396. doi: 10.1007/s00482-018-0299-1.

46. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

47. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, et al. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD005044. doi: 10.1002/14651858.CD005044.pub2.

48. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology.* 2016;86(16):1474–1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000002507.

49. Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(4):210–215. doi: 10.1080/17482960802430773.

50. Newrick PG, Langton-Hewer R. Pain in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(8):838–840. doi: 10.1136/jnnp.48.8.838.

51. O'Brien T, Kelly M, Saunders C. Motor neurone disease: a hospice perspective. *BMJ.* 1992;304(6825):471–473. doi: 10.1136/bmj.304.6825.471.

52. Bello-Haas VD. Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2018;8:45–54. doi: 10.2147/DNND.S146949.

53. Екушева Е.В., Данилов А.Б. Наследственная спастическая параплегия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2002. — Т.102. — №8. — С. 44–52. [Ekusheva EV, Danilov AB. Hereditary spastic paraplegia. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2002;102(8):44–52. (In Russ).]

54. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle Nerve.* 2014;50(1):4–13. doi: 10.1002/mus.24202.

55. Maggiani A, Tremolizzo L, Della Valentina A, et al. Osteopathic manual treatment for amyotrophic lateral sclerosis: a feasibility pilot study. *Open Neurol J.* 2016;10:59–66. doi: 10.2174/1874205X01610010059.

56. Sandstedt P, Littorin S, Johansson S, et al. Disability and contextual factors in patients with amyotrophic lateral sclerosis — a three-year observational study. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(4):439–449. doi: 10.3233/JND-180322.

57. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Physiotherapy interventions for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004258. doi: 10.1002/14651858.CD004258.

58. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Acupuncture for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005319. doi: 10.1002/14651858.CD005319.

59. Di Lazzaro V, Pellegrino G, Ranieri F, et al. Effects of repetitive TMS of the motor cortex on disease progression and on glutamate and GABA levels in ALS: A proof of principle study. *Brain Stimul.* 2017;10(5):1003–1005. doi: 10.1016/j.brs.2017.05.003.

60. Ni Z, Chen R. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2015;4:22. doi: 10.1186/s40035-015-0045-x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Войтенков Владислав Борисович

канд. мед. наук, зав. отделением функциональных методов диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»;

адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9,

e-mail: dvlad203@inbox.ru, **SPIN-код:** 6190-6930, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Екушева Евгения Викторовна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;

e-mail: ekushevaev@mail.ru, **SPIN-код:** 8828-0015, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3638-6094>